

Oxytocin: doppelt wirksam gegen Schmerz

Wissenschaftler aus der Schaller-Forschungsgruppe „Neuropeptide“ (Deutsches Krebsforschungszentrum, CellNetworks und ZI Mannheim) identifizierten im Gehirn ein „Schmerz-Kontrollzentrum“. Dort kooperieren zwei verschiedene Typen Oxytocin-produzierender Nervenzellen und unterdrücken so den Schmerz gleich doppelt: Oxytocin blockiert die Weiterleitung von Schmerzreizen im Rückenmark und hemmt gleichzeitig die Schmerzempfindung in der Körperperipherie.

Das Neuropeptid Oxytocin kann zwei Rollen spielen: Als Hormon wirkt es im Körper und löst etwa Wehen aus oder leitet den Milchfluss ein. Im Gehirn wirkt Oxytocin als Botenstoff zwischen Nervenzellen, dämpft Ängste und beeinflusst das menschliche Sozialverhalten positiv. Seit kurzem vermuten Wissenschaftler auch, dass es als körpereigene Schmerzbremse wirkt. Im Hypothalamus, dem wichtigsten Steuerzentrum des vegetativen Nervensystems, produzieren zwei verschiedene Arten von Nervenzellen Oxytocin. Die sogenannten großzelligen („magnozellulären“) Oxytocin-Neuronen speisen das Neuropeptid über die Hirnanhangdrüse in die Blutbahn ein und versorgen so den Körper mit dem Hormon. Die Aufgabe der kleinzelligen („parvozellulären“) Oxytocin-Neuronen war noch nicht genau verstanden. Wissenschaftler um Valery Grinevich entdeckten nun an Ratten einen Bereich im Hypothalamus, der als Schmerz-Kontrollzentrum funktioniert. Nur etwa 30 parvozelluläre Oxytocin-produzierenden Nervenzellen orchestrieren dort die schmerzhemmende Wirkung des Neuropeptids. Grinevich leitet die Schaller Forschungsgruppe „Neuropeptide“, die am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), am Exzellenzcluster CellNetworks der Universität Heidelberg und am ZI Mannheim angesiedelt ist. Er koordinierte das internationale Forschungsprojekt gemeinsam mit Kollegen aus Frankreich und der Schweiz. Die kleine Gruppe der neu entdeckten Neuronen treten bei akuten Schmerzen oder Entzündungen in Aktion: Unter diesen Bedingungen aktivieren sie die magnozellulären Oxytocin-produzierenden Neuronen im benachbarten „supraoptischen Nukleus“ des Hypothalamus. Das löst die Oxytocin-Ausschüttung in die Blutbahnen aus und lindert dadurch diffus die Schmerzempfindung, die über entsprechende periphere Nervenzellen vermittelt wird. Auf der anderen Seite reichen die Neuronen des Schmerz-Kontrollzentrums mit langen Ausläufern bis in tiefe Schichten des Rückenmarks. Dort speisen sie das Neuropeptid exakt an der Stelle des Zentralnervensystems ein, wo die Intensität der Schmerzwahrnehmung weitergeleitet wird. Die neu entdeckten Neuronen hemmen den Schmerz also auf doppelte Weise: Ein schneller schmerzstillender Effekt entsteht durch Filtern des Schmerzreizes im Zentralnervensystem. Etwas länger dauert es, bis das ins Blut ausgeschüttete Oxytocin die Schmerzempfindung lindert. „Wir haben hier erstmals gezeigt, dass zwei anatomisch unterschiedliche Neuronentypen funktionell kooperieren müssen, um die Oxytocin-Wirkung zu steuern, sagt Valery Grinevich. Oxytocin wird wegen seiner positiven Wirkung auf das Sozialverhalten bereits seit längerem als Medikament gegen bestimmte Symptome von Autismus oder Schizophrenie diskutiert. „Von jetzt an sollten wir auch darüber nachdenken, wie sich Oxytocin als Schmerzstillter therapeutisch einsetzen lässt“, kommentiert Grinevich seine aktuellen Ergebnisse.

Quelle: Valery Grinevich: A new population of parvocellular oxytocin neurons controlling magnocellular: neuron activity and inflammatory pain processing. NEURON 2016, DOI: 10.1016/j.neuron.2016.01.041

Hormon wirkt schmerzlindernd

Manchmal reichen kleine Moleküle aus, um unsere Stimmung oder auch den Stoffwechsel zu verändern: eines wie Oxytocin, das an der Entstehung von Gefühlen wie Vertrauen und Liebe beteiligt ist. Das Hormon wird ausschließlich im Gehirn gebildet und unter anderem über die Hirnanhangdrüse ins Blut abgegeben. Bislang war unbekannt, warum diese Oxytocin-produzierenden Nervenzellen mit dem Hirnstamm und dem Rückenmark verknüpft sind. Forscher des Max-Planck-Instituts für medizinische Forschung in Heidelberg haben nun eine kleine Population an Nervenzellen entdeckt, die die Ausschüttung von Oxytocin ins Blut koordiniert und auch Zellen im

Rückenmark anregt. Eine Reizung dieser Zellen erhöht den Oxytocinspiegel im Körper und hat eine schmerzlindernde Wirkung.

Das Hormon wird ausschließlich im Hypothalamus produziert. Oxytocin-bildende Nervenzellen werden in zwei unterschiedlich große Zelltypen unterteilt: Die großen Oxytocin-produzierenden Nervenzellen sind mit der Hirnanhangsdrüse verbunden, die Oxytocin über Kapillaren ins Blut abgibt. Die kleinen sind mit dem Hirnstamm und den tiefen Regionen des Rückenmarks verknüpft. Die Funktion dieser Verbindungen war bisher unklar. Es wurde vermutet, dass sie wichtig für die Kontrolle des Herz-Kreislauf-Systems oder auch der Atmung sein könnte. Forscher des Max-Planck-Instituts für medizinische Forschung und ihre Kollegen aus anderen Ländern haben nun eine schmerzstillende Wirkung von Oxytocin entdeckt und festgestellt, dass die Freisetzung nicht nur über das Blut, sondern auch über das Rückenmark reguliert wird. „Wir konnten einen neuen Aspekt der Wirkung von Oxytocin nachweisen und haben zudem eine neue Subpopulation an kleinen Oxytocin-produzierenden Neuronen entdeckt“, erklärt der Direktor Peter Seeburg. „Eine Gruppe des kleinen Zelltyps von etwa 30 Zellen sendet seine Nervenenden zu den großen Neuronen, wodurch Oxytocin über die Hirnanhangsdrüse ins Blut abgegeben als auch zum Rückenmark, wo Oxytocin als Neurotransmitter dient, um Nervenzellen zu hemmen.“ Diese Population koordiniert somit die Oxytocin-Freigabe. „Es ist faszinierend, dass die Koordination der Oxytocin-Wirkung von so wenigen Zellen abhängt“, so Seeburg. Mit dem Griff in die optogenetische Werkzeugkiste konnten die Wissenschaftler die Population der kleinen Zellen im lebenden Versuchstier gezielt mit Licht stimulieren und dazu bringen, über beide Wege mehr Oxytocin auszuschütten. Ratten, die anschließend einen erhöhten Oxytocin Spiegel im Blut hatten, reagierten weniger stark auf die Berührung eines entzündeten Fußes. Das deutete auf eine geringere Schmerzempfindung hin. Eine Hemmung der Oxytocinwirkung erhöhte dagegen das Schmerzempfinden. Die Forscher gehen davon aus, dass es die Untergruppe Oxytocin-produzierender Zellen auch im menschlichen Gehirn gibt. „Vermutlich ist das menschliche Oxytocin-System jedoch komplexer und besteht aus mehr als 30 Zellen“, erklärt Seeburg. Die Funktion dieser Zellen lässt sich im Menschen zudem nur schwer untersuchen. Trotzdem könnten die Erkenntnisse ein neuer Ansatz für die Entwicklung von Schmerztherapien sein.

Quelle: <https://www.mpg.de/10329354/oxytocin-schmerzlinderung>

Oxytocin kann das Herz reparieren

Das Hormon Oxytocin stärkt nicht nur emotionale Bindungen – es hat offenbar auch eine heilende Wirkung auf das Herz, wie Forschende in einer neuen Studie herausgefunden haben.

Demnach bringt eine verstärkte Ausschüttung von Oxytocin bestimmte Zellen der Herzwand dazu, sich wieder in Stammzellen umzuwandeln. Diese unreifen Vorläuferzellen können dann neue Herzmuskelzellen bilden und so geschädigte Herzteile reparieren helfen – das könnte neue Ansätze für die Regeneration nach einem Herzinfarkt liefern. Anders als andere Muskeln besitzt unser Herzmuskel nur geringe Selbstheilungskräfte. Wird er durch einen Herzinfarkt oder eine Verletzung geschädigt, heilt er nur schwer und oft bleibt eine Herzschwäche zurück. Das liegt unter anderem daran, dass es im Herzen kaum Stammzellen gibt, aus denen sich neue Cardiomyocyten bilden könnten. Allerdings gibt es erste Hinweise darauf, dass sich Zellen aus der Herzwand, dem Epikard, unter bestimmten Bedingungen zu Stammzellen rückentwickeln können – und dann neue Herzmuskelzellen bilden. Einen entscheidenden Faktor für diese Regeneration haben nun Aaron Wasserman und seine Kollegen von der Michigan State University entdeckt: das Hormon Oxytocin. Den Anstoß für ihre Studie gab die Beobachtung, dass Zebrafische anders als wir Menschen kein Problem mit der Herzregeneration haben: Wird ihr Herz verletzt, wächst der Herzmuskel mitsamt seinen Gefäßen schnell wieder nach. Dies geschieht, indem massenweise Zellen aus der Herzwand in Epikard-abgeleitete Vorläuferzellen (EpiPC) umgewandelt werden. Als die Forschenden nach dem Anstoß für diese Umwandlung suchten, entdeckten sie im Gehirn der Zebrafische Überraschendes:

Als Reaktion auf die Herzverletzung wurden dort große Menge des „Hormons“ Oxytocin ausgeschüttet. Die Boten-RNA für die Produktion dieses Hormons stieg dadurch im Zebrafischgehirn in kurzer Zeit um das 20-Fache an. Doch das Hormon blieb nicht im Gehirn: Es wanderte mit dem Blut in das Herz und löste dort eine molekulare Kaskade aus, die die Umwandlung der Epikard-Zellen in die Stammzellen initiierte. Das wirft die Frage auf, ob dieser Mechanismus auch beim Menschen funktionieren könnte. Zwar löst ein Herzinfarkt oder eine Herzverletzung bei uns keinen solchen Oxytocin-Schub aus, dennoch wäre denkbar, dass die molekularen Reaktionen auf das Hormon auch bei uns noch erhalten sind. Um das zu testen, züchteten Wassermann und sein Team menschliche Herzwandzellen in Kultur und setzten sie Oxytocin sowie zum Vergleich 14 anderen Neuro-Botenstoffen aus. Das überraschende Ergebnis: Auch die menschlichen Herzzellen reagierten auf das Hormon. Während die anderen Botenstoffe wenig bewirkten, wandelten sie sich unter Einfluss des Oxytocins vermehrt in Epikard-abgeleitete Vorläuferzellen um. Nähere Analysen ergaben, dass diese Zellen dafür eigene Oxytocin-Rezeptoren besitzen, an die das Hormon andockt und so die Umwandlung anstößt. „Damit haben wir gezeigt, dass Oxytocin Mechanismen zur Herzreparatur in Zebrafischen und in menschlichen Zellkulturen aktivieren kann“, sagt Seniorautor Aitor Aguirre. „Offenbar ist diese Reaktion auf die Oxytocin-Stimulation auch bei den menschlichen Herzzellen in gewissem Maße erhalten geblieben.“ Das könnte neue Möglichkeiten schaffen, die Regeneration des Herzens nach einem Herzinfarkt oder einer Verletzung auch beim Menschen gezielt zu fördern – indem beispielsweise zusätzliches Oxytocin verabreicht wird. „Oxytocin wird in der Medizin aus anderen Gründen schon länger eingesetzt“, erklärt Aguirre. „Es nun auch bei Patienten nach einem Herzinfarkt zu verwenden, ist daher keineswegs utopisch. Selbst wenn dies nur zu einer teilweisen Regeneration des Herzens führen würde, wäre der Nutzen für die Patienten enorm.“ Bis es allerdings so weit ist, müssen der biochemische Mechanismus und die mögliche Therapie erst noch bei Säugetieren näher untersucht werden.

Quelle: *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022; doi: 10.3389/fcell.2022.985298

Oxytocin spielt eine Schlüsselrolle für den Aufbau und die Regeneration der Muskeln

Das Hormon Oxytocin fördert die Bindung von Mutter und Kind sowie die Paarbeziehung und wird unter anderem beim Streicheln ausgeschüttet. Doch der Botenstoff kann noch mehr: US-Forscher haben in Versuchen mit Mäusen herausgefunden, dass Oxytocin auch eine Schlüsselrolle für den Aufbau und die Regeneration der Muskeln spielt: Fehlt das Hormon, bauen die Muskeln ab und Verletzungen werden kaum noch repariert. Da bei uns auch im Alter der Oxytocinspiegel abnimmt, könnte dies den altersbedingten Muskelschwund erklären. Noch spannender: Bei Mäusen reichte schon eine Gabe von Oxytocin, um ihre Muskeln wieder zu verjüngen. Dies eröffnet einen Weg, altersbedingten Muskelschwund auch beim Menschen zu behandeln.

Ab 30 geht es bergab: Schon in diesem Alter beginnt die Muskelmasse beim Menschen allmählich abzunehmen – zunächst schleichend und kaum bemerkbar, dann ab 50 immer schneller. Dieser Verlust lässt sich zwar durch Training in gewissem Maße ausgleichen, dennoch verlieren die meisten älteren Menschen mit der Zeit an Stärke und Agilität. Der Grund dafür ist zum einen, dass sich ältere Muskeln nach einer Verletzung nicht mehr so gut regenerieren, Stammzellen, die neues Muskelgewebe bilden sollen, sind weniger aktiv, wie Christian Elabd von der University of California in Berkeley und seine Kollegen erklären. Zum anderen verändert sich auch die Muskelfunktion und Muskelgewebe wird schneller abgebaut. „Die molekularen Ursachen für diese Effekte sind jedoch bisher kaum verstanden“, sagen die Forscher. So gibt es zwar einige Moleküle, die mit dem Alter zunehmen und die eine Rolle für den Muskelschwund spielen könnten. Naheliegender wäre aber eigentlich ein Botenstoff, der mit dem Alter abnimmt. Einen solchen Botenstoff haben Elabd und seine Kollegen schon länger im Verdacht: das Kuschelhormon Oxytocin. Denn frühere Studien hatten gezeigt, dass Muskelstammzellen Rezeptoren für dieses Hormon besitzen – warum, blieb aber bisher unklar. In einem ersten Test mit Mäusen wiesen die Forscher zudem nach, dass der Oxytocinspiegel bei alten Mäusen um das Dreifache niedriger liegt als bei jungen. Beides zusammen könnte darauf hindeuten, dass das Kuschelhormon eine Rolle für die Muskelalterung spielt. Um diese Hypothese zu überprüfen, führten die Forscher mehrere Versuche mit Mäusen durch. In einem davon spritzten sie jungen Mäusen einen Oxytocin-Hemmstoff, alten dagegen zusätzliches Oxytocin. Dann beobachteten sie, wie gut sich die Muskeln dieser Tiere nach einer Verletzung wieder regenerierten. Das Ergebnis war ein verblüffender Alterstausch: Bei den jungen Mäusen stockte die Muskelreparatur, ihre Muskeln schwanden wie sonst nur bei greisen Mäusen. Bei den alten Mäusen dagegen wirkte das Hormon wie eine Verjüngungskur: Die normalerweise im Alter inaktiven Stammzellen begannen sich verstärkt zu teilen und neues Muskelgewebe aufzubauen, wie die Forscher berichten. Diese anregende Wirkung des Oxytocins bestätigte sich auch in Versuchen mit Zellkulturen. „Dies ist die erste Arbeit, die demonstriert, dass Oxytocin die Reparatur und Erhaltung der Skelettmuskeln fördert und dass eine Abnahme des Hormons zum altersbedingten Muskelschwund beiträgt“, konstatieren die Forscher. Sie belegen auch erstmals, dass das Hormon direkt auf die Muskelstammzellen wirkt. Das Kuschelhormon ist demnach auch ein Muskelhormon. Nach Ansicht der Forscher ist diese Entdeckung eine große Chance, endlich eine wirksame Behandlung gegen den altersbedingten Muskelschwund zu finden. Denn bisher existiert keine Therapie dagegen, wie sie erklären. Die einzige Möglichkeit gegenzusteuern, ist konsequentes sportliches Training. „Unsere Arbeit enthüllt nun eine neue

und sichere Möglichkeit, um das Altern der Muskeln zu bekämpfen oder ihm vorzubeugen“, betonen Elabd und seine Kollegen. Hinzu kommt: Oxytocin ist bereits für den Einsatz am Menschen getestet und lässt sich einfach verabreichen, sogar als Nasenspray, wie die Wissenschaftler berichten. Dies könnte die Entwicklung eines Medikaments gegen altersbedingten Muskelabbau vereinfachen und beschleunigen.

Quelle: [Christian Elabd \(University of California, Berkeley\) et al., Nature Communications, doi: 10.1038/ncomms5082](https://doi.org/10.1038/ncomms5082) 10. Juni 2014