

Zheng Gan

Dr. med.

Understanding the nature and function of pathways to improve brain stimulation as a therapeutic strategy in chronic pain

Fach/Einrichtung: Pharmakologie

Doktormutter: Prof. Dr. Rohini Kuner

Neurostimulationsmethoden, insbesondere nicht-invasive Ansätze wie die transkranielle Gleichstromstimulation und die transkranielle Magnetstimulation, erweisen sich als wirksame Alternativen für die Behandlung neuropathischer Schmerzen. Allerdings ist die klinische Wirksamkeit sehr unterschiedlich und wenig ist über die zugrunde liegenden Mechanismen und Schaltkreise in experimentellen Modellen bekannt, was die Verbreitung dieser Ansätze verhindert. Darüber hinaus beschränken sich diese Ansätze weitgehend auf die Stimulation des motorischen Kortex, während über die nicht-invasive Stimulation des präfrontalen Kortex und der zugrunde liegenden Mechanismen in Nagetiermodellen nichts berichtet wurde.

Zunächst beschäftigte sich meine Dissertation mit der Gleichstromstimulation des präfrontalen Kortex und demonstrierte vielversprechende langfristige neuropathische Schmerzlinderungseffekte der anodischen Stimulation sowohl auf die sensorischen als auch auf affektive Komponenten des neuropathischen Schmerzes bei Mäusen, die durch wiederholte Stimulationszyklen verstärkt wurden. Obwohl die präfrontale Gleichstromstimulation zu einer breiten Aktivierung angrenzender kortikaler Bereiche führte, kam es zu keinen Nebenwirkungen. Immunhistochemische Analysen ergaben, dass unterschiedliche Populationen inhibitorischer und erregender Neuronen durch die präfrontale Gleichstromstimulation rekrutiert, und die anfängliche neokortikale Erregung durch kompensatorische Anpassungsmechanismen über wiederholte Stimulationszyklen hinweg gedämpft werden. Schmerzbezogene Hirnregionen, einschließlich des anterioren cingulären

Kortex, der Insula, des ventrolateralen periaquäduktalen Graus und des spinalen Hinterhorns, erwiesen sich als nachgeschaltete Zielregionen die die Schmerzlinderung vermitteln. Diese Ergebnisse unterstreichen das vielversprechende therapeutische Potenzial der präfrontalen transkraniellen Gleichstromstimulation zur Behandlung neuropathischer Schmerzen.

Ähnliche Experimente wurden im Zusammenhang mit der nicht-invasiven Stimulation des motorischen Kortex bei Mäusen durchgeführt, wobei unsere Arbeit auch hier die zugrunde liegenden Schaltkreise aufdeckte. Darüber hinaus wurden durch die Implementierung regionaler oder zellspezifischer Aktivitätsmanipulationen durch optogenetische und chemogenetische Methoden, anterograder und retrograder viraler Schaltkreisverfolgung, Immunhistochemie, Elektrophysiologie und Verhaltensansätzen die Schaltkreise im primären motorischen Kortex beschrieben, die die Analgesie in neuropathischen Mäusen vermitteln. Diese Analysen grenzten funktionell drei neuronale Schaltkreise ab, die von den Pyramidenneuronen der Schichten 5 und 6 des primären motorischen Kortex der Hinterbeine ausgehen: Schicht 5 zur Zona incerta und Schicht 5 zu den periaquäduktalen grauen Projektionen schwächen beide die sensorische Komponente des neuropathischen Schmerzes ab. Schicht 6 zum mediodorsalen Thalamus und darüber hinaus Projektionen auf den Nucleus accumbens hingegen lindern die negative affektive Komponente neuropathischer Schmerzen. Diese Analysen geben Aufschluss über die schichtspezifischen Beiträge des primären motorischen Kortex zur Schmerzlinderung und liefern funktionelle Biomarker, die in zukünftigen Studien am Menschen eingesetzt werden können.

Zusammenfassend zeigt die Arbeit, wie Nagetiermodelle eingesetzt werden können, um neue Gehirnregionen als Ziele für Neurostimulationstherapien zu testen, kausale Beiträge zur Schmerzlinderung zu identifizieren und die neurobiologischen Grundlagen abzuleiten, und so eine valide Grundlage für die Erprobung und Verbesserung von Neurostimulationsansätzen zur klinischen Behandlung neuropathischer Schmerzen zu schaffen.