

Zusammenfassung

Sheng Liu

Dr. sc. hum.

Spinal cord circuits underlying dynamic and punctate allodynia in inflammatory pain & Cellular basis for prefrontal modulation of inflammatory pain by fear

Fach/Einrichtung: Pharmakologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. Rohini Kuner

Eines der Merkmale entzündlicher Schmerzen ist die mechanische Allodynie, die in verschiedenen Formen auftritt, darunter die dynamische und punktuelle mechanische Allodynie. Obwohl die spinalen Schaltkreise, die an der mechanischen Allodynie beteiligt sind, im Hinblick auf die postsynaptische Hemmung bereits weitgehend untersucht sind, ist der Beitrag der präsynaptischen Hemmung zu diesen unterschiedlichen Formen noch nicht eindeutig geklärt. Hier haben wir eine IEG-basierte duale Methode verwendet, um die Populationskorrelate und die Schaltkreise, die an diesen beiden unterschiedlichen Arten mechanischer Allodynie im dorsalen Horn des Rückenmarks beteiligt sind, gleichzeitig auf der Ebene einzelner Zellen darzustellen. Um die Rolle der präsynaptischen Hemmung in diesen Schaltkreisen zu untersuchen, haben wir Mäuse gezüchtet, denen GABAA-Rezeptoren in sensorischen Neuronen des DRG (Advillin-GABAA β 3^{-/-}) oder in nozizeptiven Neuronen (SNS-GABAA β 3^{-/-}) fehlen. Unter den Bedingungen inflammatorischer Schmerzen, die durch eine Entzündung der Pfote ausgelöst wurden, entwickelten SNS-GABAA β 3^{-/-} Mäuse keine punktuelle mechanische Allodynie, während die dynamische mechanische Allodynie weiterhin auftrat. Nur die Neuronenpopulation, die durch punktuelle mechanische Reize aktiviert wurde, war in SNS-GABAA β 3^{-/-} Mäusen im Vergleich zu Kontrollmäusen signifikant reduziert. Die Aktivierung von spinalen Neuronen, die Calretinin und Parvalbumin exprimieren, die

durch punktuelle mechanische Reize aktiviert werden, war bei SNS-GABAA β 3^{-/-} Mäusen signifikant reduziert. Zusammen mit früheren Studien stützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass präsynaptische GABAerge Hemmung in Nozizeptoren unter entzündlichen Schmerzbedingungen auf Erregung umschaltet und insbesondere punktuelle mechanische Allodynie moduliert. Darüber hinaus ist diese Studie eine der ersten, die die Schaltkreise dieser beiden unterschiedlichen Formen der mechanischen Allodynie aufzeigt und die individuellen, aber dennoch zusammenhängenden Muster aufzeigt, die zwischen ihnen bestehen. Diese Arbeit hat erhebliche Auswirkungen auf die derzeitige Betrachtung von GABA-modulierenden Medikamenten als Analgetika und legt nahe, dass die Umstellung von Hemmung auf Erregung ein Hindernis sein kann.

Angst hat einen erheblichen Einfluss auf das subjektive Schmerzempfinden und ist an der Entstehung chronischer Schmerzen beteiligt. Es fehlt jedoch ein mechanistisches Verständnis und eine kausale Untersuchung der zugrunde liegenden zellulären Substrate. In der Vergangenheit haben wir beobachtet, dass das Inhibition eines Angstgedächtnis-Engramms spezifisch den nachfolgenden tonischen Schmerz hemmt, ohne eine allgemeine Beeinträchtigung des assoziativen Lernens oder der Aversion hervorzurufen. Um herauszufinden, ob die direkte Aktivierung dieses Angstgedächtnisses die tonische Schmerzwahrnehmung verstärken kann, setzten wir aktivitätsbasierte Zellmarkierungen und optogenetische Ansätze ein, um die neuronalen Korrelate für ein Angstgedächtnisses zu aktivieren. Um zu untersuchen, ob die Wahrnehmung von chronisch entzündlichen Schmerzen durch die Hemmung dieser präfrontalen zellulären Substrate des Angstgedächtnisses reduziert werden kann, haben wir ähnliche Ansätze zur Identifizierung und Hemmung dieser Neurone im präfrontalen Kortex der Maus auch unter chronisch entzündlichen Schmerzbedingungen durchgeführt. Es zeigt sich, dass die Zellverbände, die für den langfristigen Furchtabruf und den entzündlichen Hitzeschmerz verantwortlich sind, weitgehend voneinander getrennt sind, aber darüber hinaus auch eine kleinere, sich überschneidende Untergruppe im präfrontalen Kortex existiert. Die Aktivierung des

Engramms zum Abrufen von Angst förderte spezifisch die anschließende tonische Schmerzwahrnehmung und das schmerzassoziierte Verhalten. Unter entzündlichen Schmerzbedingungen verringerte die Unterdrückung des Angst-Engramms die entzündliche Hitzeüberempfindlichkeit, ohne dass es zu einem Mangel an assoziierter Vermeidung oder Aversion kam. Diese Ergebnisse liefern weitere Erkenntnisse darüber, wie langfristige Angst das Erleben von tonischem Schmerz und Entzündungsschmerz prospektiv prägt. Darüber hinaus enthüllen unsere Daten den grundlegenden zellulären Mechanismus im präfrontalen Kortex, der diese synergistische Interaktion kausal vermittelt, und schaffen damit eine Grundlage für künftige interventionelle Therapien bei Patienten mit chronischen Schmerzen und Angst.