

SCHMERZ

OHNE ENDE

SCHMERZ OHNE ENDE

AUF DEM WEG ZUR PERSONALISIERTEN THERAPIE

JONAS TESARZ & ROHINI KUNER

Jeder Schmerz hinterlässt bleibende Spuren – und je länger er besteht, desto mehr gräbt er sich in unser Nervensystem ein. Mit der Zeit korreliert der Schmerz immer weniger mit seiner ursprünglichen Ursache, stattdessen sorgen zunehmend Veränderungen unseres Nervensystems dafür, dass der Schmerz chronisch wird – ein Schmerz ohne Ende. Mittlerweile lassen sich immer genauer einzelne Nervenschaltkreise identifizieren, die das Zusammenspiel zwischen einem Gewebeschaden und der Struktur, der Funktion und den Eigenschaften neuronaler Bahnen sowie deren Einfluss auf Verhalten und psychisches Befinden steuern. Diese Erkenntnisse werden am Universitätsklinikum Heidelberg genutzt, um neue Therapieansätze zu entwickeln.

C

Chronischer Schmerz ist weltweit eines der größten Gesundheitsprobleme: Mehr als ein Fünftel der erwachsenen Weltbevölkerung wird Schätzungen zufolge permanent von Schmerzen geplagt. Eine der häufigsten Formen ist der

„Heute wissen wir, dass chronische Schmerzen von Veränderungen in unserem Nervensystem vermittelt werden.“

chronische Rückenschmerz. Von dieser anhaltenden Pein sind nach den Daten der von der Weltgesundheitsorganisation WHO und der Weltbank ins Leben gerufenen „Global Burden of Disease“-Studie weit über 500 Millionen Menschen rund um den Globus betroffen. Langzeitstudien zeigen zudem, dass chronische Rückenschmerzen in den letzten 30 Jahren um mehr als 50 Prozent zugenommen haben. Als ursächlich gelten die veränderten Lebensbedingungen der modernen Welt. Chronischer Rückenschmerz ist jedoch keineswegs ein Problem der westlichen industrialisierten Welt allein: Auch in den drei ärmsten Ländern der Welt nennt die „Global Burden of Disease“-Studie Rücken- und Nackenschmerzen sowie Migräne unter den zehn häufigsten Ursachen für Behinderungen und eingeschränkte Lebensqualität. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, was die Gründe für die weltumspannende schwelende Schmerzpanemie sind und welche therapeutischen Folgerungen sich daraus ergeben. Am Universitätsstandort Heidelberg haben sich unterschiedliche Forschergruppen zusammengefunden, um Antworten auf diese Fragen zu finden.

Von der Struktur zur Funktion

Der medizinisch-technologische Fortschritt der letzten Jahrzehnte war insbesondere von bildgebenden Verfahren geprägt. Dies hat zu einem enormen Wissenszuwachs der neuroanatomischen und biomechanischen Zusammenhänge geführt. In der Schmerzmedizin hat die moderne Bildgebung ein klinisches Paradigma gefestigt, das sich darauf konzentrierte, die Erkrankungen von Organen und Geweben zu identifizieren, die Schmerzen zugrunde liegen – die neurophysiologische und biopsychosoziale Dynamik aber, die das Erleben von Schmerz beeinflusst, blieb

unberücksichtigt. Inzwischen wissen wir, dass der Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen des Bewegungsapparats und dem subjektiven Erleben von chronischem Schmerz gering ist und stattdessen Veränderungen unseres Nervensystems wesentlichen Anteil daran haben, wenn Schmerzen chronifizieren und zu langfristigen Lebensbegleitern werden.

Beispielsweise zeigte eine repräsentative Studie am Universitätsklinikum Heidelberg zur Häufigkeit und Ursache von Kreuzschmerzen, dass zwar fast jede fünfte Person an chronischen Rückenschmerzen litt, aber der Schmerz nur bei knapp jeder hundertsten Person auf eine spezifische Organerkrankung zurückzuführen war. Umgekehrt weiß man inzwischen, dass vermeintliche Organerkrankungen keineswegs notwendigerweise mit Schmerzen verbunden sein müssen – die meisten davon verursachen nur vorübergehend Schmerzen, die nach kurzer Zeit wieder von selbst verschwinden, oder laufen sogar vollständig schmerzfrei ab. So weist aktuellen Metaanalysen zufolge auch der überwiegende Anteil an schmerzfreen Personen scheinbare strukturelle Erkrankungen im Rückenbereich auf – beispielsweise zeigen sich bei fast 90 Prozent der 60-Jährigen degenerative Bandscheibenveränderungen, auch bei den 20-Jährigen sind es bereits 37 Prozent. Nüchtern betrachtet bedeutet dies, dass sich bei nahezu jedem Menschen strukturelle Veränderungen im Sinne von Degenerationen, Mikrorissen oder Überlastungszeichen nachweisen lassen – ganz unabhängig davon, ob er oder sie Schmerzen hat. Es ist ein zentrales Anliegen der Heidelberger Schmerzforschungsgruppen, diese Mechanismen der Schmerzchronifizierung, die ganz wesentlich von Veränderungen in unserem Nervensystem gesteuert werden, besser zu verstehen.

Paradigmenwechsel in der Schmerzforschung

Die Erkenntnis, dass chronische Schmerzen von Veränderungen unseres Nervensystems vermittelt werden, beruht auf drei wichtigen Beobachtungen:

- Strukturelle Veränderungen, also krankhafte Veränderungen von Organen und Geweben, können Schmerzen zwar auslösen, gerade zu Beginn – notwendigerweise mit Schmerzen einhergehen müssen diese Veränderungen jedoch nicht.
- Besteht ein Schmerz lange, kann er unser Nervensystem in krankhafter Weise verändern. Zurückzuführen ist das auf die „Neuroplastizität“ des Nervensystems: Das Aussehen und die Funktion von Nervenzellen und ganzen Hirnarealen verändern sich abhängig von ihrer Nutzung. Diese Plastizität des Nervensystems trägt entscheidend dazu bei, dass sich Schmerzen verselbständigen und chronifizieren.
- Diese neuroplastischen Prozesse im Zentralen Nervensystem (ZNS) spielen eine wichtige Rolle bei den meisten chronischen Schmerzerkrankungen – und sie erschweren die Behandlung.

Der grundlegende Wandel im Verständnis davon, was Schmerzen sind und wie Schmerzen entstehen, hat

Sonderforschungsbereich 1158

Der Sonderforschungsbereich „Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz: Struktur-Funktions-Merkmale neuraler Bahnen und deren Reorganisation“ (SFB 1158 der Deutschen Forschungsgemeinschaft) untersucht seit 2015 die Struktur- und Funktionszusammenhänge von Zellen, Schaltkreisen und Netzwerken, die der Wahrnehmung von Schmerz ihre Spezifität verleihen, und geht der Frage nach, wie sie sich beim Übergang vom akuten zum chronischen Schmerz verändern. Der Forschungsverbund setzt dazu translationale Strategien ein, um das gewonnene Wissen rasch in neue therapeutische Strategien umzusetzen. Koordiniert wird der Sonderforschungsbereich, den die DFG in einer zweiten Förderperiode mit rund 15,6 Millionen Euro fördert, von der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg. Sprecherin ist die Direktorin des Pharmakologischen Instituts an der Universität Heidelberg, Prof. Dr. Rohini Kuner. Beteiligt sind neben der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim (ZI), das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), die Universität Würzburg, die Universität des Saarlandes in Saarbrücken sowie das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn.

www.sfb1158.de



APL. PROF. DR. JONAS TESARZ arbeitet als Geschäftsführender Oberarzt in der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik am Universitätsklinikum Heidelberg und ist Mitglied der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg. Nach seiner Promotion über die Neurobiologie der Schmerzverarbeitung untersuchte er in seiner Habilitation den Einfluss biopsychosozialer Faktoren auf das Schmerzerleben. Neben der Erforschung des Einflusses traumatisierender Lebensereignisse auf die Schmerzverarbeitung gilt sein wissenschaftliches Interesse vor allem der Entwicklung und Bewertung neuer psychologischer Behandlungsansätze. Im Jahr 2015 zeichnete ihn die Deutsche Schmerzgesellschaft mit dem „Förderpreis für Schmerzforschung“ aus, 2018 erhielt er vom Deutschen Kollegium für Psychosomatische Medizin den Günter-Jantschek-Forschungspreis.

Kontakt: jonas.tesarz@med.uni-heidelberg.de

mittlerweile dazu geführt, dass die Diagnose „chronischer Schmerz“ als eigenständiges Krankheitsbild in die internationale Klassifikation für Krankheiten, den sogenannten ICD-11, aufgenommen worden ist. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse haben darüber hinaus eine neue Schmerzkatégorie, die sogenannten „noziplastischen Schmerzen“, entstehen lassen. Bislang wurden lediglich „nozizeptive Schmerzen“ (Schmerzen aufgrund anhaltender Entzündungen und Gewebeschäden) von „neuropathischen Schmerzen“ (Schmerzen aufgrund von Nervenschäden) unterschieden. Zu den Beschwerden von Patient:innen mit noziplastischen Schmerzen zählen häufig Schmerzen, die den ganzen Körper betreffen. Die Schmerzen sind ausgedehnter und intensiver als man angesichts des Ausmaßes identifizierbarer Gewebe- oder Nervenschädigung erwarten würde. Hinzu kommen ZNS-bedingte Symptome wie Müdigkeit, Schlaf-, Gedächtnis- und Stimmungsprobleme.

Noziplastische Schmerzen können isoliert auftreten, wie es häufig bei der Fibromyalgie, einer chronischen Schmerzerkrankung in verschiedenen Körperregionen, oder bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp der Fall ist.

Heidelberger Studienambulanz für klinische Schmerzforschung

In der Sektion für Integrierte Psychosomatik der Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik des Universitätsklinikums Heidelberg ist die Studienambulanz für Klinische Schmerzforschung (HeiSIS) angesiedelt. Hier werden innovative Ansätze zur Diagnose und Therapie chronischer Schmerzsyndrome der Muskulatur und des Skeletts entwickelt, beispielsweise für chronische Rückenschmerzen, Schmerzen bei rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis oder das Fibromyalgie-Syndrom. Viele Patient:innen, bei denen die Schmerzen trotz angemessener Behandlung bestehen bleiben, also chronifizieren, brauchen eine individuell angepasste Therapie, da unabhängig von ihrer Grunderkrankung oft körperliche, seelische und soziale Wechselwirkungen vorliegen. Das übergeordnete Ziel der Studie ist es, einen personalisierten Therapieansatz für Schmerzpatient:innen zu entwickeln und klinisch zu prüfen. Hierzu werden komplexe Berechnungsmodelle („deep learning“) und Algorithmen entwickelt, um unter realen alltäglichen Bedingungen diejenigen Faktoren zu identifizieren, die beim Chronifizieren von Schmerzen relevant sind. Entsprechend ihrer individuellen Beschwerden und ihrer persönlichen Charakteristik werden die Patient:innen unterschiedlichen Subgruppen zugeordnet, so dass sie gezielt behandelt werden können. Geleitet wird die Studienambulanz von Prof. Dr. Jonas Tesarz.

„Zur Chronifizierung von Schmerzen können auch psychologische Faktoren beitragen.“

Sie können aber auch Teil eines gemischten Schmerzzustands mit anhaltenden nozizeptiven oder neuropathischen Schmerzen sein. Diese Kombination ist für chronische Rückenschmerzen typisch. Wie nozioplastische Schmerzen entstehen, ist noch nicht vollständig geklärt. Womöglich spielen eine gesteigerte Schmerz- und Wahrnehmungsverarbeitung im Zentralen Nervensystem sowie eine veränderte Schmerzmodulation eine wichtige Rolle. Wichtig ist: Je länger Schmerzen anhalten, desto wahrscheinlicher wird es, dass nozioplastische Prozesse an Bedeutung gewinnen. Die moderne Schmerzforschung integriert deshalb mehr und mehr nozioplastische Mechanismen und berücksichtigt die verschiedenen Einflüsse auf das Nervensystem, die mitbestimmen, wie und wie lange Schmerz empfunden wird.

Schmerz und Psyche – Psyche und Schmerz

Zur Chronifizierung von Schmerzen können auch psychologische Faktoren beitragen, etwa Lern- und Gedächtnisprozesse sowie kognitive und emotionale Mechanismen, die bei psychischen Störungen eine Rolle spielen. Das ist eine aktuelle Erkenntnis unserer Arbeiten im Sonderforschungsbereich „Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz“ (siehe Infokasten). Wir konnten beispielsweise zeigen, dass Schmerzbahnen während der Chronifizierung regelrecht gekapert werden, um mit Nervenschaltkreisen zu interagieren, die psychische Störungen vermitteln. Auf diese Weise entstehen Schaltkreise, die nicht nur chronischen Schmerzen, sondern auch psychischen Problemen, etwa Angststörungen und Depressionen, den Weg bereiten. Der Zusammenhang ist bidirektional: Der Schmerz ebnet den Weg für psychische Beschwerden – umgekehrt beeinflussen psychische Beschwerden die Schmerzverarbeitung. Die beiderseitige Beziehung prägt das Schmerzempfinden der Patient:innen tiefgreifend.



PROF. DR. ROHINI KUNER ist Direktorin der Abteilung für Molekulare Pharmakologie des Pharmakologischen Instituts der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg. Nach dem Studium der Pharmazeutischen Biotechnologie in Indien wurde sie 1994 an der Universität von Iowa (USA) promoviert. Seit dem Jahr 2009 leitet sie das Pharmakologische Institut der Medizinischen Fakultät Heidelberg. Im Fokus ihrer Forschungsarbeiten stehen die der Schmerzchronifizierung zugrunde liegenden molekularen Mechanismen, neuronale Schaltkreise sowie die Entwicklung neuer Strategien für pharmakologische Therapien. Rohini Kuner ist Sprecherin und leitende Wissenschaftlerin des Sonderforschungsbereichs 1158 „Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz“. Ihre Forschungsaktivitäten wurden mit zahlreichen nationalen und internationalen Wissenschaftspreisen ausgezeichnet.

Kontakt: rohini.kuner@pharma.uni-heidelberg.de

Unsere Arbeitsgruppe „Schmerz“ in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik der Universitätsklinik Heidelberg hat sich intensiv damit beschäftigt, wie sich die Psyche auf die Wahrnehmung von Schmerzen auswirkt. Im Laufe unserer Forschungsarbeiten haben wir erkannt, dass das Empfinden von Schmerzen nachhaltig von frühkindlichen Stresserfahrungen und psychischen Traumata geformt wird. Bei Patient:innen mit chronischen Rückenschmerzen ließ sich beispielsweise zeigen, dass traumatisierende Lebensereignisse in der Vorgeschichte die Schmerzwahrnehmung charakteristisch verändern: Rückenschmerzpatient:innen mit Traumahintergrund wiesen eine den ganzen Körper betreffende Überempfindlichkeit für Schmerzreize auf. Bei Rückenschmerzpatient:innen hingegen, in deren Vorgeschichte kein Traumaerlebnis vorkam, zeigten sich nur lokal schmerzhaftere Areale des Rückens. Bei den Rückenschmerzpatient:innen mit Traumahintergrund korreliert die Schwere des erlebten psychischen Traumas zudem deutlich mit dem Grad der Schmerzüberempfindlichkeit.

Diese Daten sprechen für eine zentrale „Schmerz-Augmentation“, für eine anhaltende und sich gegenseitig verstärkende Verschlechterung des Schmerzschweregrades bei chronischen Schmerzpatient:innen mit traumatisierenden Lebensereignissen. Unsere neuen Erkenntnisse stützen auch die Hypothese, dass diese Patient:innen innerhalb der Schmerzpatient:innen eine eigene Gruppe bilden. Die Identifikation dieser Schmerzsubgruppe wirft auch die Frage auf, wie diese spezielle Untergruppe gezielt behandelt werden kann. Dies zu untersuchen ist umso wichtiger, weil derzeit generell noch weitgehend unklar ist, welche Schmerzpatient:innen von welcher Therapie profitieren.

Schmerz ist nicht gleich Schmerz

Viele Studien berichten davon, dass Patient:innen individuell sehr unterschiedlich auf eine Schmerztherapie

NO END TO PAIN

ON THE WAY TO PERSONALISED TREATMENT

JONAS TESARZ & ROHINI KUNER

Every instance of pain leaves a trace: the longer the pain persists, the more it alters the structures of our nervous system. In time, the pain correlates less and less with the original underlying structural or pathological changes. Instead, it is increasingly determined by the function, reorganisation and adaptation of neural pathways. This leads to complex changes in the patients' perception and behaviour.

Today we are able to identify, with increasing precision, individual neural circuits that control the interaction between tissue damage and the structure, function and characteristics of neural pathways, as well as their influence on behaviour and psychological well-being. Early-childhood trauma and learning experiences that elicit strong feelings of rejection seem to activate certain neural circuits that promote the generation of pain sensation and additional mental illness. At Heidelberg University Hospital, these findings are used to develop new therapeutic approaches. ●

“Today we know that chronic pain is driven by changes in our nervous system.”

APL. PROF. DR JONAS TESARZ is Managing Senior Physician of the Department of General Internal and Psychosomatic Medicine at Heidelberg University Hospital and a member of Heidelberg University's Medical Faculty Heidelberg. His doctoral thesis dealt with the neurobiology of pain processing; for his habilitation he examined the role of biopsychosocial factors in shaping pain perception. In addition to investigating the influence of traumatising life events on pain processing, his primary interest is developing and evaluating new psychological approaches to pain therapy. In 2015 the German Pain Society awarded him the "Förderpreis für Schmerzforschung" for his contribution to the advancement of pain research, and in 2018 the German College of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy presented him with the Günter Jantschek Research Award.

Contact: jonas.tesarz@med.uni-heidelberg.de

PROF. DR ROHINI KUNER heads the Department of Molecular Pharmacology of the Institute of Pharmacology at Heidelberg University's Medical Faculty Heidelberg. She studied pharmaceutical biotechnology in India and earned her PhD at the University of Iowa (USA) in 1994. In 2009 she became Director of the Institute of Pharmacology at the Medical Faculty Heidelberg. Her research interests are the molecular mechanisms at the root of pain chronification, neuronal circuits and the development of new strategies for pharmacological therapies. Rohini Kuner is spokesperson and head scientist of Collaborative Research Centre 1158 "From nociception to chronic pain". She has received numerous national and international awards for her research.

Contact: rohini.kuner@pharma.uni-heidelberg.de

ansprechen: Einige Patient:innen profitieren deutlich von einer Behandlung, andere nicht oder es kommt sogar zu unerwünschten Wirkungen. Im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Forschungsverbundes (siehe Infokasten „PerPAIN“) wollen wir Ansätze für die Behandlung chronischer Schmerzen entwickeln, die an die individuell unterschiedlichen Bedürfnisse der Patient:innen angepasst sind, im Fachjargon „personalisierte Therapie“ genannt. Ein Ziel ist, Prädiktoren zu identifizieren, die vorab verlässlich anzeigen, ob Schmerzpatient:innen beispielsweise von einer psychologischen Behandlung profitieren werden. Hierfür haben wir zusammen mit der Heidelberger Psychologin und Neurowissenschaftlerin Herta Flor, dem Gesundheits-

wissenschaftler Ulrich Reininghaus vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim, dem Datenwissenschaftler Jürgen Hesser von der Universitätsklinik Mannheim sowie dem Interdisziplinären Zentrum Klinische Studien in Mainz unterschiedliche Behandlungsmodule entwickelt.

Ihrem Schmerztyp entsprechend werden die Patient:innen anhand datenbasierter klinischer Entscheidungsbäume individuell einem für sie passenden Therapiemodul zugewiesen. Patient:innen mit einer Traumaerfahrung erhalten beispielsweise eine Behandlung, die auf das Verarbeiten emotional belastender Erinnerungen ausgerichtet ist; Patient:innen mit gestörtem Schmerzverhalten erhalten eine speziell darauf zielende Therapie. Personen, die keine oder nur wenig psychische Auffälligkeiten zeigen, werden einem Modul mit einer niederschweligen, Smartphone-basierten Behandlung zugewiesen.

Auch dieses aktuelle Projekt teilt mit allen weiteren Projekten des Heidelberger Schmerzverbundes ein gemeinsames Ziel: Je besser wir die zugrunde liegenden Mechanismen verstehen, die Schmerzen entstehen und chronifizieren lassen, desto präziser können wir den Patient:innen eine individuell am besten passende Behandlung anbieten, um sie anhaltend von ihren Schmerzen zu befreien. ●

Der PerPAIN-Forschungsverbund

„PerPAIN“ ist ein Forschungsverbund, der es sich zum Ziel gesetzt hat, die Behandlungsergebnisse von chronischen Schmerzstörungen der Muskulatur und des Skeletts durch personalisierte Therapieansätze zu verbessern. Basierend auf psychologischen Faktoren soll eine individuell zu den Patient:innen passende Therapie entwickelt und klinisch getestet werden. Eine Pilotstudie untersucht derzeit die Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit einer personalisierten Schmerzpsychotherapie. Darüber hinaus werden die Mechanismen, die der Entstehung und Behandlung chronischer Schmerzen zugrunde liegen, mittels Daten aus ambulanten Messungen im Alltag der Betroffenen erforscht. Zugleich sollen mithilfe datengesteuerter Algorithmen Patient:innen mit psychischen Störungen und psychobiologischen Schmerzdeterminanten identifiziert, personalisierte Behandlungsmöglichkeiten optimiert und die Effektivität schmerztherapeutischer Interventionen verbessert werden. Sprecher des Verbunds, dessen Teilprojekte an den Medizinischen Fakultäten Heidelberg und Mannheim der Universität Heidelberg, dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim und der Universitätsmedizin Mainz angesiedelt sind, ist Prof. Dr. Jonas Tesarz vom Universitätsklinikum Heidelberg.

**„Das Empfinden von
Schmerzen
wird nachhaltig von
frühkindlichen
Stresserfahrungen und
psychischen
Traumata geformt.“**