

Männer und Frauen lösen Schmerzen unterschiedlich auf

Würzburger Studie zeigt: Mechanismen der Schmerzurückbildung verlaufen im Spinalganglion geschlechtsspezifisch

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Robert Blum am Universitätsklinikum Würzburg (UKW) untersuchte das Spinalganglion (DRG) bei männlichen und weiblichen Ratten nach einer Nervenverletzung sowie während der Schmerzurückbildung. Dabei fanden die Forschenden heraus, dass die Mechanismen der Schmerzurückbildung geschlechtsspezifisch sind, obwohl die unmittelbare Reaktion auf die Verletzung weitgehend gleich ist. Bei weiblichen Tieren blieben Immunreaktionen, insbesondere die Aktivität von Makrophagen länger bestehen. Bei den männlichen Tieren hingegen zeigten die Satellitengliazellen eine anhaltendere Aktivierung. In beiden Geschlechtern erfolgt die Schmerzurückbildung entgegen bisheriger Vermutungen ohne Verlust von Nervenzellen oder Gewebe. Besonders überraschend war, dass hunderte Gene geschlechtsspezifisch reguliert waren.

Würzburg. „Was Schmerz ist und wie er entsteht, wissen wir schon recht gut. Aber wie löst er sich wieder auf? Was passiert genau im zentralen Knotenpunkt, dem Spinalganglion, wo die Schmerzsignale aus den verletzten peripheren Nerven empfangen und über das Rückenmark an das Gehirn weitergeleitet werden?“, fragt Prof. Dr. Robert Blum. Der Molekular- und Zellbiologe der [Neurologischen Klinik und Poliklinik](#) des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) hat sich mit seiner Arbeitsgruppe im Rahmen der Klinischen Forschungsgruppe [KFO5001](#) diese Schlüsselstelle für die Schmerzverarbeitung, auch DRG für Dorsal Root Ganglion genannt, genauer angeschaut. Konkret machte sein Team eine Bestandsaufnahme der molekularen und zellulären Ebenen im gesunden Zustand, in der akuten Schmerzphase und in der sogenannten Resolution, also der Phase, in der sich der Schmerz auf natürliche Weise mindestens halbiert hat.

KI-gestützte Analyse des dorsalen Wurzelganglions

Für ihre Studie nutzten die Forschenden ein etabliertes Rattenmodell für neuropathische Schmerzen, das die Arbeitsgruppe seit vielen Jahren gemeinsam mit Prof. Dr. Heike Rittner, Inhaberin des Lehrstuhls für [Schmerzmedizin](#), und Prof. Dr. Alexander Brack aus der [Anästhesiologie](#), untersucht. In diesem Modell wird der Ischiasnerv verletzt. Anders als in vielen anderen Modellen bilden sich die Schmerzzeichen jedoch im Verlauf der Zeit wieder zurück.

Sieben Tage beziehungsweise fünf Wochen nach der Nervenverletzung entnahmen die Forschenden die DRGs. Jedes Ganglion wurde in mehr als 100 hauchdünne Gewebeschnitte zerlegt, auf Objektträger aufgebracht und mit Antikörpern gefärbt, die gezielt Nervenzellen, Satellitengliazellen sowie Makrophagen, die „Fresszellen“ der Immunzellen, sichtbar machen. Anschließend wurden die Präparate mikroskopisch erfasst.

„Insgesamt hatten wir etwa 7500 vierkanalige Mikroskopiebilder, also rund 30.000 Einzelbilder der unterschiedlichen Zelltypen. Die kann natürlich kein Mensch objektiv auswerten“, sagt Robert Blum. Daher kam hier eine künstliche Intelligenz (KI)-Anwendung ins Spiel, die die Arbeitsgruppe gezielt für die Analyse des DRG trainiert hatte. Das Verfahren basiert auf Deep Learning. Dabei werden künstliche neuronale Netzwerke auf Bildeigenschaften trainiert, um anschließend eine große Anzahl von Bildern objektiv auszuwerten.

So konnte die Arbeitsgruppe erstmals ein Gesamtbild davon erstellen, wie sich die Zellen rund um die Neurone in den Phasen verteilen, in denen der Schmerz am stärksten ist oder sich in der Auflösung befindet. Und dieses Gesamtbild sorgte für einige Überraschungen. Denn entgegen der langjährigen Annahme werden die Nervenzellen im DRG nicht aussortiert, sondern bleiben weitgehend erhalten. Stattdessen werden vor allem die Zellaktivität sowie die räumliche Anordnung der umliegenden Zellen dynamisch verändert- und das unterschiedlich bei weiblichen und männlichen Tieren.

Makrophagen wandern in der Schmerzphase zu den Neuronen hin

Makrophagen setzen beispielsweise in der akuten Schmerzphase entzündliche Botenstoffe frei, welche die sogenannten Nozizeptoren leichter auf Reize reagieren lassen. Dadurch wird die Schmerzwahrnehmung erhöht. Zunächst wandern die Makrophagen ganz nahe an die Oberfläche der Neurone und verdrängen dabei die Satellitengliazellen, die dort eigentlich sitzen. Wenn sich der Schmerz auflöst, wandern die Immunzellen aus diesem interzellulären Raum wieder heraus.

Viele gehen davon aus, dass sich auch die Satellitengliazellen in eine Art Makrophagen-artige Immunzelle umprogrammieren. „Doch wir können in hoher Auflösung belegen, dass es sich um zwei verschiedene Zelltypen handelt. Die Makrophagen wandern in der Schmerzphase zwischen Neuron und Satellitenglia und wieder heraus. Dies kann sich jeder anschauen“, sagt Dr. Annemarie Sodmann. Die Neurobiologin und Mitautorin hat sich zur Expertin für die Auswertung komplexer Biologiedaten entwickelt und die vielen Bilder in einer öffentlich verfügbaren [Streamlit-App](#) veranschaulicht.

Bei Weibchen bleiben die Makrophagen länger aktiv

Eine weitere Überraschung zeigte sich bei der geschlechterspezifischen Auswertung. Es scheint, als würden Männchen und Weibchen den Schmerz biologisch unterschiedlich verarbeiten. Bei den männlichen Ratten sind die Makrophagen etwas flexibler und verschwinden schneller von der Neuronenoberfläche. Bei den weiblichen Ratten waren die Makrophagen hingegen auch nach fünf Wochen noch deutlich an den Neuronen zu sehen. Das heißt, die Immunantwort scheint beim Weibchen länger aktiv zu sein. Interessant ist jedoch, dass beide Geschlechter zum gleichen Endpunkt kommen: Der Schmerz löst sich zum gleichen Zeitpunkt auf, allerdings mit unterschiedlichen Mustern.

Bei Männchen hält Kontakt zwischen Satellitengliazellen und Neuronen länger an

Für Erstautorin Felicitas Schlott war der klare Unterschied in der glialen Reaktion die größte Überraschung. Beim DRG, im peripheren Nervensystem umschließen Satellitengliazellen die Zellkörper der sensorischen Neurone wie eine „Hülle“ und beeinflussen deren Aktivität. Das heißt, sie können die Schmerzsignale verstärken. In der akuten Schmerzphase war der Aktivierungsmarker der Satellitengliazellen (GFAP) ähnlich hoch bei den männlichen und weiblichen Tieren. Bei den Männchen hielt jedoch die Aktivierung länger an.

„Es gab zwar bereits Hinweise darauf, dass Immunparameter in beiden Geschlechtern unterschiedlich reguliert sind, doch diese ausgeprägte inverse Reaktion zwischen Makrophagen und Satellitengliazellen ist äußerst spannend“, sagt Felicitas Schlott. Das Projekt war auch Thema ihrer Dissertation, die sie kürzlich erfolgreich verteidigte.

Differentiell exprimierte Gene bestätigen geschlechtsspezifische Programme

Um eine zweite Evidenz zu schaffen bestimmte das Team gemeinsam mit der Core

Unit [Systemmedizin](#) der Medizinischen Fakultät der Uni Würzburg und des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung ([IZKF](#)) des UKW das komplette Transkriptom, also die Gene, die im gesamten DRG-Gewebe exprimiert werden. „Die zentralen Mechanismen der Schmerzverarbeitung sind evolutiv konserviert und somit bei beiden Geschlechtern sehr ähnlich. Wir gehen davon aus, dass die beobachteten Unterschiede bei der Schmerzurückbildung auf subtile biologische Unterschiede zurückzuführen sind, beispielsweise auf die geschlechtsspezifische Zellverteilung im DRG oder die Regulation bestimmter Gengruppen“, erläutert Robert Blum.

Während der akuten Schmerzphase waren die Gene, die während der Schmerzentwicklung massiv hochreguliert wurden, zwischen den Geschlechtern weitgehend ähnlich. In der Schmerzurückbildung nahmen diese Überlappungen jedoch ab und es zeigten sich neue, relevante Gene.

„Ich hätte nicht gedacht, dass einzelne Gene so durch die Decke gehen“, sagt Robert Blum. „Demnach ist die Schmerzurückbildung keine Umkehr der Verletzung, also keine Rückkehr zum Originalzustand, sondern ein ganz neues genetisches und geschlechtsspezifisches Programm.“

Insgesamt zeige die Studie laut Felicitas Schlott, dass das Geschlecht in der zellulären und molekularen Schmerzbiologie eine viel größere Rolle als bislang angenommen. „Die ganz grundlegenden biologischen Ursachen dieser Unterschiede sind jedoch sowohl beim Menschen als auch bei Tieren viel zu wenig untersucht.“

Relevanz für zukünftige personalisierte Schmerzmedizin

Für die Schmerzforschung könnten die in der Fachzeitschrift [Cell Reports](#) veröffentlichten Erkenntnisse ein Schritt sein, geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Schmerzverarbeitung breiter zu betrachten. Denn die Bestandsaufnahme zeigt, dass die Schmerzurückbildung ein multizellulärer, multikategorialer und sexspezifischer Prozess ist, der interpretiert werden müsse. Blum beschreibt die biologischen Prozesse bei der Auflösung von Schmerzen als ein selbstoptimierendes, vielleicht chaotisches Oszillieren vieler Faktoren, die alle zu einem Ziel führen. Er vergleicht diesen Prozess mit einem Bienenschwarm, bei dem das Flugmuster einer Biene zwar chaotisch aussieht, bei dem aber alle Bienen in eine Richtung fliegen. Es mache daher auch keinen Sinn, sich eine Biene oder einen Faktor herauszupicken und diesen auszuschalten, um die Auflösung voranzutreiben.

Nun gilt es zunächst zu prüfen, ob die in der Studie beschriebenen Veränderungen im DRG auch auf den Menschen übertragbar sind. Dazu sollen systemische Parameter aus Blutproben von Menschen mit dem Tiermaterial verglichen werden. Ein weiterer Schritt, den Annemarie Sodmann mit der Gründung einer eigenen Arbeitsgruppe plant, ist die Übertragung dieser neuen Erkenntnisse in die Regenerativmedizin: Lässt sich die Auflösung von neuropathischen Schmerzen mit der Reparatur von Nervenschäden fördern? Und löst dies auch die geschlechtsspezifischen genetischen und zellulären Programme der Schmerzurückbildung aus?

Publikation: Felicitas Schlott, Beate Hartmannsberger, Thorsten Bischler, Tom Gräfenhan, Alexander Brack, Heike L. Rittner, Annemarie Sodmann, Robert Blum. Sex-specific molecular and cellular phenotypes during resolution of neuropathic pain in dorsal root ganglia. *Cell Reports*. Volume 45, Issue 6, 2026, 117442, ISSN 2211-1247, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2026.117442>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124726005206>)

Info DRG: Spinalganglien, auch bekannt als DRG für dorsal root ganglia, sind Ansammlungen von sensorischen Nervenzellkörpern, die sich an der hinteren (dorsalen) Nervenwurzel befinden, kurz bevor diese in das Rückenmark eintritt. Die Neuronen der DRGs empfangen Reize über ihre

peripheren Fortsätze und leiten sie über zentrale Axone an das Rückenmark weiter. Die DRGs spielen also eine zentrale Rolle bei der Weiterleitung von Schmerzsignalen vom peripheren zum zentralen Nervensystem, über das Rückenmark bis ins Gehirn. Sie sind die erste Station im Nervensystem, an der Schmerzreize verarbeitet und weitergeleitet werden – eine Schlüsselstelle für das Verständnis, die Diagnose und die Therapie von Schmerzerkrankungen.

Links:

- <https://drg-confocal.streamlit.app/> App
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124726005206> aktuelle Publikation
- <https://www.uni-wuerzburg.de/aktuelles/einblick/single/news/wie-kuenstliche-intelligenz-mikroskopieaufnahmen-analysiert/> Wie Künstliche Intelligenz Mikroskopieaufnahmen analysiert. Pressemeldung zur Studie Dennis Segebarth, Matthias Griebel, Nikolai Stein, Cora R von Collenberg, Corinna Martin, Dominik Fiedler, Lucas B Comeras, Anupam Sah, Victoria Schoeffler, Teresa Löffle, Alexander Dürr, Rohini Gupta, Manju Sasi, Christina Lillesaar, Maren D Lange, Ramon O Tasan, Nicolas Singewald, Hans-Christian Pape, Christoph M Flath, Robert Blum. (2020) *On the objectivity, reliability, and validity of deep learning enabled bioimage analyses* eLife 9:e59780 <https://doi.org/10.7554/eLife.59780>
- <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36960-9> Studie in Nature Communications: Deep-Learning-gestützte Segmentierung mehrdeutiger Biobilder mit DeepFlash2: Griebel, M., Segebarth, D., Stein, N. et al. *Deep learning-enabled segmentation of ambiguous bioimages with deepflash2*. Nat Commun 14, 1679 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36960-9>