

VON SCHMERZ

ZU SCHMERZ

VON SCHMERZ ZU SCHMERZ

WIE WIR TEMPERATUREN WAHRNEHMEN

JAN SIEMENS & MUAD ABD EL HAY

Beim Wahrnehmen von Hitze und Kälte, dem Schmecken scharfer Speisen und Empfinden von Schmerzen scheint es sich um sehr unterschiedliche Sinnesqualitäten zu handeln. Molekular betrachtet sind sie auf die Funktion einiger weniger Nervenzellrezeptoren zurückzuführen. Kürzlich haben Heidelberger Wissenschaftler ein Mitglied dieser einflussreichen Familie mit einer neuen Funktion in Verbindung gebracht: Dieser Rezeptor ist beteiligt an der Regulation der Körpertemperatur.

D

Der Sommer 2018 wird wegen seiner lang anhaltenden und früh beginnenden Hitze, verbunden mit einer extremen Dürre, als Jahrhundert-Sommer in Erinnerung bleiben. Seit dem Beginn regelmäßiger Messungen im Jahr 1881 waren nach Angaben des Deutschen Wetterdienstes nur der Sommer 1911 noch trockener und der Sommer 2003 noch heißer. Während die Medien über die Gründe der wochenlangen Hitzeperiode spekulierten, interessierte die meisten Menschen vor allem eines: Abkühlung! Schwimmbäder, Ventilatoren, ein kaltes Eis – vieles hilft dabei oder fühlt sich zumindest gut an. Interessant ist, dass man sich an die Hitze gewöhnen kann: Im April, zu Anfang der Saison, fühlen sich 30 Grad Celsius wärmer an als am Ende im August. Wie nehmen wir Temperaturen wahr? Wie empfindet unser Körper kalt, warm und heiß?

Der Temperatursinn des Menschen erstreckt sich über die Bereiche „schmerzhaft kalt“, „sehr kalt“, „kalt“, „neutral“.

„Die eigentliche Temperaturwahrnehmung findet im Gehirn statt.“

„warm“, „heiß“ und „schmerzhaft heiß“. Wie wir Temperaturen empfinden, ist von einem wichtigen Faktor abhängig: der Geschwindigkeit, mit der sich die Temperatur verändert. Verändert sie sich um 0,5 Grad pro Minute, sind Temperaturunterschiede zwischen 31 und 36 Grad für uns nicht wahrnehmbar – die Temperaturwechsel erfolgen zu langsam, um vom Gehirn wahrgenommen zu werden. Verändert sich die Temperatur rasch, beispielsweise in einer Minute um sechs Grad, wird bereits ein Unterschied von 0,3 Grad erkannt. Sehr sensible Körperregionen, etwa der Handrücken, können selbst Temperaturunterschiede von 0,02 Grad wahrnehmen.

Aber wie sieht es aus mit der absoluten Temperatur? Können wir „nur“ wahrnehmen, wie sich die Temperatur verändert, die genaue Temperatur in Grad und Celsius aber nicht bestimmen? Dieser Frage sind Wissenschaftler bereits in den 1980er-Jahren nachgegangen: Sie legten Versuchsteilnehmern kleine, jeweils unterschiedlich temperierte Platten auf den Handrücken. Nach einiger Zeit wurden die Probanden gefragt, welche Temperatur die Platte wohl habe. Das Ergebnis: Die Versuchsteilnehmer schätzten die Qualitäten „kalt“ beziehungsweise „heiß“ stets richtig ein. Beim konkreten Abfragen der Temperaturgrade stellte sich heraus, dass sie höhere Temperaturen grundsätzlich präziser einschätzten als niedrigere. Heute kennt man die Gründe dafür – auf zellulärer wie auf molekularer Ebene.

„Warme“ und „kalte“ Nervenfasern

Schon aus den 1920er-Jahren stammen Versuche zur elektrischen Weiterleitung von Temperaturreizen durch einzelne Nervenfasern. Damals erkannten die Wissenschaftler, dass es unterschiedliche Typen von Nervenfasern mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten gibt. Nervenfasern können wie Stromkabel isoliert sein. Dazu benutzt der Körper Myelin, eine fettartige Substanz. Abhängig von der Dicke der Myelinschicht verändern sich die Charakteristika

von Nervenfasern, vor allem aber ihre Leitungsgeschwindigkeit: Dünne, nicht isolierte Nervenfasern reichen Signale mit einer Geschwindigkeit von 0,2 bis zwei Metern pro Sekunde weiter; dicke, stark isolierte Nervenfasern erreichen Geschwindigkeiten bis zu 120 Metern pro Sekunde – das entspricht etwa 430 Kilometern in der Stunde. Ein dermaßen schnelles Weiterleiten von Signalen ist beispielsweise erforderlich, wenn man einen Gegenstand berührt und ihn anschließend bewegen will. Das Aufnehmen des mechanischen Berührungsreizes, die Verarbeitung durch das Nervensystem und die Organisation der Bewegung können nur dann gelingen, wenn Informationen in Bruchteilen von Sekunden von der Hand ins Hirn und wieder zurückgelangen. Temperaturreize brauchen keine derart schnellen Reaktionswege: Hier übernehmen in der Regel langsamere Nervenfasern das Weiterleiten der Signale. Eine Ausnahme bilden sehr heiße, gewebschädigende Temperaturen.

Mittlerweile ist bekannt, dass es insgesamt fünf Arten von Nervenfasern gibt, die für Temperaturstimuli zuständig sind: zwei Faserarten für Kältereize, eine Faserart für Wärmereize und noch einmal zwei Faserarten speziell für schmerzhaft Hitze. Es existieren also mehr Nervenfasern für Wärme- und Hitzeereize als für Kältereize, was erklären kann, warum die Versuchspersonen im eingangs geschilderten Experiment höhere Temperaturen stets besser einschätzen konnten als niedrige.

Molekulare Schleusen

Die verschiedenen Nervenfaserguppen können erklären, wie schnell oder langsam eine thermische Information verarbeitet wird. Wie aber wird das elektrische Signal generiert? Schließlich muss es einen Mechanismus geben, der den thermischen Reiz in ein elektrisches Potenzial übersetzt, das vom Nervensystem weitergeleitet werden kann. Einen Hinweis zur Beantwortung dieser Frage gibt die scharf schmeckende Chilischote, die vor allem Menschen in heißen Ländern gerne essen. Warum das so ist, wurde von Forschern häufig und gerne diskutiert: Die einen vermuteten eine antibakterielle Wirkung der Chilischote; andere meinten, das häufige Essen von Chili steigere die Toleranz für hohe Temperaturen und mache den Alltag für Menschen in heißen Ländern erträglicher. Schließlich wurde in der Chilischote Capsaicin entdeckt, ein Alkaloid, das die Schote der Chilipflanze scharf schmecken lässt. Zugleich lässt es beim Auftragen auf Körperpartien den Eindruck von Wärme entstehen – was jeder weiß, der einmal seine Muskelverspannungen mit einer Capsaicin enthaltenden Salbe behandelt hat. Doch wie kommt es zustande, dass ein und derselbe Wirkstoff uns einmal „Scharfe“ und einmal „Wärme“ empfinden lässt?

Im Jahr 1997 konnte eine Forschergruppe um den Sinnesphysiologen David Julius von der University of California ein Protein identifizieren, das als Rezeptor arbeitet – eine Art „Empfangsstation“ auf Zellen. An diesen Rezeptor bindet

Capsaicin. Nervenzellen, die diesen Rezeptor tragen, werden dadurch aktiviert. Der Rezeptor erwies sich als Kanal für Ionen und trägt das Namenskürzel TRPV1.

Und siehe da: Nicht nur der Wirkstoff Capsaicin, auch Temperaturen über 42 Grad können den Ionenkanal TRPV1 aktivieren. Ob also Capsaicin bindet oder ein heißer Stimulus einwirkt – beide Reize sorgen dafür, dass sich der Kanal öffnet. Positiv geladene Ionen strömen nun in die Nervenzellen ein, unter anderem Calcium, ein wichtiger Aktivator von Nervenzellen. Der Einstrom der Ionen sorgt für einen Dominoeffekt: Weitere Ionenkanäle öffnen sich und erzeugen ein gemeinsames elektrisches Signal. Dieses Signal wandert über die Nervenzellen und -fasern zum Gehirn: Dort findet die eigentliche Temperaturwahrnehmung statt. Schmerzhaftes Temperaturreize, die eine schnelle Körperreaktion erfordern, werden nicht im Gehirn, sondern

Forschung an komplexen biologischen Netzwerken

Der Exzellenzcluster „Cellular Networks“, kurz CellNetworks, hat zum Ziel, das Verhalten und die dynamische Veränderung komplexer biologischer Netzwerke zu beschreiben und ihre Regulationsmechanismen zu verstehen. Dafür vereint CellNetworks exzellente Forschungsgruppen aus verschiedenen Instituten der Heidelberger Lebenswissenschaften und bündelt die vielfältigen Kapazitäten und Kompetenzen, die der Wissenschaftsstandort Heidelberg in der lebenswissenschaftlichen Forschung zu bieten hat. Zu den außeruniversitären Partnern des Clusters zählen neben dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) das Europäische Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) und das Max-Planck-Institut für medizinische Forschung (MPIMF). Eine starke Stütze stellt zudem die DKFZ-ZMBH-Allianz dar, die die Grundlagenforschung am Zentrum für Molekulare Biologie (ZMBH) der Universität mit der Zell- und Tumorbologie des DKFZ zusammenbringt.

Die Mitarbeiter von CellNetworks erarbeiten gemeinsam Grundlagenwissen, forschen für medizinische Anwendungen und untersuchen technische Weiterentwicklungen. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit und die vielen internationalen Kooperationen am Cluster finden die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler optimale Forschungsbedingungen vor. Neben seinem breiten Forschungsnetzwerk mit Schwerpunkten in Europa, den USA, Japan, Indien und Australien bietet CellNetworks modernste Infrastruktur im Bereich der Zellbiologie und investiert in die Gewinnung hervorragender Nachwuchswissenschaftler.

www.cellnetworks.uni-hd.de

**„Probanden können
höhere Temperaturen
grundsätzlich
präziser einschätzen
als niedrigere.“**

„Ein unlängst entdeckter Rezeptor – TRPM2 – wirft ein ganz neues Licht auf die Temperatur- regulation in unserem Körperinneren.“

PHARMAKOLOGIE

im Rückenmark verarbeitet und unmittelbar an Muskelfasern weitergereicht: Ein Reflex wird ausgelöst, der uns beispielsweise die Hand blitzschnell von der heißen Herdplatte zurückziehen lässt – lange bevor eine komplette Temperaturempfindung im Hirn entstanden ist.

Analog zu den Warmrezeptoren der Nervenzellen gibt es auch Rezeptoren, die für Kälte zuständig sind (TRPM8). Auch bei ihnen handelt es sich um Ionenkanäle. Sie können von Menthol aktiviert werden, einer Substanz, die sich beispielsweise in der Pfefferminzpflanze findet, weswegen man auch von „Mentholrezeptoren“ spricht. Minze wird beispielsweise in Salben oder Kaugummi verwendet, um eine Empfindung der Kühle auszulösen. In gleicher Weise wie auf Menthol reagieren die Rezeptoren auf Temperaturen unter 26 Grad.

Molekulare Thermometer

Will man wissen, welche Aufgabe ein Protein – beispielsweise ein Rezeptor – im Körper erfüllt, sind Untersuchungen mit sogenannten Knock-out-Mäusen eine mittlerweile bewährte Methode. Bei den Tieren werden Gene gezielt ausgeschaltet (Gen-Knock-out). Dieses molekulargenetische Verfahren wandten Wissenschaftler auch für diejenigen Gene an, welche die Bauanleitung für den Warmrezeptor TRPV1 und den Kaltrezeptor TRPM8 tragen. Dabei zeigte sich Folgendes: Tiere, die aufgrund des genetischen Knock-outs über keine Kaltrezeptoren (TRPM8) mehr verfügen, können niedrige Temperaturen kaum mehr wahrnehmen. Überraschend war, dass die Effekte bei Tieren, deren Warmrezeptor (TRPV1) genetisch ausgeschaltet war, weit weniger offensichtlich ausfielen. Dieses Ergebnis ließ die Wissenschaftler vermuten, dass – anders als beim Kaltrezeptor TRPM8 – nicht nur der Warmrezeptor TRPV1 für das Wahrnehmen von Wärme und Hitze zuständig sein kann, sondern dass es noch weitere temperaturempfindliche Rezeptoren geben muss.

Mittlerweile sind insgesamt acht temperaturempfindliche Rezeptoren entdeckt, allesamt zelluläre Ionenkanäle, fachsprachlich TRP-Kanäle genannt (Transient Receptor Potential Channels). Die Temperaturprofile dieser Kanäle zeigen große Überschneidungen, speziell im hohen Temperaturbereich. Daraus lässt sich schließen, dass das Wahrnehmen höherer Temperaturen von mehreren Kanälen gleichzeitig gesteuert wird. Eine 2018 veröffentlichte Studie konnte diese Annahme mittlerweile bekräftigen.

Ein Rätsel ist nach wie vor das Empfinden von Wärme im Temperaturbereich zwischen 32 Grad und 40 Grad, den wir normalerweise nicht als schmerzhaft empfinden. Die dafür zuständigen Nervenfasern sind bekannt – der zugrunde liegende molekulare Mechanismus nicht. Kürzlich veröffentlichte Studien weisen auch hier auf eine wichtige Rolle des TRPV1-Rezeptors hin: Wird der Rezeptor in Untersuchungen



PROF. DR. JAN SIEMENS leitet seit dem Jahr 2013 eine Arbeitsgruppe am Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Heidelberg und ist Mitglied des Exzellenzclusters CellNetworks. Zuvor arbeitete er im Labor von David Julius an der University of California in San Francisco (USA) und baute eine unabhängige Nachwuchsforschergruppe im Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin auf. Sein Forschungsprojekt zur Wärmeregulation bei Säugetieren wird mit einem Consolidator Grant für exzellente junge Forscher des Europäischen Forschungsrats (ERC) mit rund zwei Millionen Euro gefördert.

Kontakt: jan.siemens@pharma.uni-heidelberg.de

FROM PAIN TO PAIN

HOW WE PERCEIVE TEMPERATURE

JAN SIEMENS & MUAD ABD EL HAY

A subject that seemed to be at the centre of small talk this summer is also one that has puzzled researchers for decades. Early studies investigating the characteristics of temperature sensation described it to be based on two factors: the speed of temperature change and the absolute temperature. Later studies described the nerve fibres that govern signal transmission from the skin to the brain. However, these studies did not reveal how these temperature-based nerve impulses are generated in the first place. The discoveries of capsaicin, the active compound of chili peppers, and its cognate receptor, TRPV1, were major breakthroughs in this regard. Once they had identified these first molecular thermometers, researchers were able to start deciphering the mechanisms underlying temperature sensation. Today we know of multiple temperature-sensitive molecules, such as TRPM8, the native receptor for menthol, which is found in peppermint and responsible for the sensation of cold. The sensation of heat, however, seems to be more complex, and several receptors can signal hot temperatures. Even less is known about the mechanisms that detect warmth.

In addition to the sensation of heat and cold, the ways in which our body deals with changes in environmental temperature have also long been of interest. A small area in the brain called the preoptic area seems to play a central role in governing thermoregulatory processes. In addition to being a local sensor of internal brain temperature, it acts as a relay station for signals entering the brain from the periphery and the outputs to the various effector organs for thermoregulation. Our group recently described TRPM2, another temperature-sensitive channel that is a player in body thermoregulation. With the help of our and other recently published studies, the scientific community aims to decode the complex mechanisms underlying temperature sensation and the body's response to temperature changes. ●

PROF. DR JAN SIEMENS has been heading a research group at the Institute of Pharmacology of the Medical Faculty Heidelberg since 2013 and is a member of the Cell-Networks Cluster of Excellence. He previously worked in the laboratory of David Julius at the University of California in San Francisco (USA) and established an independent junior research group at the Max Delbrück Center for Molecular Medicine in Berlin. His research project on thermoregulation in mammals is funded by a Consolidator Grant for excellent junior researchers of the European Research Council (ERC) in the amount of approximately two million euros.

Contact: jan.siemens@
pharma.uni-heidelberg.de

MUAD ABD EL HAY is a doctoral student in Jan Siemens' research group at the Institute of Pharmacology of the Medical Faculty Heidelberg. After graduating high school in Israel, he completed a bachelor's and master's programme in molecular medicine at the University of Ulm. For his doctoral thesis, he is investigating the molecular mechanisms of warmth and heat perception.

Contact: muad.abdelhay@
pharma.uni-heidelberg.de

“The receptors that govern our perception of temperature also play a role in sensing pain and regulating body temperature.”



MUAD ABD EL HAY ist Doktorand in der Arbeitsgruppe Siemens am Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Heidelberg. Nach seinem Abitur in Israel absolvierte er ein Bachelor- und Masterstudium Molekulare Medizin an der Universität Ulm. Im Rahmen seiner Doktorarbeit erforscht er die molekularen Mechanismen der Wärme- und Hitzeempfindung.

Kontakt: muad.abdelhay@pharma.uni-heidelberg.de

mit Tieren chemisch blockiert, sind sie nicht mehr fähig, im Gesicht und auf der Zunge Wärme zu empfinden. Unsere Arbeitsgruppe am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg geht diesem Rätsel intensiv nach.

Den Schmerz bekämpfen

Die Alltagserfahrung zeigt: Der Biss auf eine Chilischote kann nicht nur als „heiß“, sondern auch als schmerzhaft empfunden werden. Dies führte zu der wissenschaftlichen Frage, ob der Warmrezeptor TRPV1 auch für das Empfinden von Schmerzen wichtig sein könnte. Es zeigte sich: Viele schmerzempfindliche Nervenfasern tragen den Rezeptor TRPV1; der Rezeptor lässt nicht allein Hitzeschmerzen wahrnehmen, sondern ist tatsächlich mitverantwortlich für das Empfinden entzündlicher Schmerzen. Eine Entzündung liegt beispielsweise dem Sonnenbrand zugrunde. Wenn man sich mit einem Sonnenbrand unter die Dusche stellt und das warme Wasser über die Haut fließt, reagieren die sonnenbeschädigten Stellen sehr viel empfindlicher: Das harmlose warme Wasser wird als schmerzhaft wahrgenommen. Dafür maßgeblich verantwortlich ist der TRPV1-Rezeptor – er hat sich verändert und lässt die Nervenfasern sensibler reagieren.

Unsere Arbeitsgruppe in Heidelberg erforschte dieses Phänomen und entdeckte einen körpereigenen Mechanismus, der der Sensibilisierung des Warmrezeptors TRPV1 entgegenwirkt: Im unveränderten Zustand scheint TRPV1 an einen zweiten Rezeptor (GABA_{B1}) gebunden zu sein. Ein Aktivieren des GABA-Rezeptors unterbindet den „Übereifer“ von TRPV1.

Die Erkenntnis, dass TRPV1 auch bei entzündlichen Schmerzen eine Rolle spielt, führte zu einer Flut klinischer Studien. Untersucht wurde beispielsweise, ob sich der TRPV1-Rezeptor mit geeigneten Wirkstoffen blockieren lässt und Schmerzen dadurch gelindert werden können. In der Tat erwiesen sich die dafür eingesetzten Substanzen als imstande, den TRPV1-Rezeptor zu blockieren und Schmerzen zu lindern. Allerdings stellte sich dabei als Nebenwirkung eine erhöhte Körpertemperatur ein, ähnlich einer Fieberreaktion. Umgekehrt bewirkte eine Aktivierung des TRPV1-Rezeptors, dass die Körpertemperatur sank. Könnte der TRPV1-Rezeptor auch an der Regulation der Körpertemperatur beteiligt sein?

Neuronale Thermostate

Die Körpertemperatur beeinflusst alle Funktionen des Organismus, angefangen von enzymatischen Reaktionen in der Zelle bis hin zu den Geweben und Organen. Die Instanz, die unsere Körpertemperatur konstant und präzise bei 37 Grad hält, ist seit Langem bekannt: Im Hypothalamus des Gehirns findet sich die sogenannte präoptische Region. Sie registriert Abweichungen von der Körpertemperatur und leitet umgehend Gegenmaßnahmen ein. Unbekannt war bislang, welche Nervenzellen und welche molekularen Mechanismen den

sensiblen „neuronalen Thermostat“ im Gehirn zu dieser Funktion befähigen. Untersuchungen mit Tieren (Mausmodelle) lieferten erste Anhaltspunkte, um diese Frage zu beantworten: Es scheint in der präoptischen Region einen „Messfühler“ zu geben, der eine erhöhte Körpertemperatur (Fieber) erkennen kann. Er sorgt dafür, dass die Temperatur nicht weiter unkontrolliert steigt, und leitet die Maßnahmen ein, die den Körper vor Überhitzung schützen. Und auch bei diesem Messfühler handelt es sich um einen Ionenkanal: den wärmesensitiven Ionenkanal TRPM2.

Mit einem genetischen Trick ist es uns gelungen, in Nervenzellen, die mit TRPM2 bestückt sind, molekulare Schalter einzubauen, mit denen sich selektiv diese Nervenzellen an- und ausschalten lassen. Die Effekte sind drastisch: Eine Aktivierung der TRPM2-Nervenzellen lässt die Körpertemperatur von Mäusen von 37 auf 27 Grad sinken; nach einer Deaktivierung wird wieder die normale Körpertemperatur erreicht. Wir wie auch andere Arbeitsgruppen haben wissenschaftlich begründete Hinweise, dass in diesen Zellen auch noch weitere wärmesensitive Moleküle existieren müssen, um dort ganze feine und sensible Temperatursensitivität zu gewährleisten – schließlich wird unsere Körpertemperatur sehr genau und präzise reguliert.

Die Entdeckung dieser „Thermostatzellen“ – inklusive eines ihrer molekularen Wärmesensoren TRPM2 – kann eine Basis für gänzlich neue medizinische Anwendungen sein. Denkbar ist beispielsweise folgender medizinischer Nutzen: Bei einem Herzinfarkt verbrauchen die physiologischen Prozesse durch die mangelnde Sauerstoffversorgung schon bei normaler Körpertemperatur so viel Energie – und damit Sauerstoff –, dass die Zellen und das Gewebe geschädigt werden. Könnte man den neuronalen Thermostat mit Medikamenten beeinflussen und die Körpertemperatur gezielt senken, so dass sich durch diese Kühlung der Stoffwechsel verlangsamt, dann wäre ein Sauerstoffmangel, wie er hinter einer verstopften Ader im Herz – oder bei einem Schlaganfall im Hirn – entsteht, länger zu überbrücken, bis diese Ader im Krankenhaus wieder geöffnet werden kann. Mit einer solchen Maßnahme könnten Notfallmediziner also Zeit „erkaufen“. Eine entgegengesetzte Manipulation – das Verstellen des „Sollwertes“ in Richtung einer zeitweise leicht erhöhten Körpertemperatur – könnte vielleicht genutzt werden, um Fettleibigkeit zu behandeln: Über die angeregte Wärmebildung ließen sich überschüssige Fettreserven verbrennen. In diesem Zusammenhang ist es interessant zu wissen, dass fettleibige Menschen zumeist eine leicht erniedrigte Kernkörpertemperatur aufweisen. Für sie wäre eine Erhöhung zum Normalwert eine völlig neue therapeutische Option. Bislang ist all das noch „graue Theorie“ und der Weg zu einer sicheren klinischen Umsetzung weit. Aber die Grundlagen dafür sind von der Wissenschaft gelegt. ●