

Zusammenfassung

Oscar Andres Retana Romero

Dr. med.

Cellular basis for modulation of tonic pain by fear memory in the medial prefrontal cortex

Fach/Einrichtung: Pharmakologie/Pharmakologisches Institut

Doktormutter: Prof. Dr. Rohini Kuner

Angst und Schmerz sind zwei voneinander abhängige Prozesse, die einer gegenseitigen funktionalen Regulation unterliegen, jedoch ist das Wissen über die zellulären Mechanismen, die dieser Wechselwirkung unterliegt, unzureichend. Diese Studie untersuchte die funktionellen Interaktionen zwischen Angst und Schmerz auf zellulärer Ebene im medialen präfrontalen Kortex (d.h. im prelimbischen Kortex der Maus) unter Verwendung von aktivitätsabhängigen Markierungsstrategien. Wir beschrieben Methoden zur fluoreszierenden Markierung von Angstgedächtnis-Engrammzellen und Schmerz reagierenden Neuronen und charakterisierten sie hinsichtlich ihrer neurochemischen Identität und ihrer strukturellen Eigenschaften in Wildtyp-Mäusen. Wir entdeckten, dass diese Neuronen größtenteils aus exzitatorischen Interneuronen bestanden, die sich ähnlich über die kortikalen Schichten des prelimbischen Kortex verteilten, und identifizierten eine Teilmenge von überlappenden Neuronen.

Um die Hypothese zu testen, dass frühere Erfahrungen die Schmerzwahrnehmung im späteren Leben verändern können, verwendeten wir den optogenetischen Inhibitor ArchT, um die neuronale Spur eines Langzeit-Angstgedächtnisses zu inhibieren, und untersuchten dessen Auswirkungen auf das tonische Schmerzverhalten. Dabei entdeckten wir, dass die

Störung der Aktivität der wenigen Neuronen, die die Angstgedächtnisspur bildeten, Schmerzlinderung bewirken konnte. Dieser Effekt erwies sich als exklusiv für die Schmerzverarbeitung und beeinflusste weder nicht-schmerzhaftes aversives noch appetitives Kodieren. Die Wirksamkeit war auf das Angstgedächtnis-Engramm beschränkt, da zufällige prälimbische Zellen nicht den gleichen Effekt hervorrufen konnten. Dies enthüllte einen wichtigen zellulären Mechanismus für die präfrontale Schmerzmodulation durch Angst.

Zusätzliche Experimente erweiterten diese Erkenntnisse auf pathologische Schmerzzusammenhänge und zeigten, wie antizipative Angst Mechanismen der Hypersensitivität und Allodynie beeinträchtigend verstärken konnte. Die Hemmung des Angstgedächtnis-Engramms wurde wiederholt und es wurde festgestellt, dass sie die wahrgenommenen Schmerzen bei Entzündung und neuropathischen Schmerzmodellen verringerte.

Die sich gegenseitig verstärkende Wirkung von Schmerz und Angst ist auch für menschliche Patienten im klinischen Kontext relevant, wie durch frühere bildgebende Studien und die Häufigkeit von chronischen Schmerzen in Kombination mit Angststörungen belegt wird. Die Daten legen nahe, dass neue pharmakologische und neuromodulatorische Ansätze auf ihre Fähigkeit hin untersucht werden könnten, die Aktivität von Angst- und Schmerz reagierenden Zellen im medialen präfrontalen Kortex zu modulieren. Die Werkzeuge für den genetischen Zugang zu Angst- und Schmerzcodierungsneuronen könnten in zukünftigen Studien erweitert werden, um spezifische Gene im zentralen Nervensystem im Zusammenhang mit der Schmerzverarbeitung zu finden. Diese könnten genutzt werden, um neue therapeutische Ansätze für pathologische Schmerzen zu finden.