

Alina Georgievna Stegemann
Dr. med.

Kortikale Mechanismen der Schmerzwahrnehmung und Schmerzchronifizierung: Untersuchung der Interaktionen zwischen einem Angstgedächtnis und chronischen neuropathischen Schmerzen im präfrontalen Cortex

Fach: Pharmakologie

Doktormutter: Prof. Dr. Rohini Kuner

Diverse Studien haben gezeigt, dass der präfrontale Cortex sowohl in der Bildung eines Angstgedächtnisses und Angstwahrnehmung als auch in der Schmerzwahrnehmung und Entwicklung chronischer Schmerzen beteiligt ist. Die Entstehung eines Angstgedächtnisses geht mit der Bildung von Engrammen im präfrontalen Cortex einher, mit Projektionen der beteiligten Neuronen zu multiplen limbischen kortikalen und subkortikalen Regionen. Im Rahmen chronischer Schmerzen treten verschiedene Veränderungen im präfrontalen Cortex auf, wie etwa eine Verminderung der grauen Masse und eine generelle Deaktivierung. Eine Abnahme der grauen Masse scheint reversibel zu sein, und eine optogenetische Aktivierung des präfrontalen Cortex kann zu einer verminderten Schmerzwahrnehmung führen. Es gibt Ansätze, diese Aspekte in der Schmerztherapie zu instrumentalisieren, wie beispielsweise durch neuere Behandlungsansätze wie kognitive Verhaltenstherapie oder transkranielle Gleichstromstimulation. Diese scheinen jedoch noch nicht bei allen Patientinnen und Patienten ideal zu wirken, sodass es für viele immer noch keine ideale Schmerztherapie gibt.

Einerseits wird dies durch affektive und emotionale Komorbiditäten wie Depression, Angst, Posttraumatische Belastungsstörung verkompliziert. Andererseits bieten affektive Komponenten des Schmerzes eine interessante Basis, die Chronifizierung des Schmerzes besser zu verstehen und neuere Therapiemöglichkeiten zu eröffnen. In der Interaktion zwischen Angst und Schmerz ist bekannt, dass diese in ähnlichen kortikalen Regionen verarbeitet werden und überlappende Kreisläufe zeigen. Zudem zeigt sich klinisch eine Überlappung, mit einer erhöhten Prävalenz von Schmerzen bei Patientinnen und Patienten mit affektiven Störungen und psychiatrischen Erkrankungen, aber auch einer erhöhten Prävalenz von affektiven Störungen und psychiatrischen Erkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen.

Wie sich aber genau diese Überlappung auf zellulärer Ebene, gerade im präfrontalen Cortex, darstellt, und welchen Stellenwert genau ein bestehendes Angstgedächtnis auf die zukünftige Wahrnehmung chronischer Schmerzen hat, ist bisher nicht bekannt.

In dieser Arbeit wurde mittels der Methode der dualen aktivitätsabhängigen Markierung von Neuronen gezeigt, dass die Überlappung zwischen dem Schmerzengramm und Angstengramm im Rahmen chronischer Schmerzen erhöht ist. Die Zusammensetzung dieser Engramme ändert sich nicht durch chronische Schmerzen. Ein bestehendes Angstgedächtnis kann die zukünftige Wahrnehmung chronischer Schmerzen beeinflussen, im Sinne einer Hyperalgesie. Auf kortikaler Ebene ändern sich durch ein Angstgedächtnis auch teilweise die Projektionen, die von dem Schmerzengramm ausgehen. Eine optogenetische Inhibition des Angstgedächtnisses kann im Rahmen chronischer Schmerzen zu einer verminderten Schmerzwahrnehmung führen. Dies unterstützt das Konzept, dass ein Angstgedächtnis bzw. eine Angst vor Schmerz an der

Chronifizierung des Schmerzes beteiligt ist, wie beispielsweise auch durch das Angstvermeidungsmodell postuliert.

Insgesamt bietet diese Arbeit zusätzliche Hinweise dafür, dass die Relevanz eines schmerzassoziierten Angstgedächtnisses und der affektiven Komponente des Schmerzes in der Therapie chronischer Schmerzen stärker berücksichtigt werden sollte, beispielsweise in Form von Extinktionslernen und therapeutischen Verfahren, die den präfrontalen Cortex einbeziehen.