

Jan Burghardt  
Dr. med.

## **Investigation of corticothalamic circuitries in modulating nociception**

Fach: Physiologie  
Doktorvater: Prof. Alexander Groh

Studien berichten, dass 20% aller Menschen weltweit von schmerz-assoziierten Leiden betroffen sind. Chronischer Schmerz korreliert, unter anderem, mit Depressionen und auch generalisierten Angststörungen. Die Verarbeitung nozizeptiver Reize umfasst die Transduktion eben solcher Signale, in elektrische Signale, welche über das Rückenmark und den Nucleus ventralis postolateralis (VPL) des Thalamus weitergeleitet werden, um dann im primären Somatosensorischen Kortex prozessiert zu werden. Dass thalamische Informationen in verschiedenen Schichten des primären somatosensorischen Kortex weiterverarbeitet werden, legt nahe, dass jene Verarbeitung eine Schicht-Spezifität aufweist. Sowohl das Stratum pyramidale internum (Schicht 5), als auch das Stratum multiforme (Schicht 6) haben weitverzweigte Axone, welche im Falle von Schicht 5 viele verschiedene subkortikale Synapsen bilden, wohingegen Schicht 6 Axone interkortikal agieren und darüber hinaus auf den Nucleus reticularis thalami (TRN) und Nucleus ventralis postolateralis projizieren. Beide sind somit Teil komplexer subkortikaler Feedback-Schleifen. Die direkte reziproke Beeinflussung von Schicht 5 und Schicht 6, sowie deren Zielneuronen-Gruppen, stellt einen substanzialen Teil der Schmerzprozessierung und -wahrnehmung dar. Untersuchungen, die mittels dieser Dissertation angestellt wurden, umfassen also eben jene Feedback-Schleifen zwischen kortikalen und subkortikalen Neuronen und deren Effekt auf die Verarbeitung nozizeptiver Signale. Hierfür wurden zuerst die Verhaltensänderung der Tiere nach peripherer, nozizeptiver, mechanischer Stimulation ermittelt und inwiefern sich akute Reize von jenen, welche

an einer entzündeten Pfote gesetzt wurden, unterscheiden. Dazu wurde Complete Freunds Adjuvant (CFA) injiziert, welches eine langanhaltende, periphere inflammatorische Reaktion im betroffenen Gewebe auslöst. Zusätzlich sollte der Effekt individueller optogenetischer Stimulation von Schicht 5 beleuchtet werden. Hierfür wurden lichtsensitive Ionenkanäle exprimiert, welche je nach Opsin zur Depolarisation oder Hyperpolarisation der Membran der Neurone führen. Als letztes analysierte ich, ob sich Unterschiede in einer kurzen, aber dauerhaften Stimulation der Schichten ergeben, verglichen mit einer physiologischeren frequenz-skalierten Aktivierung.

Es ergab sich, dass die Exzitation der Pyramidalzellen in Schicht 5 antinozizeptiv wirkt, während die Suppression eben jener Zellen zu einer Verringerung der Schmerzperzeptionsschwelle führte. Letzteres konnte durch direkte Exzitation von Schicht 6 Zellen reproduziert werden (erhöhte Reizsensibilität und nocifensives Verhalten). Letztlich habe ich gezeigt, dass die schmerzlindernden Effekte durch Schicht 5 Stimulation, sowie die erhöhte Sensitivität durch Schicht 6 Exzitation abhängig ist, von der Frequenz, mit welcher die Neurone aktiviert werden.

Zusammengefasst, wird die immense Rolle der subkortikalen Projektionen beider Schichten und deren modulatorischen Effekt aufeinander, hinsichtlich Schmerzprozession, deutlich. Die intrinsische Balance aus Exzitation und Inhibition dieses Feedback Systems ist daher unabdingbar für eine nicht-pathologische Schmerzverarbeitung.