

# **Das zerebrale Netzwerk der Schmerzentstehung**

Hans-Georg Schaible  
Institut für Physiologie 1/Neurophysiologie  
Universitätsklinikum Jena (UKJ)  
Jena

## **Weshalb ist dieses Thema relevant?**

Es wird deutlich, dass die Komplexität des Schmerzes in der Struktur und Funktionsweise des Gehirns begründet ist.

Das zerebrale Netzwerk spielt eine große Rolle bei der Chronifizierung des Schmerzes.

## Schmerztheorien

### *Descartes' theory*



Das Modell von Descartes suggeriert, dass es im Gehirn ein Schmerzzentrum gibt.

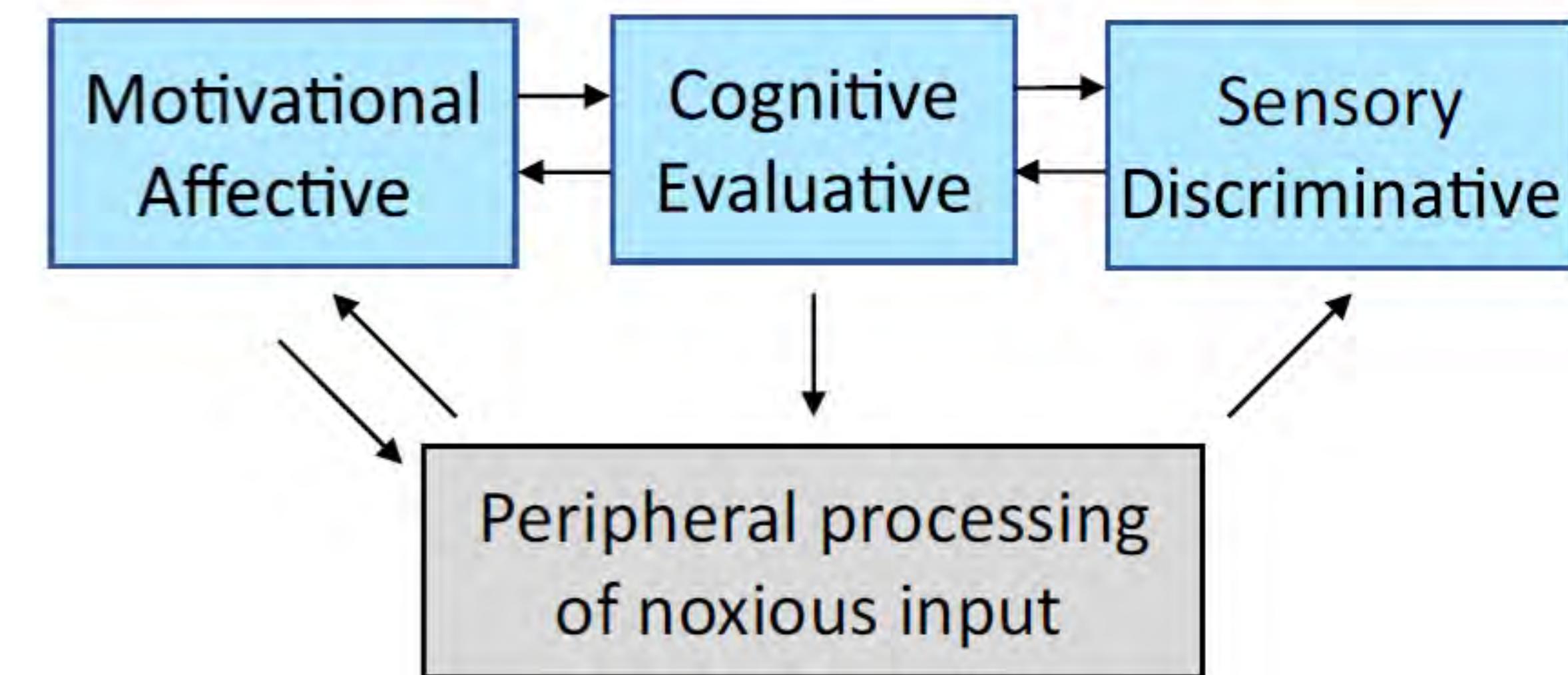
Diese Auffassung ist falsch! Schmerz wird in einem komplexen Netzwerk des Gehirns erzeugt!

## *Descartes' theory*



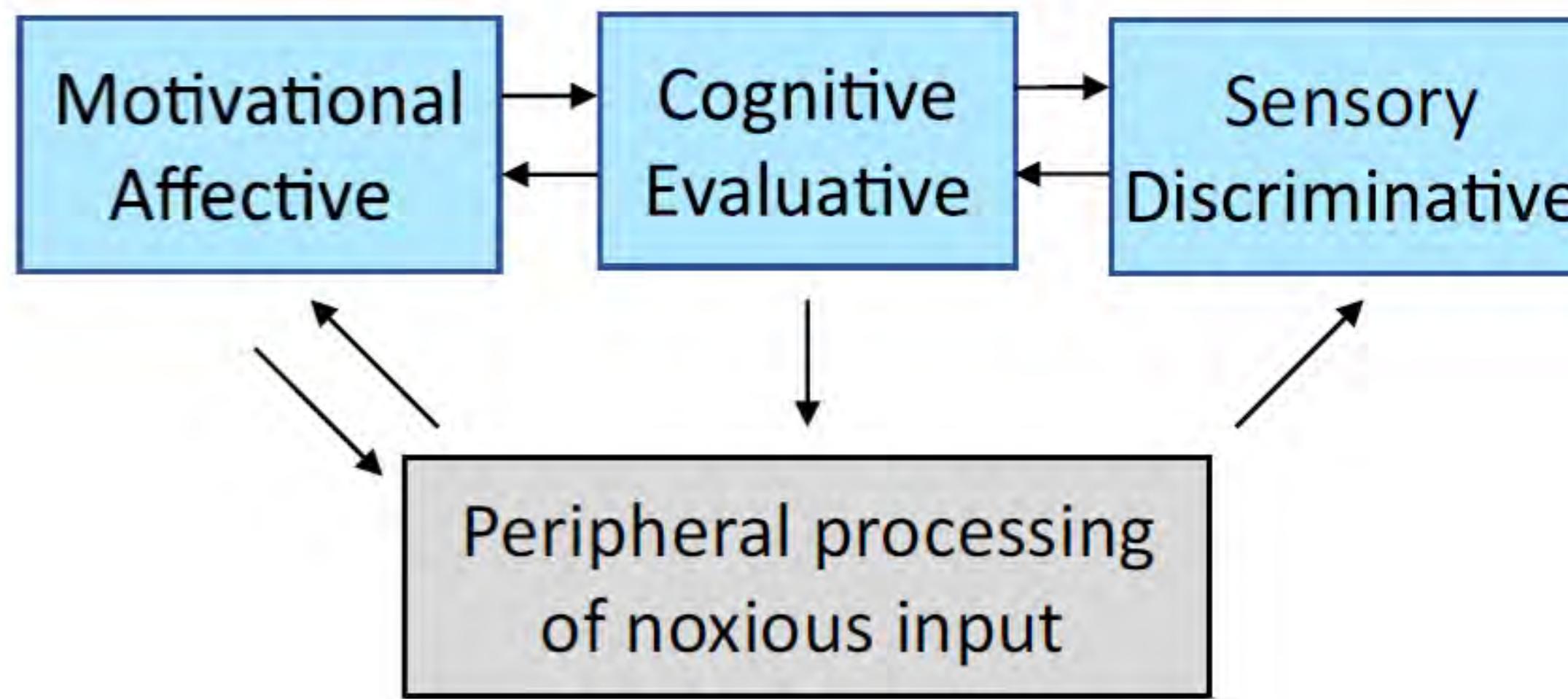
## (B) The tripartite model of pain

Melzack and Casey



## (B) The tripartite model of pain

Melzack and Casey



### **Sensorisch-diskriminative Komponente**

Lokalisation, Beginn, Verlauf, etc.. des Schmerzes

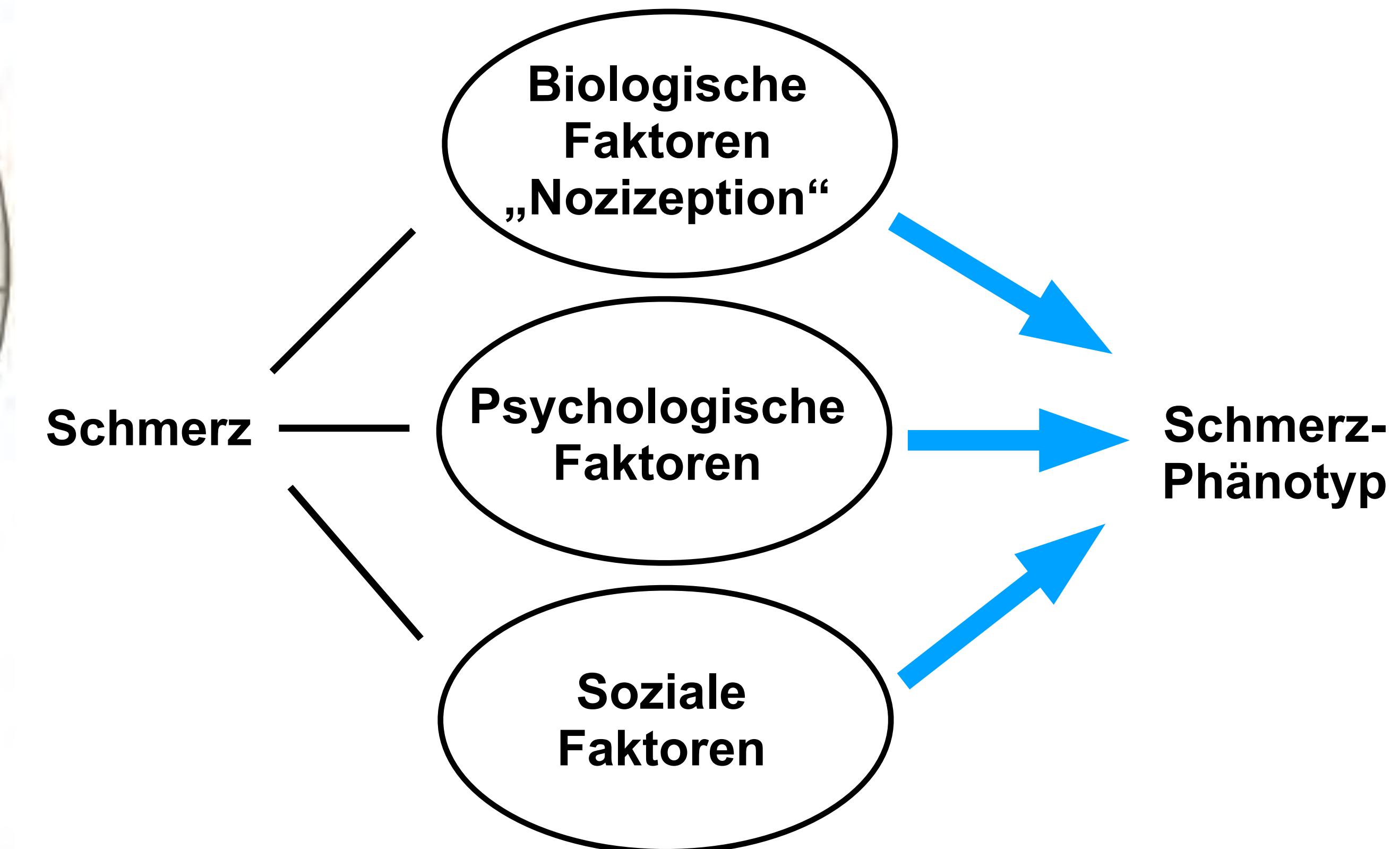
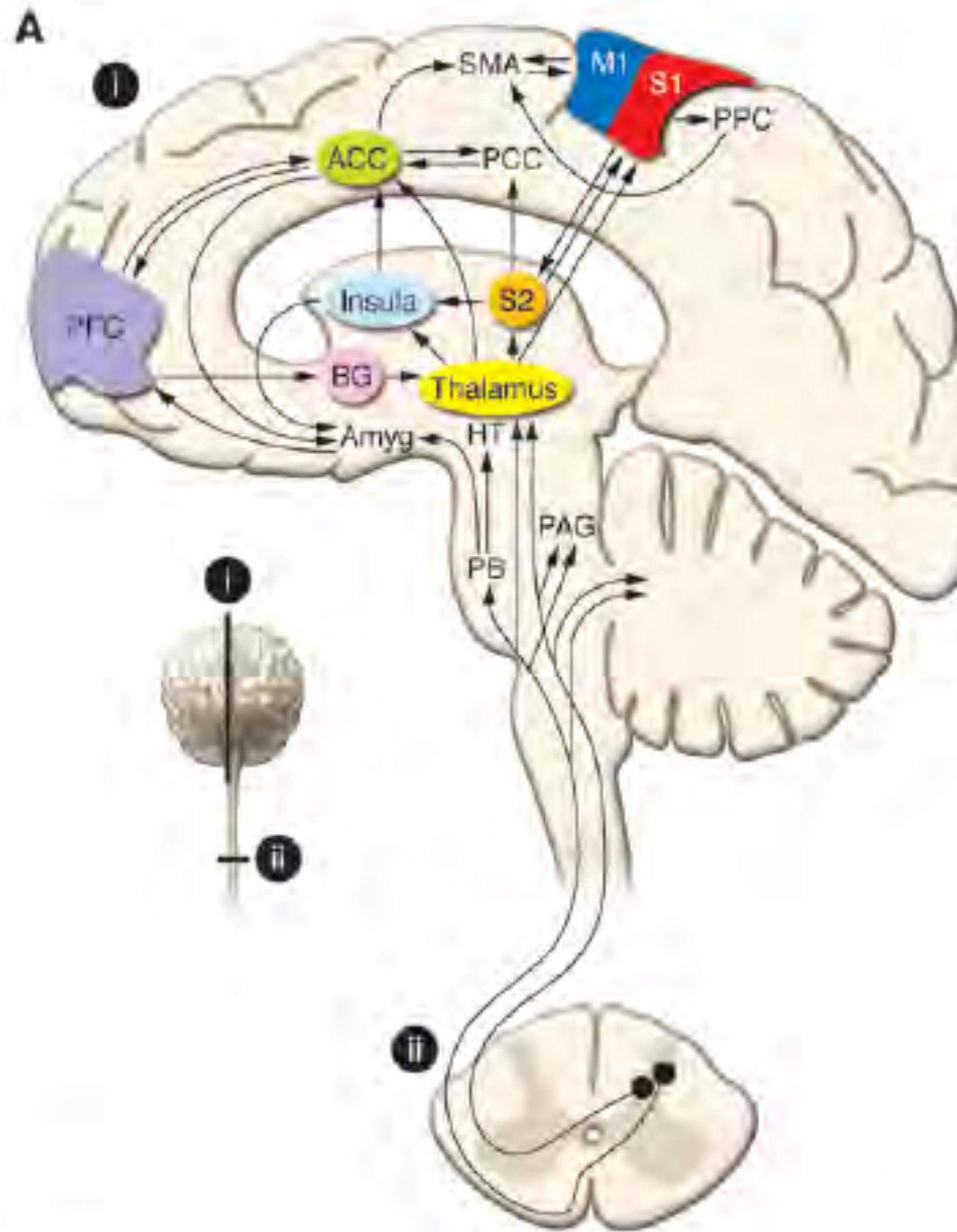
### **Motivational-affektive Komponente**

Leidenskomponente (emotionale Komponente) des Schmerzes, Aversion, Furcht

### **Kognitive Komponente**

Bewertung des Schmerzes  
Entscheidungsfindung

# Noizeption und Schmerzerzeugung: Das bio-psycho-soziale Schmerzmodell



# A prognostic risk score for development and spread of chronic pain

Received: 16 August 2022

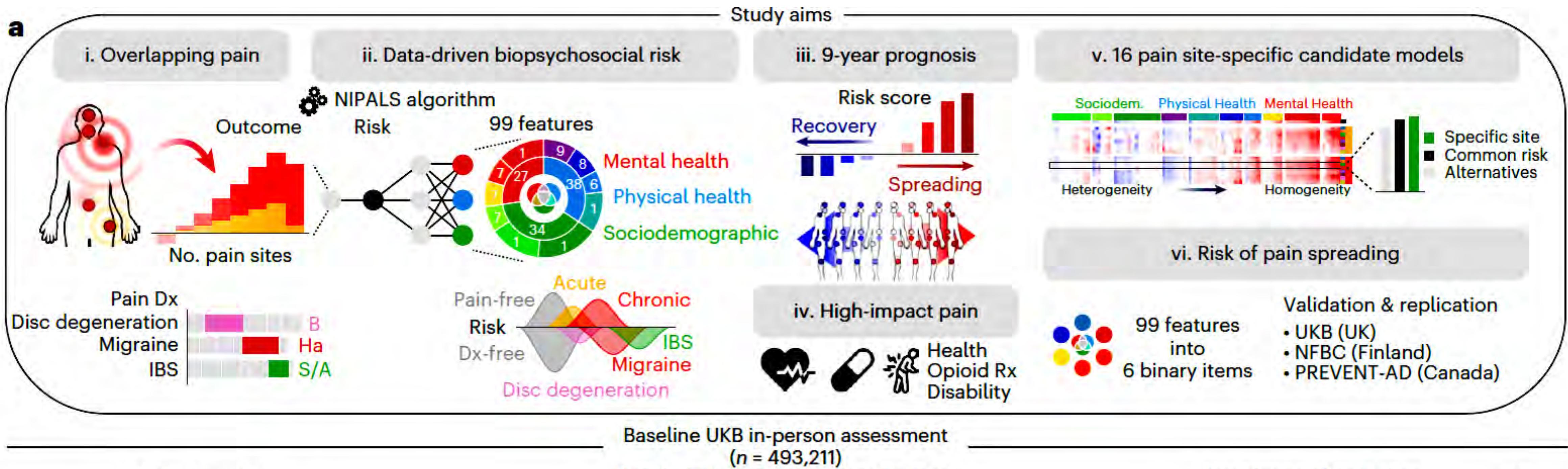
Accepted: 31 May 2023

Published online: 6 July 2023

 Check for updates

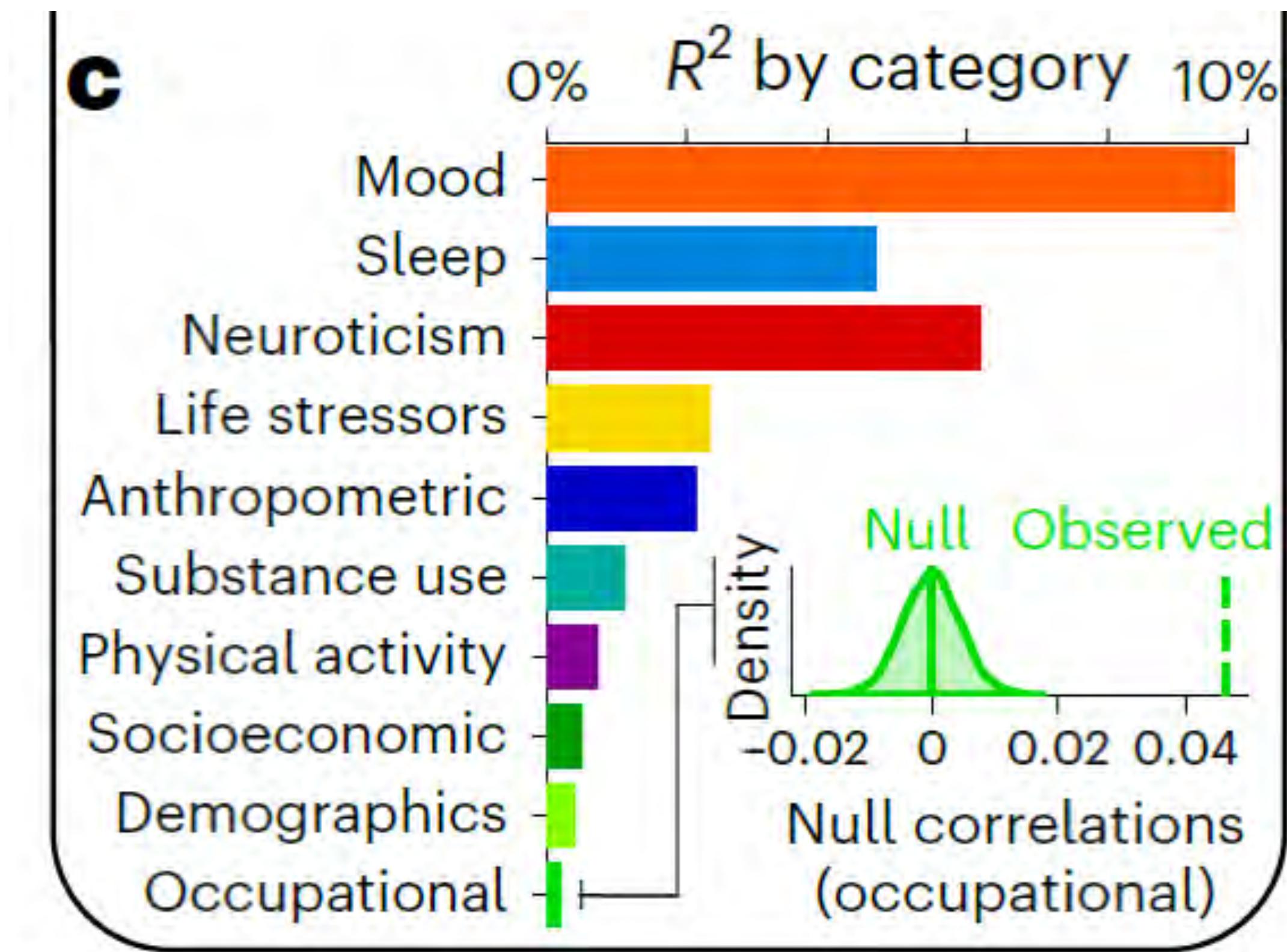
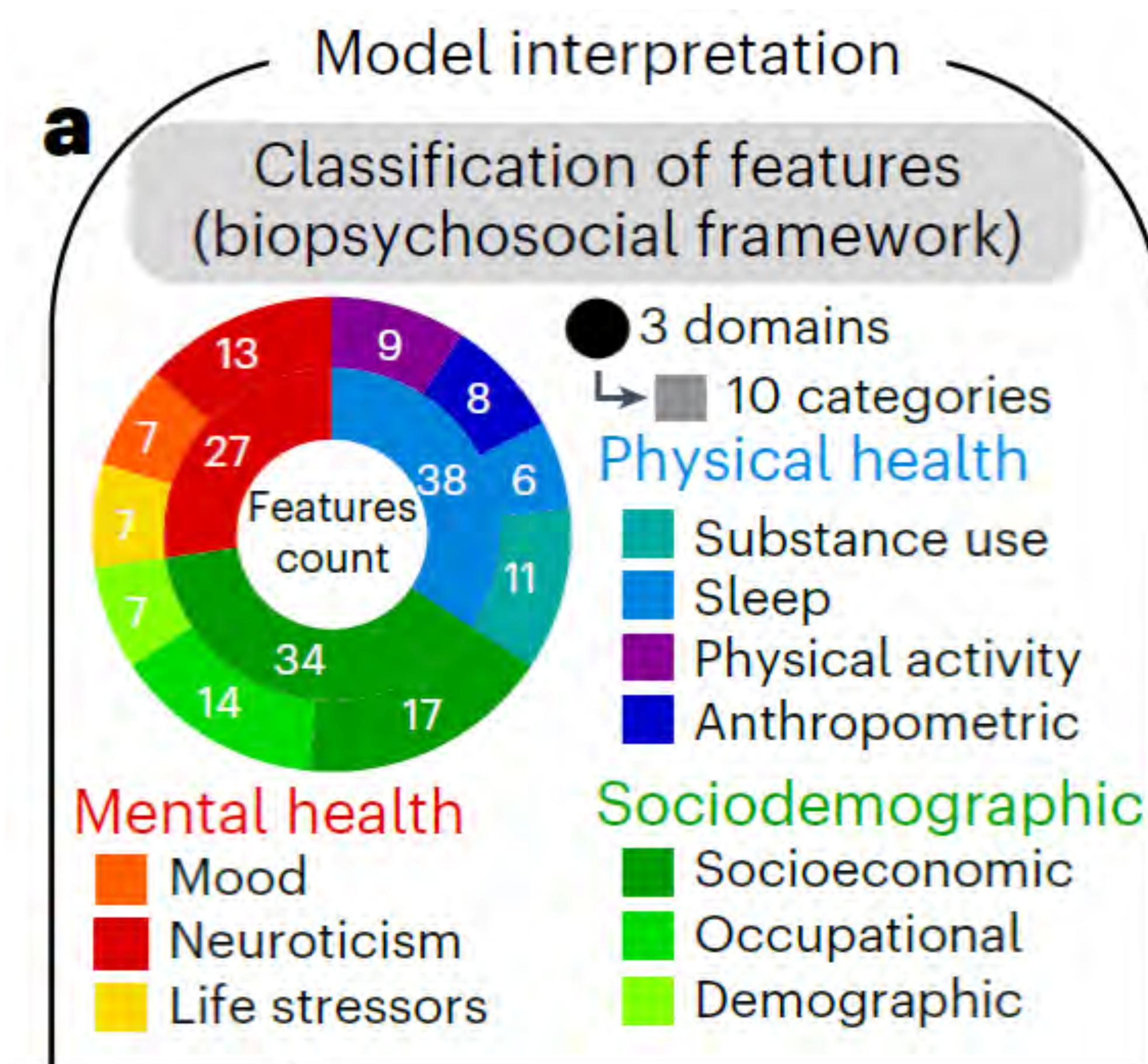
Christophe Tanguay-Sabourin  ,  
Matt Fillingim<sup>1,3</sup>, Gianluca V. Guglietti<sup>1,3,4</sup>,  
Azin Zare  <sup>1,4</sup>, Marc Parisien  <sup>1,3,4</sup>, Jax Norman<sup>1,4</sup>, Hilary Sweatman  <sup>5</sup>,  
Ronrick Da-an<sup>1,4</sup>, Eveliina Heikkala<sup>6,7</sup>, PREVENT-AD Research Group\*,  
Jordi Perez<sup>3,8</sup>, Jaro Karppinen<sup>6,9,10</sup>, Sylvia Villeneuve<sup>11,12</sup>, Scott J. Thompson<sup>13</sup>,  
Marc O. Martel<sup>1,3,4</sup>, Mathieu Roy<sup>1,3,14</sup>, Luda Diatchenko  <sup>1,3,4</sup> &  
Etienne Vachon-Presseau  <sup>1,3,4</sup> 

# A prognostic risk score for development and spread of chronic pain



Welche Faktoren stellen ein Risiko dar für die Entwicklung chronischer Schmerzen?

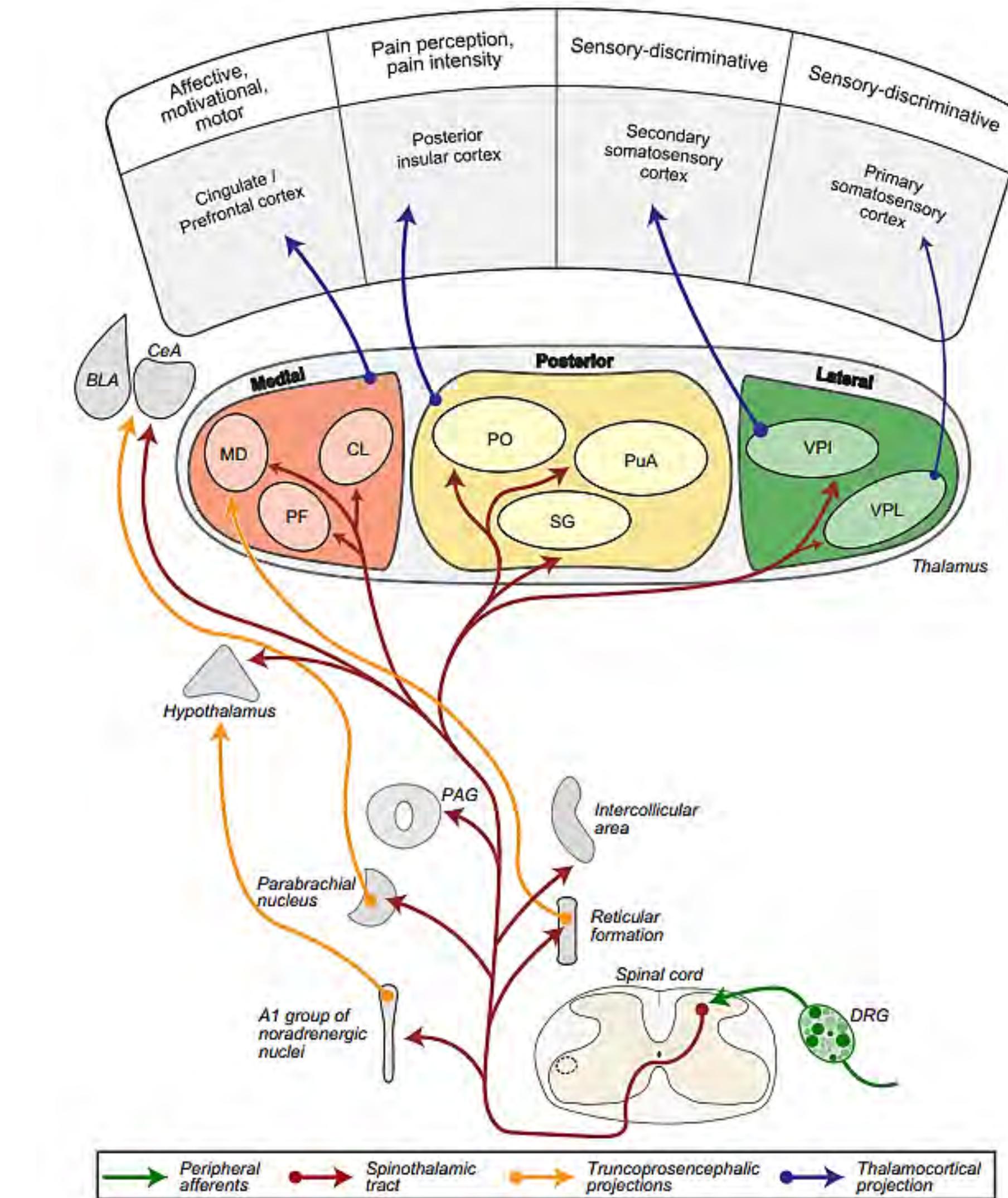
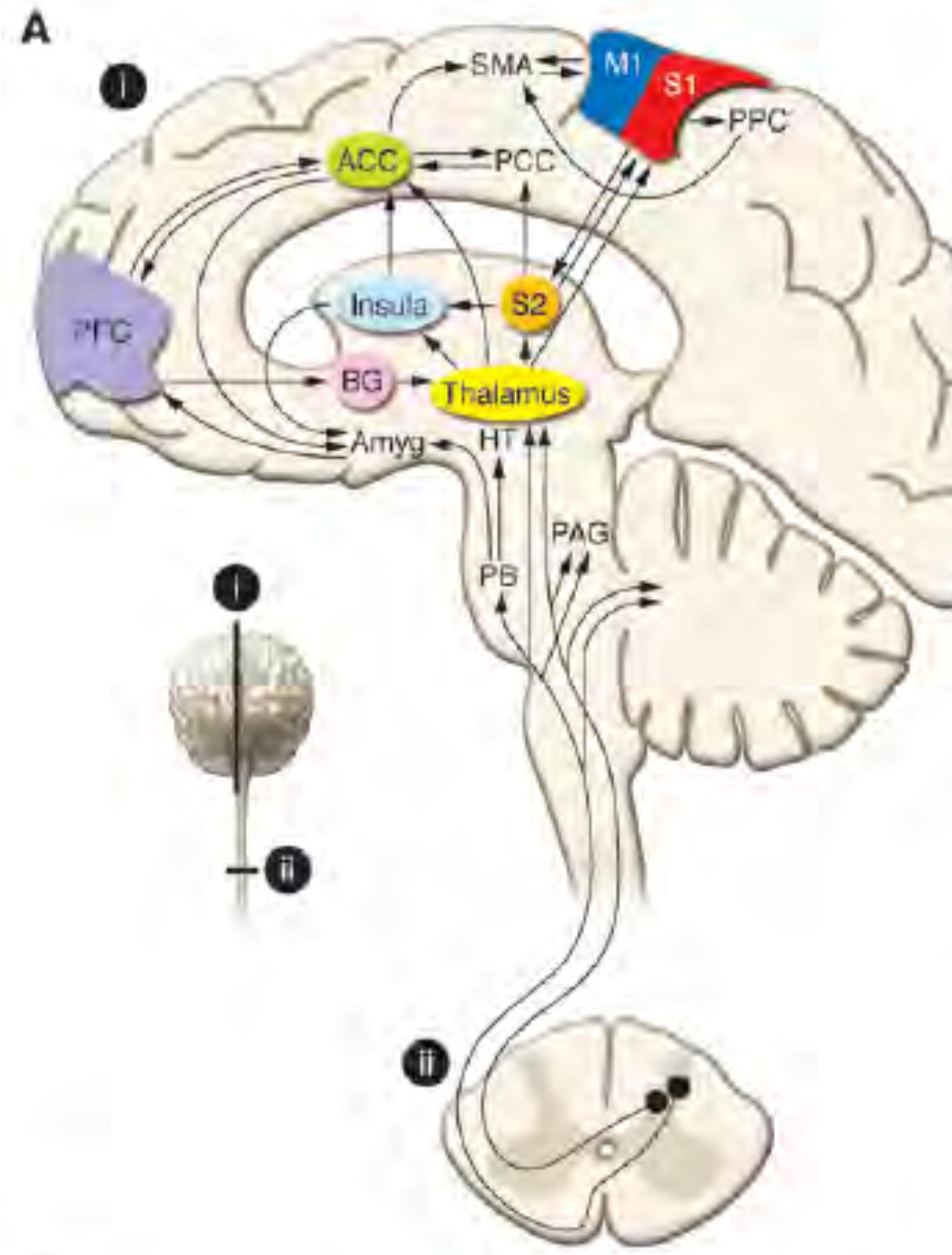
# A prognostic risk score for development and spread of chronic pain



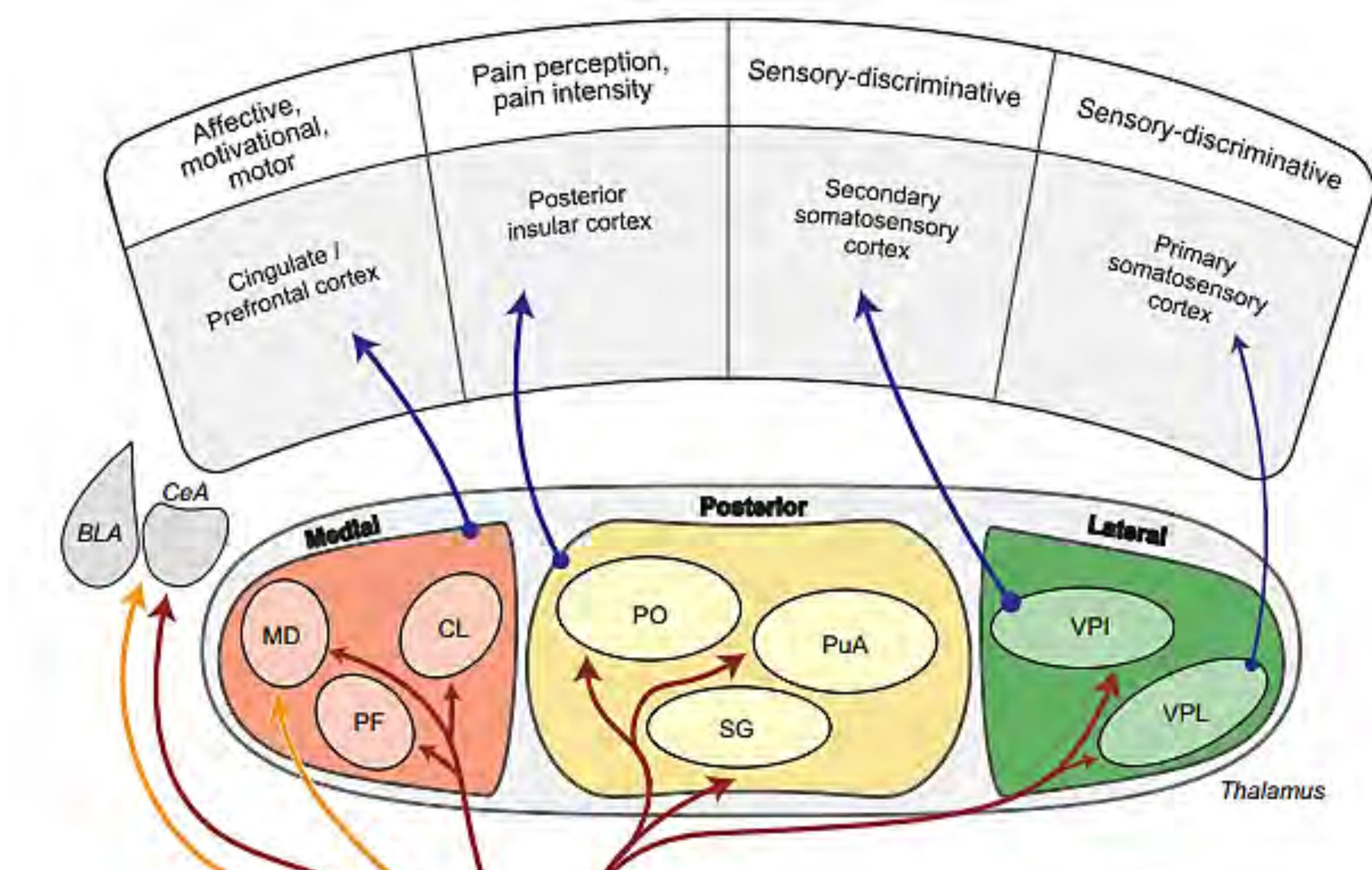
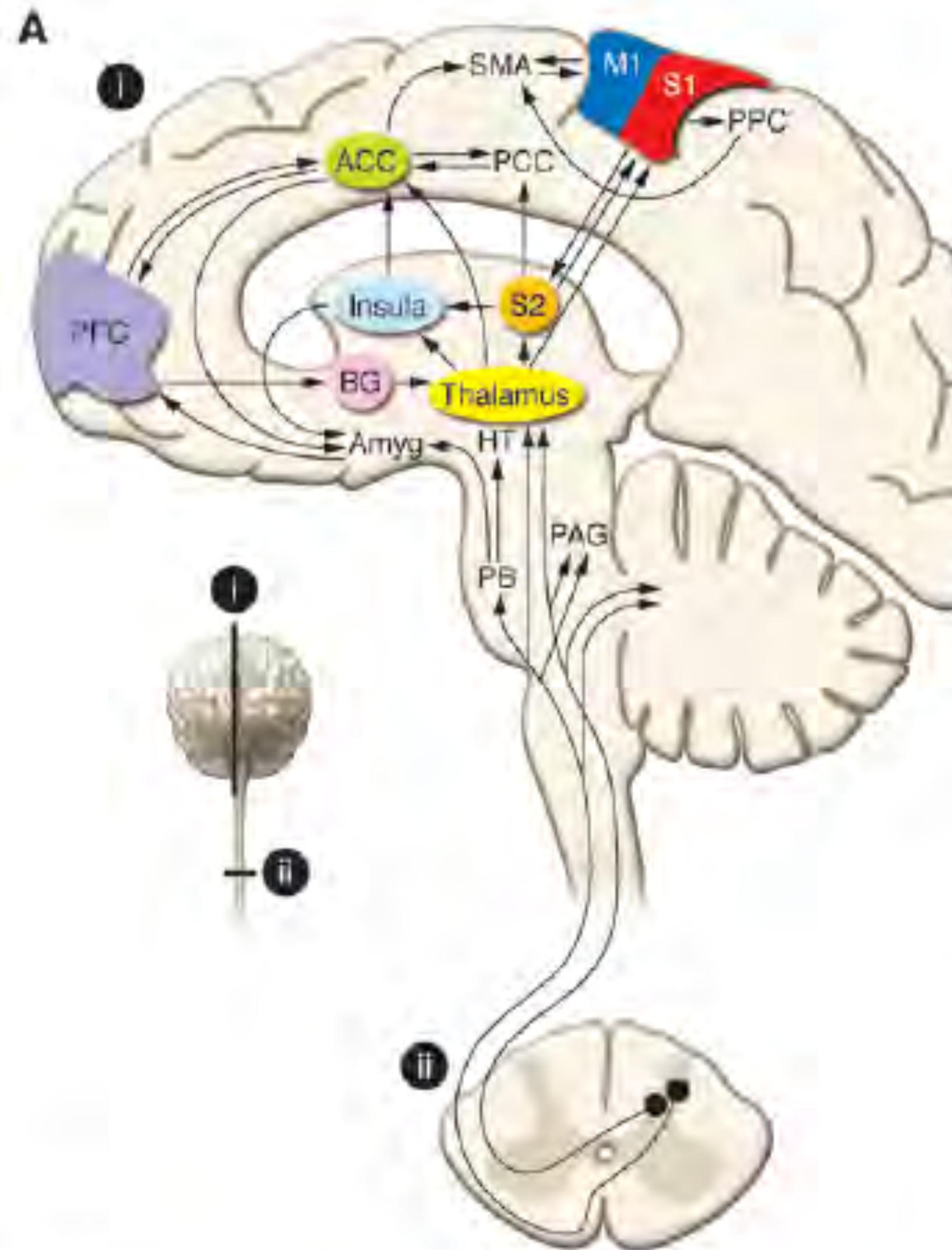
## **! Key message:**

Das biopsychosoziale Schmerzmodell ist nicht nur für das Verständnis der Schmerzen von Bedeutung. Es hat auch prognostische Bedeutung für die Gefahr der Chronifizierung von Schmerzen.

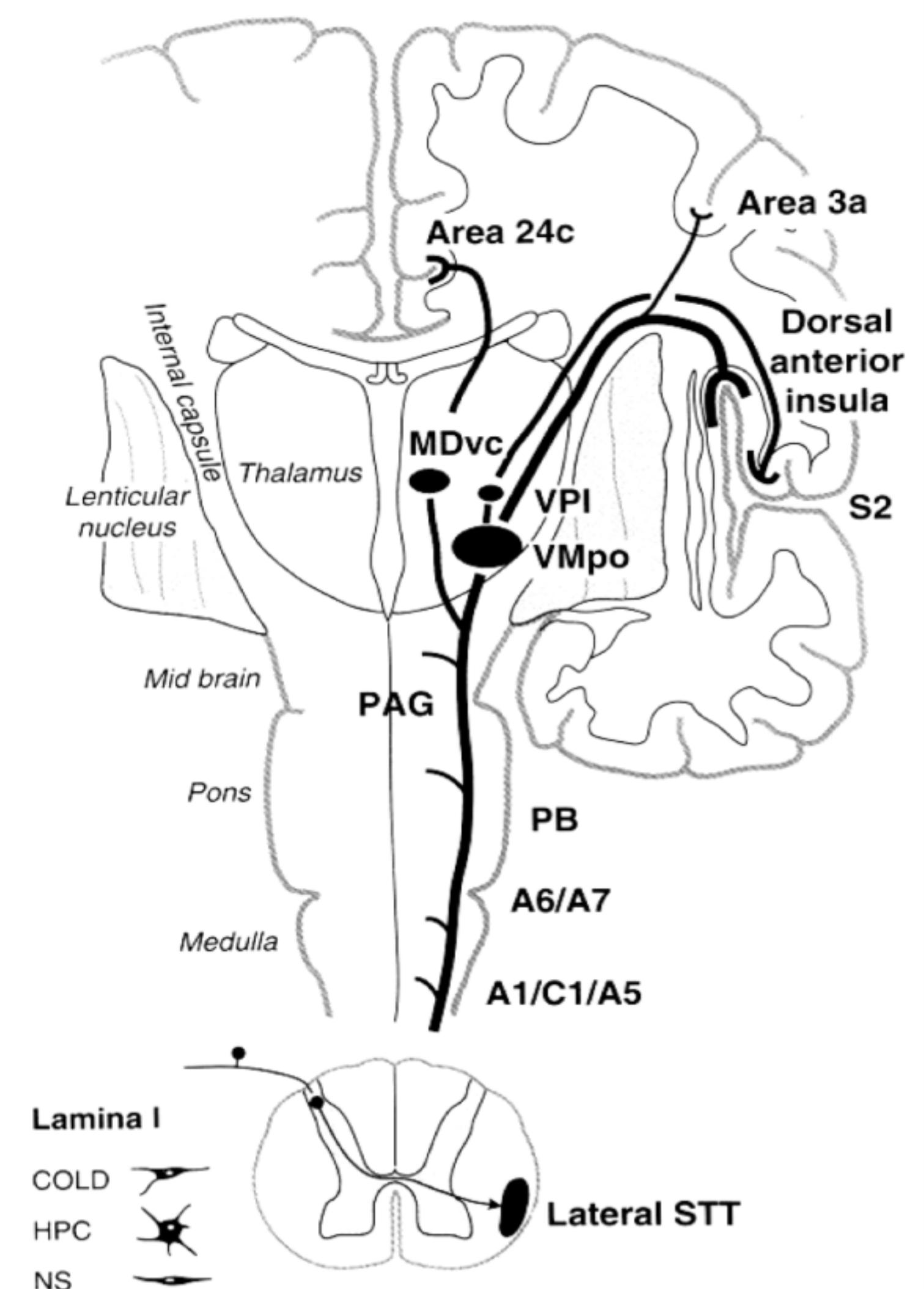
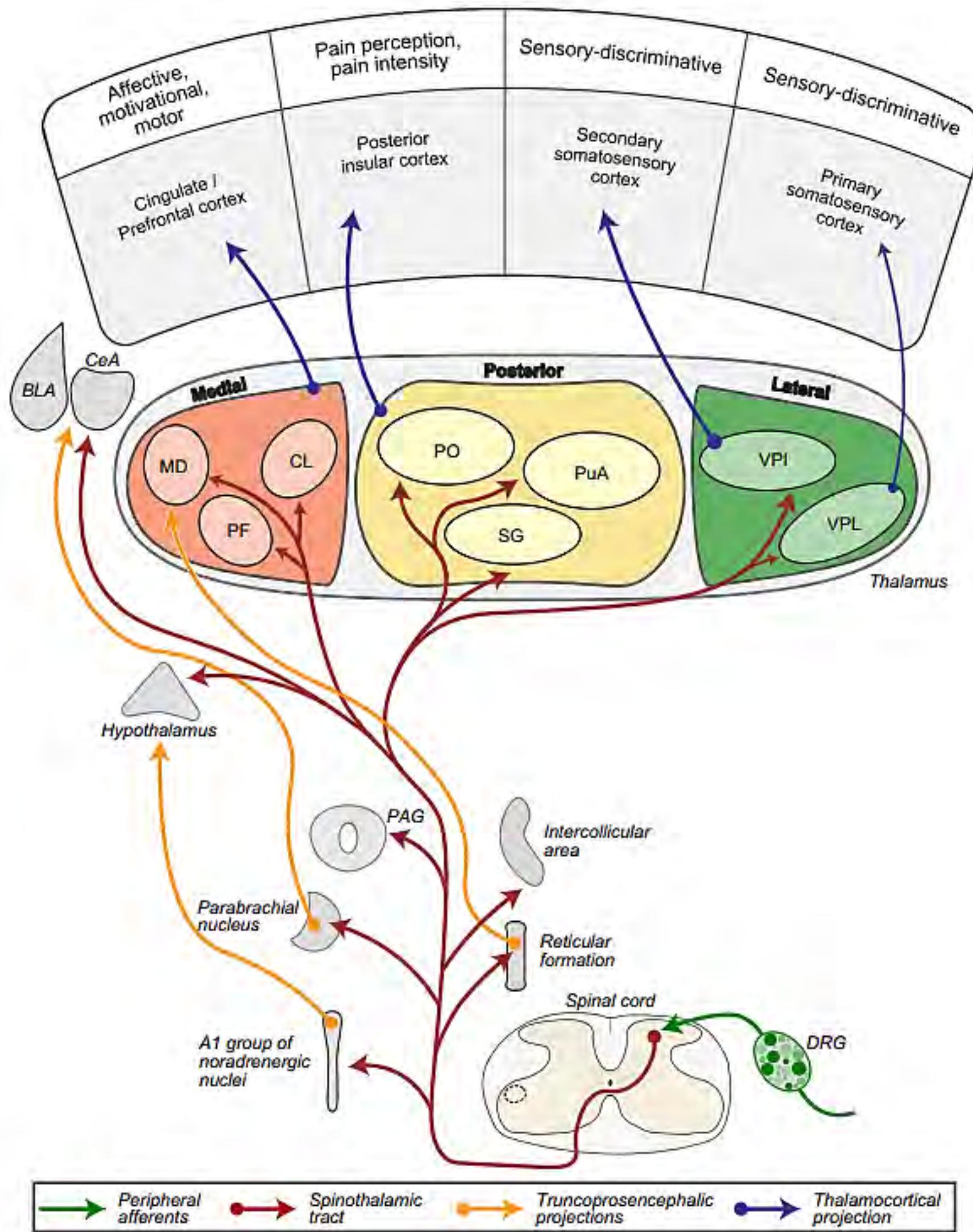
# Noizeption und Schmerzerzeugung



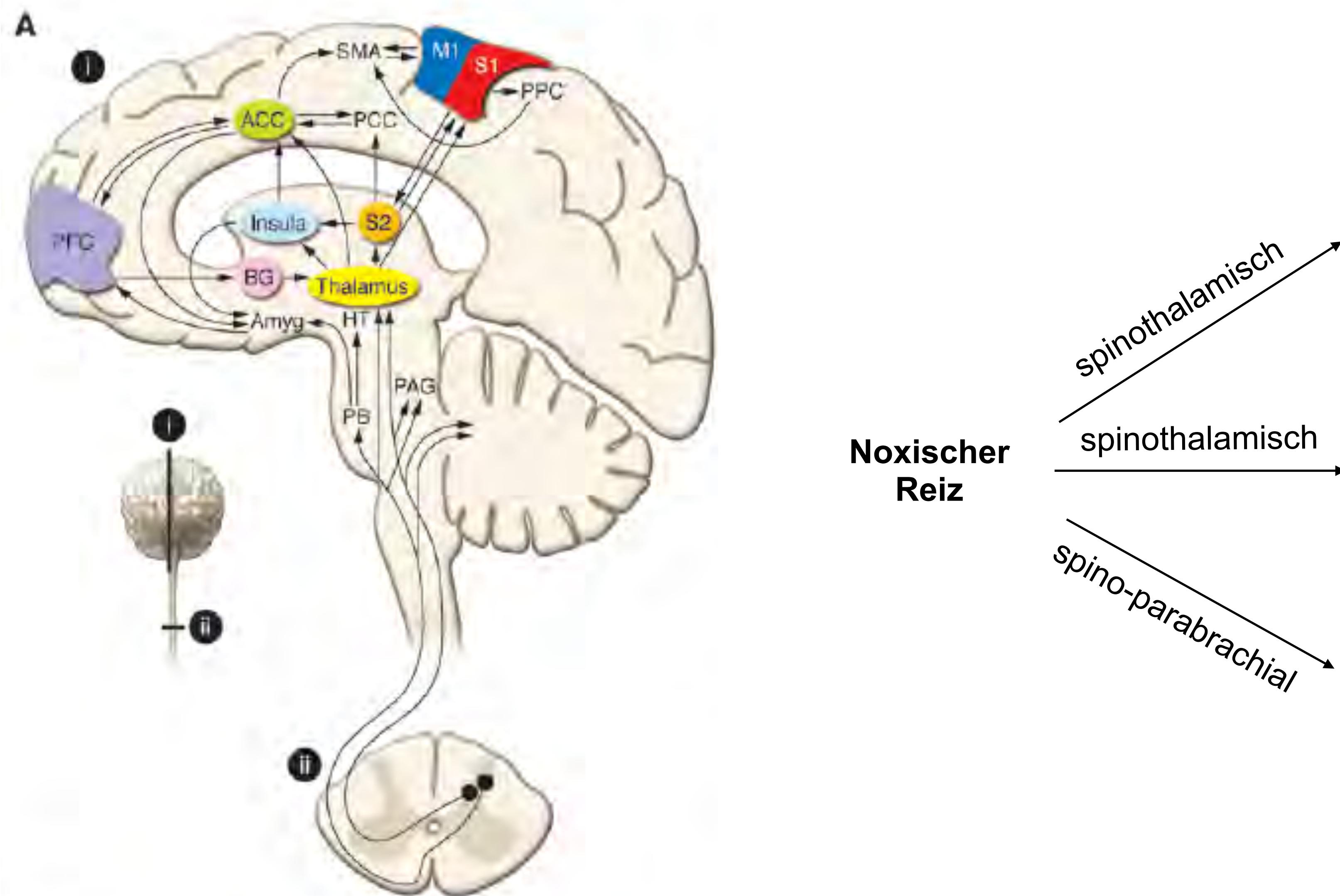
# Noizeption und Schmerzerzeugung



# Das nozizeptive System: Gehirn



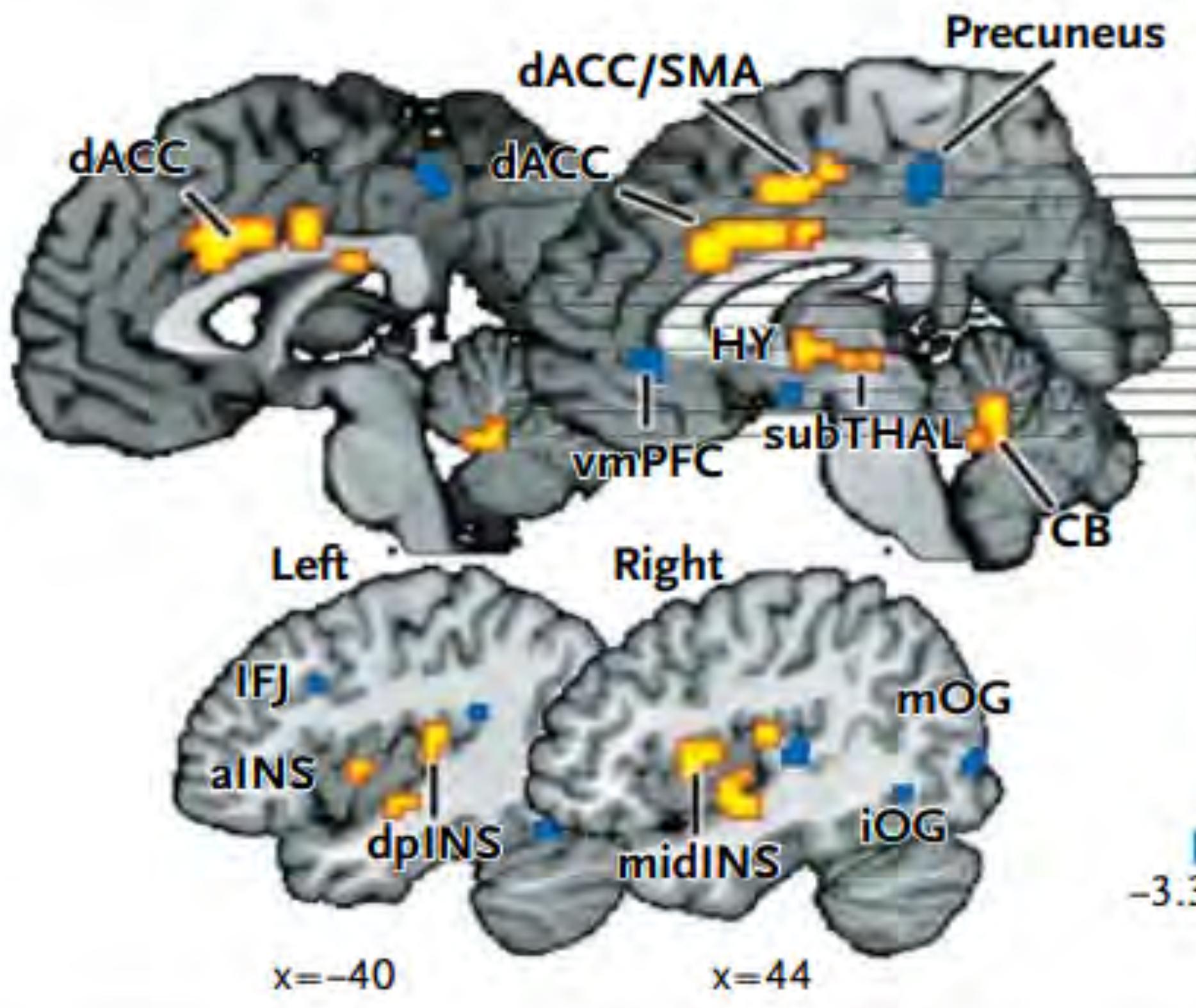
# Zentrale Orte der Schmerzentstehung



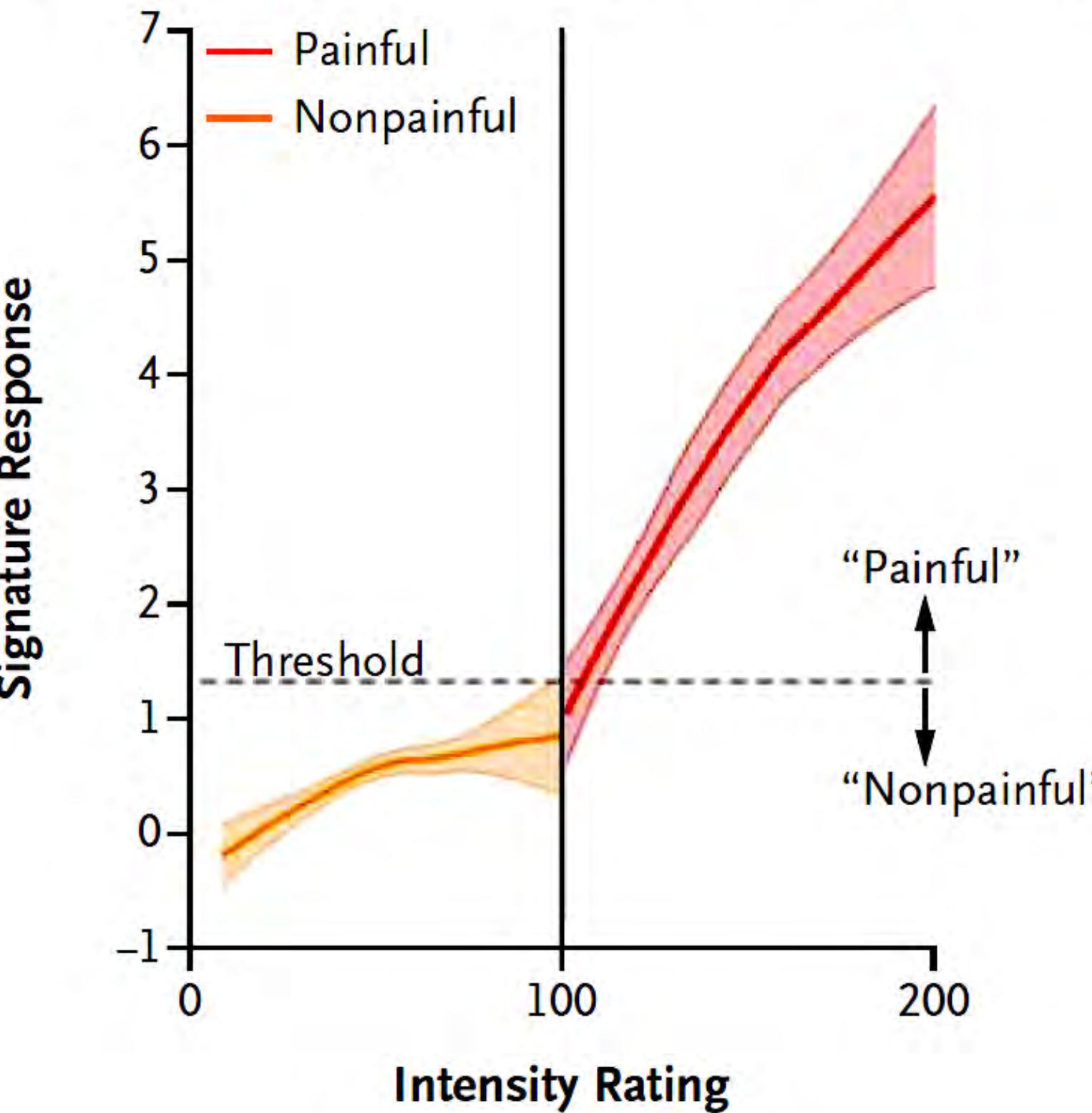
Schweinhardt and Bushnell,  
J Clin Invest 120, 3788-3797 (2010)

# An fMRI-based neurologic signature of physical pain

## A Pain-Predictive Signature Pattern

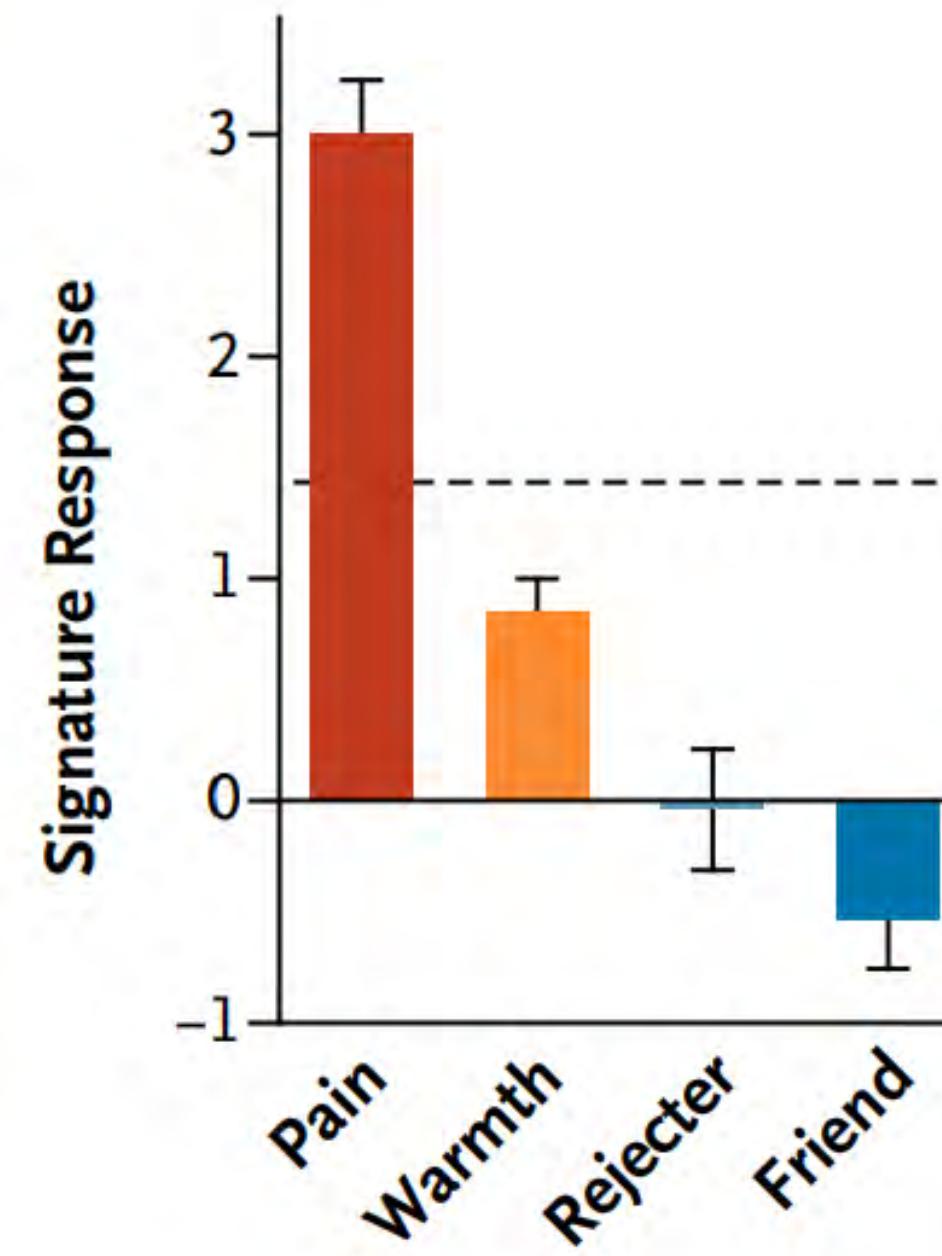


## B Signature Response According to Reported Intensity



# An fMRI-based neurologic signature of physical pain

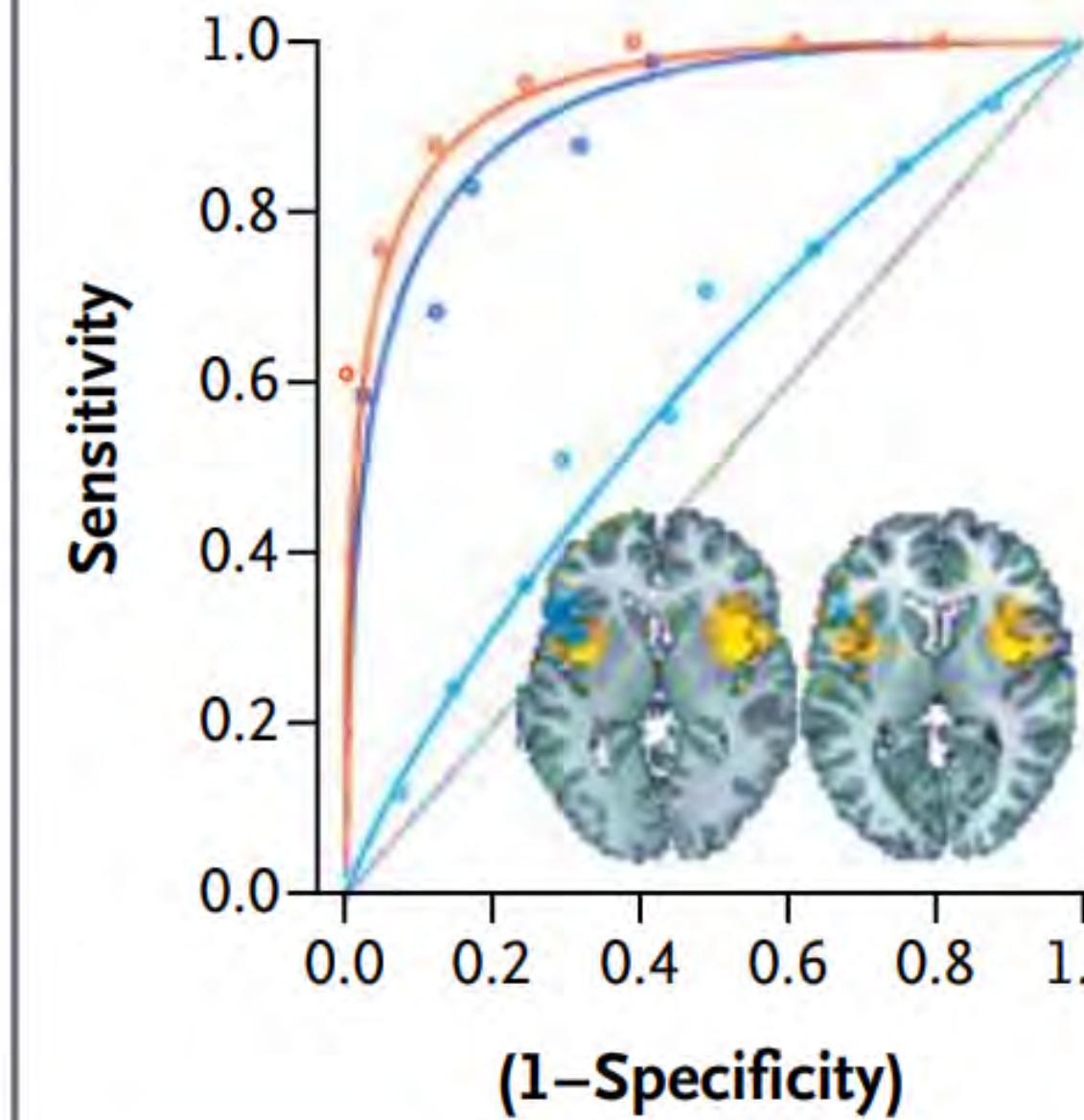
## A Signature Response



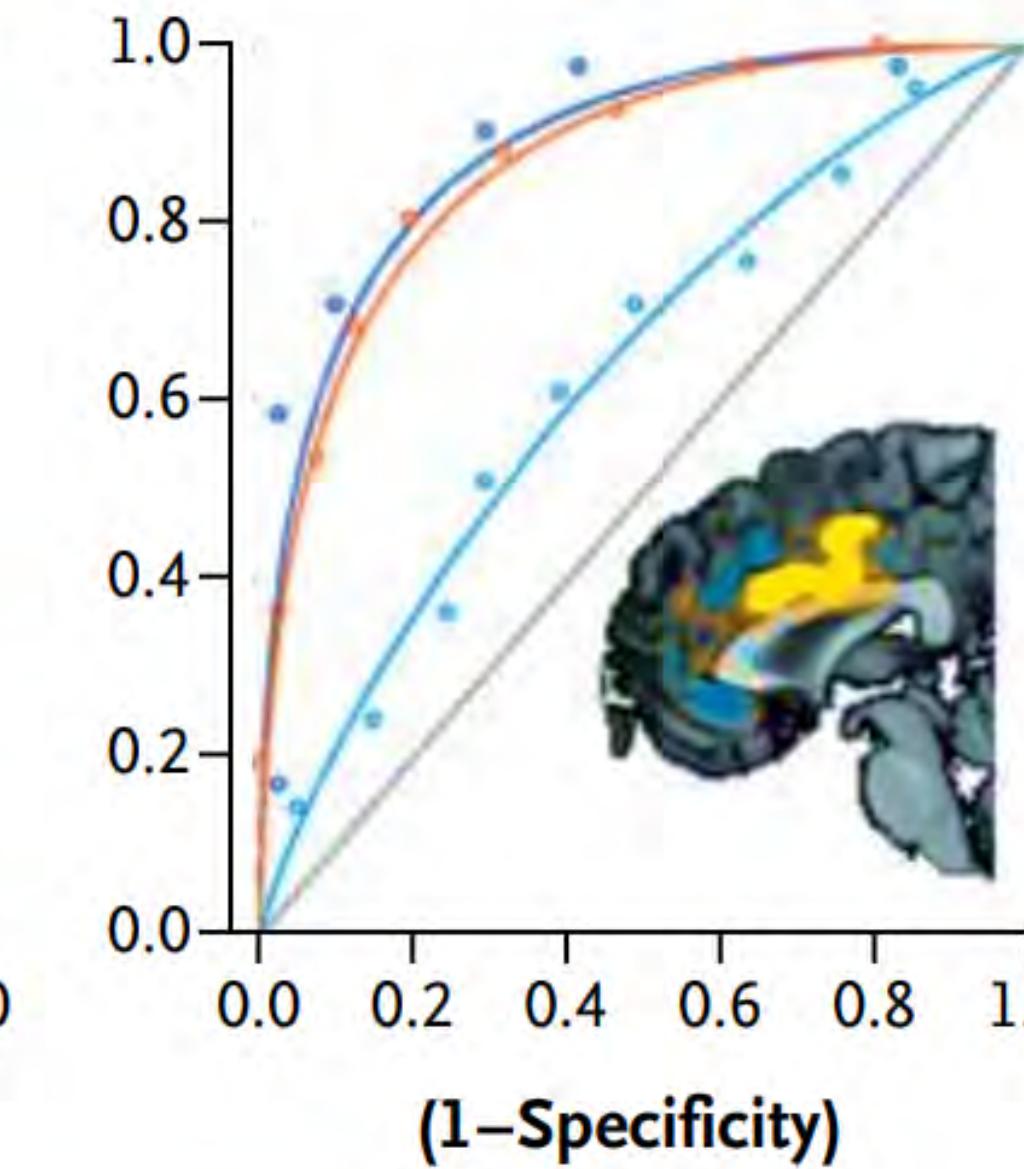
## B Receiver-Operating-Characteristic Plots

— Pain vs. warmth   — Pain vs. rejecter   — Rejecter vs. friend

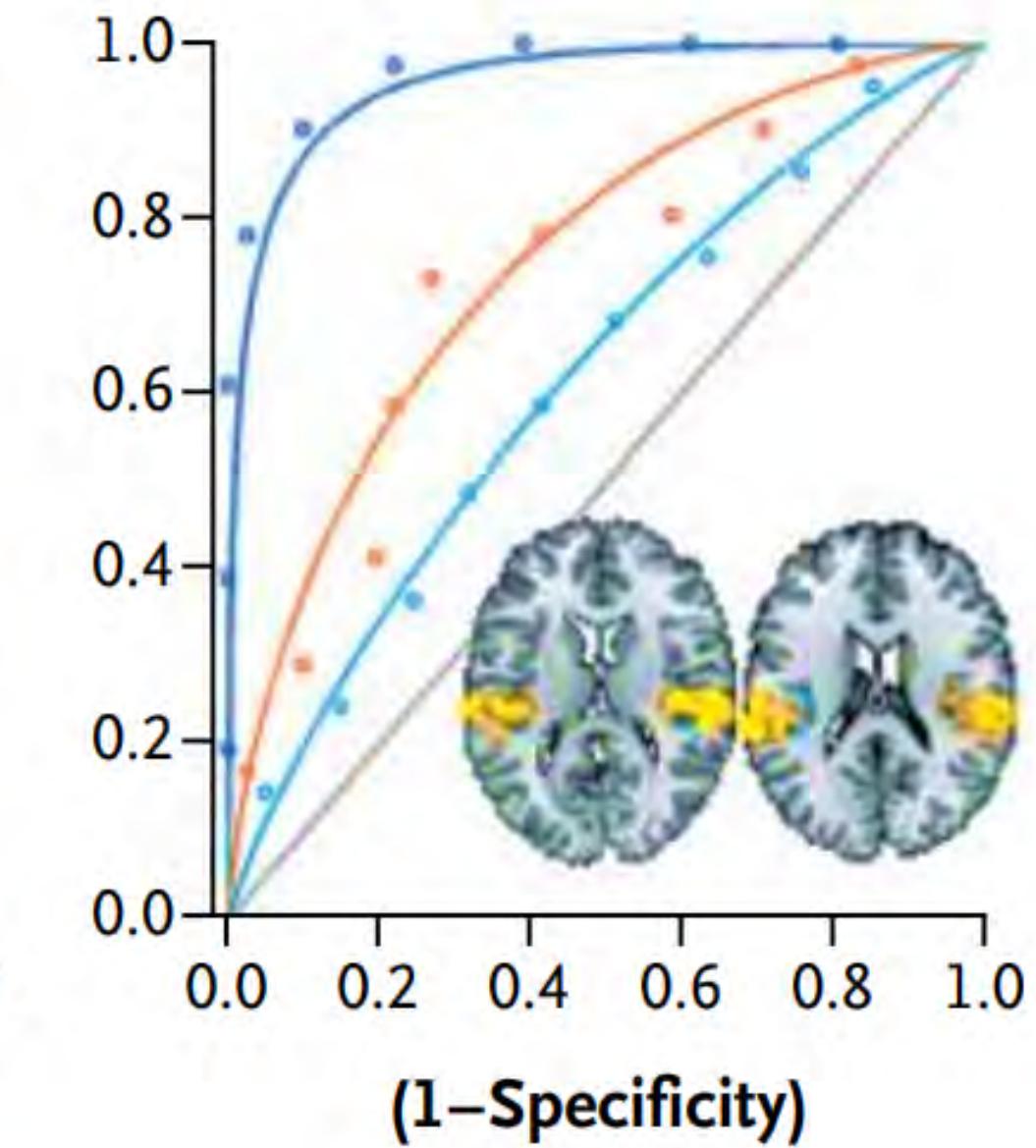
### Anterior Insula and Operculum



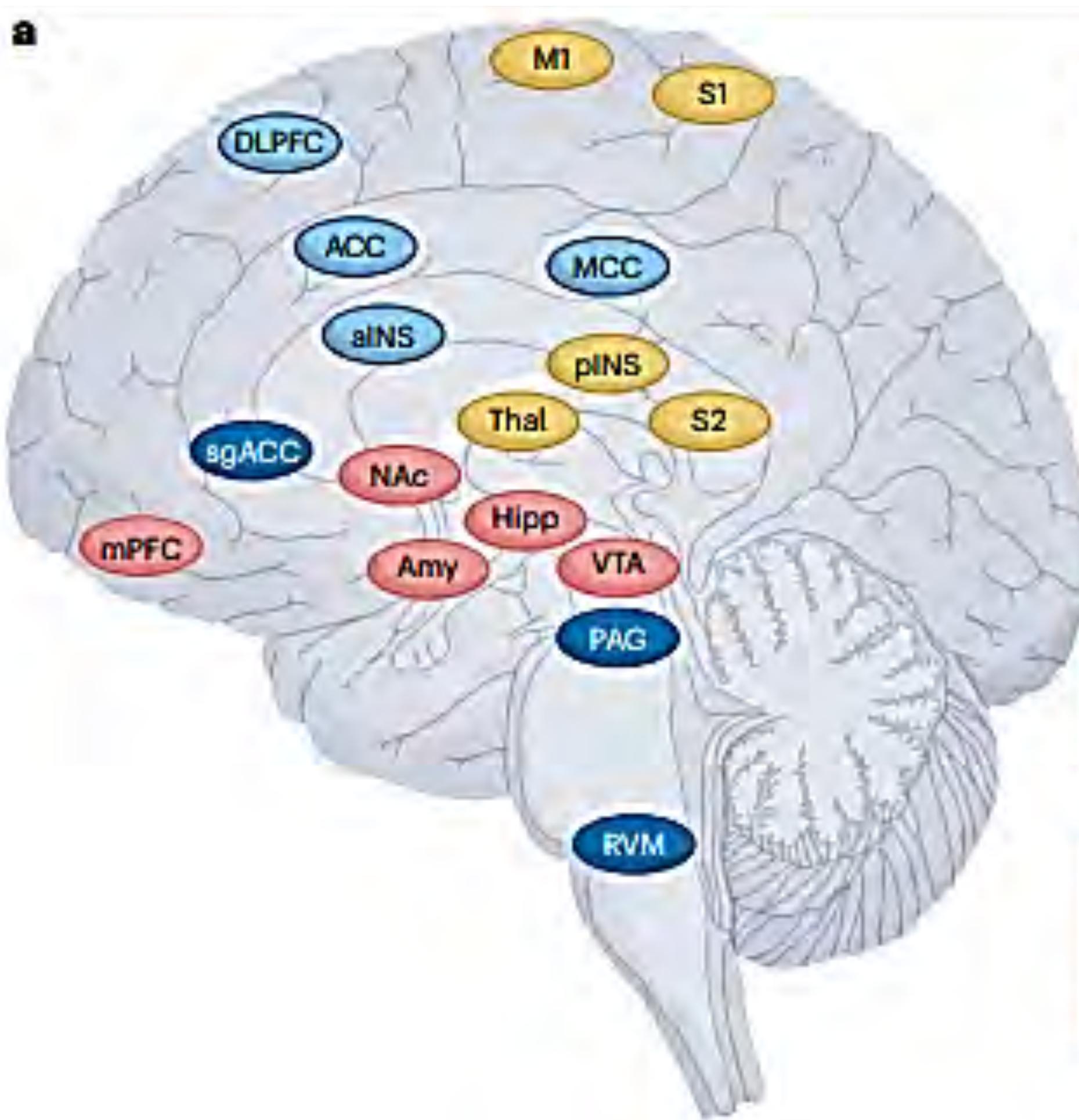
### Anterior Cingulate Cortex



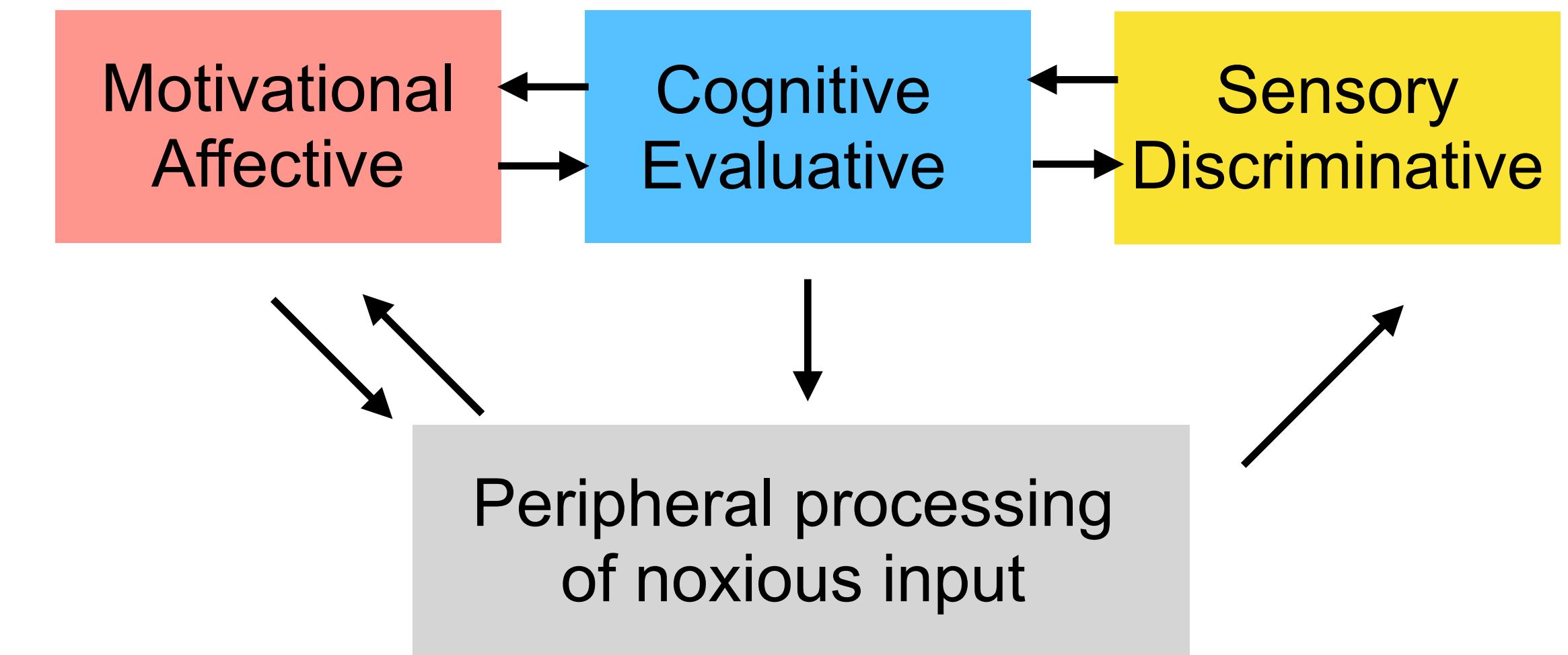
### S2 and Posterior Insula



## Pain processing in the brain

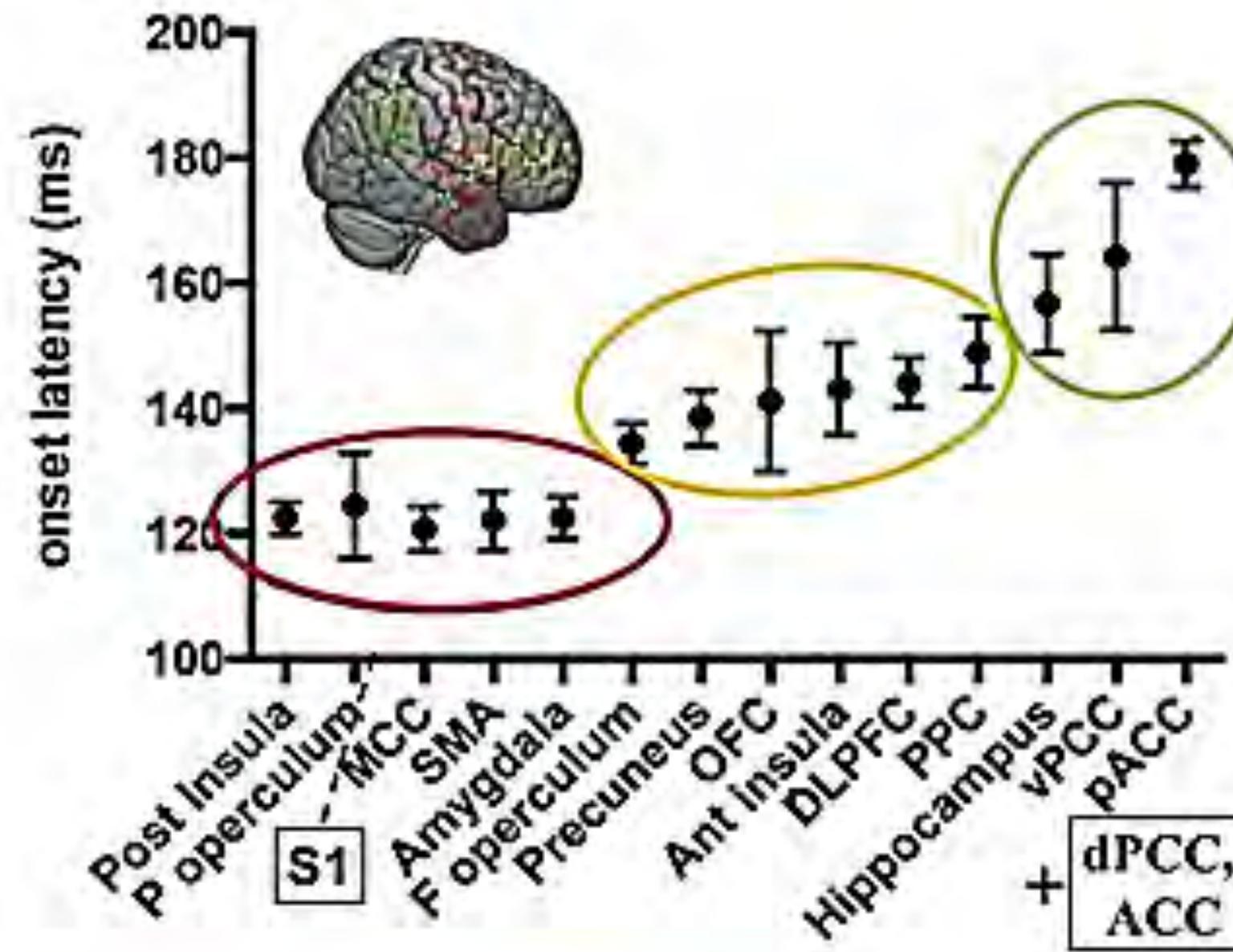


## The tripartite model of pain



Descending modulation

## Brain connectomes



**Somato-motorisches (SM) Modul**  
„neurological pain signature“

**Laterales fronto-temporales Modul**

**Mediales fronto-temporales Modul**

# Brain connectomes



**„vorbewusst“**

Unbewusste  
Reizaufnahme  
und Reizweiter-  
leitung

**Somato-  
motorisches  
(SM) Modul**  
„neurological  
pain signature“

**„minimal bewusst“  
„core consciousness“**

Erste bewusste  
Reizerkennung

**Laterales  
fronto-  
temporales  
Modul**

**„voll bewusst“  
„extended consciousness“**

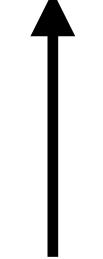
Volle bewusste Reizwahrnehmung  
mit Bezug zur Selbstwahrnehmung  
und autobiographischem Gedächtnis



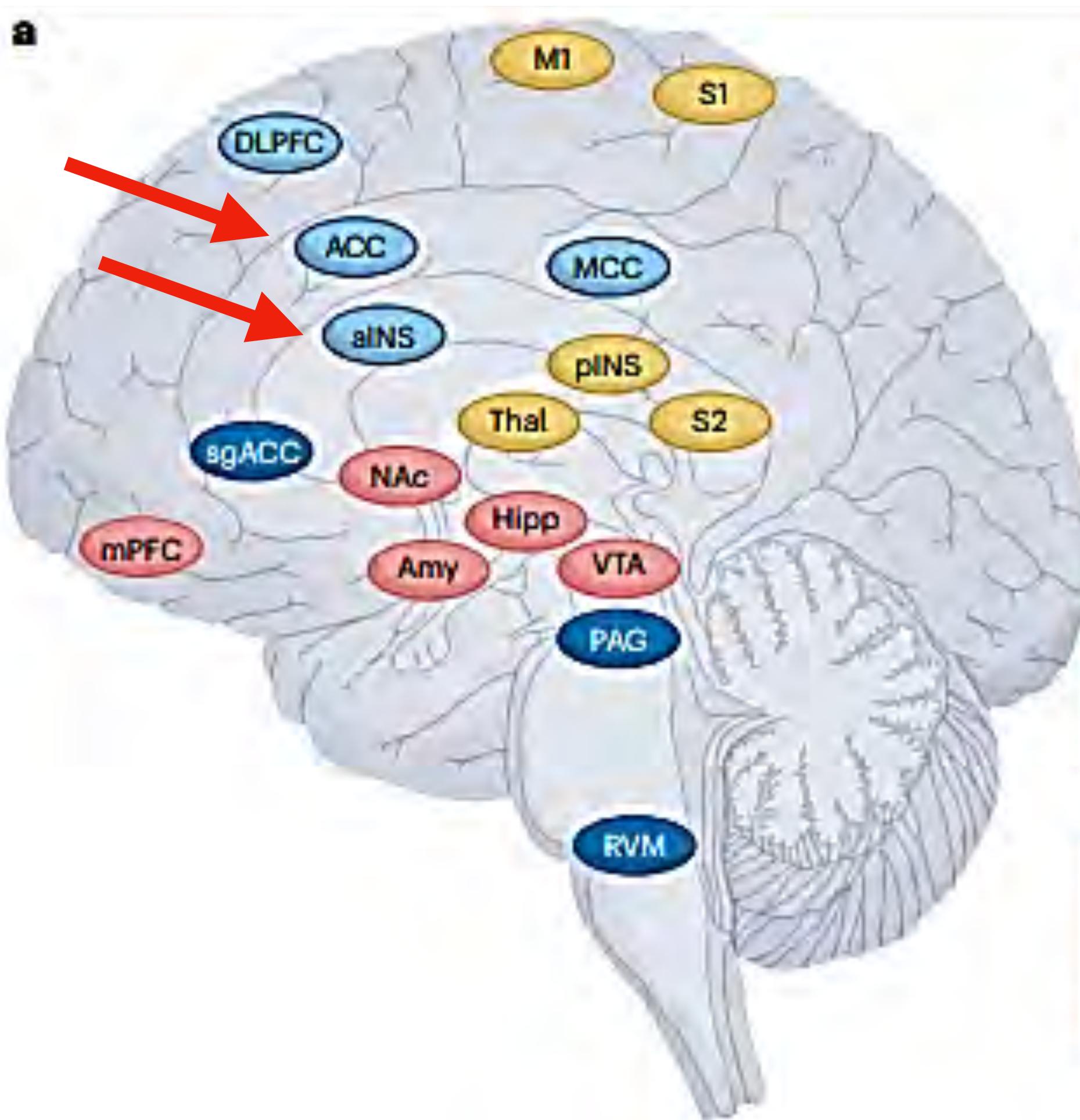
+



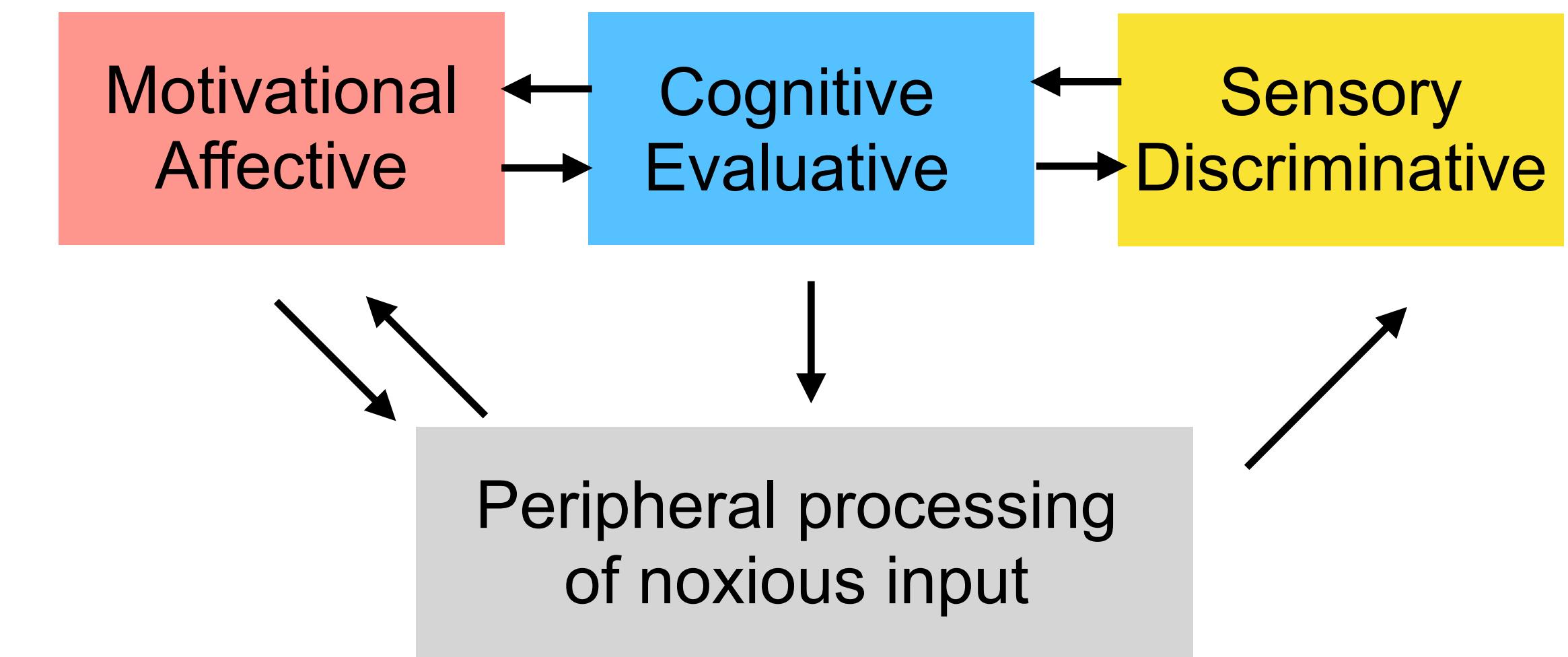
+



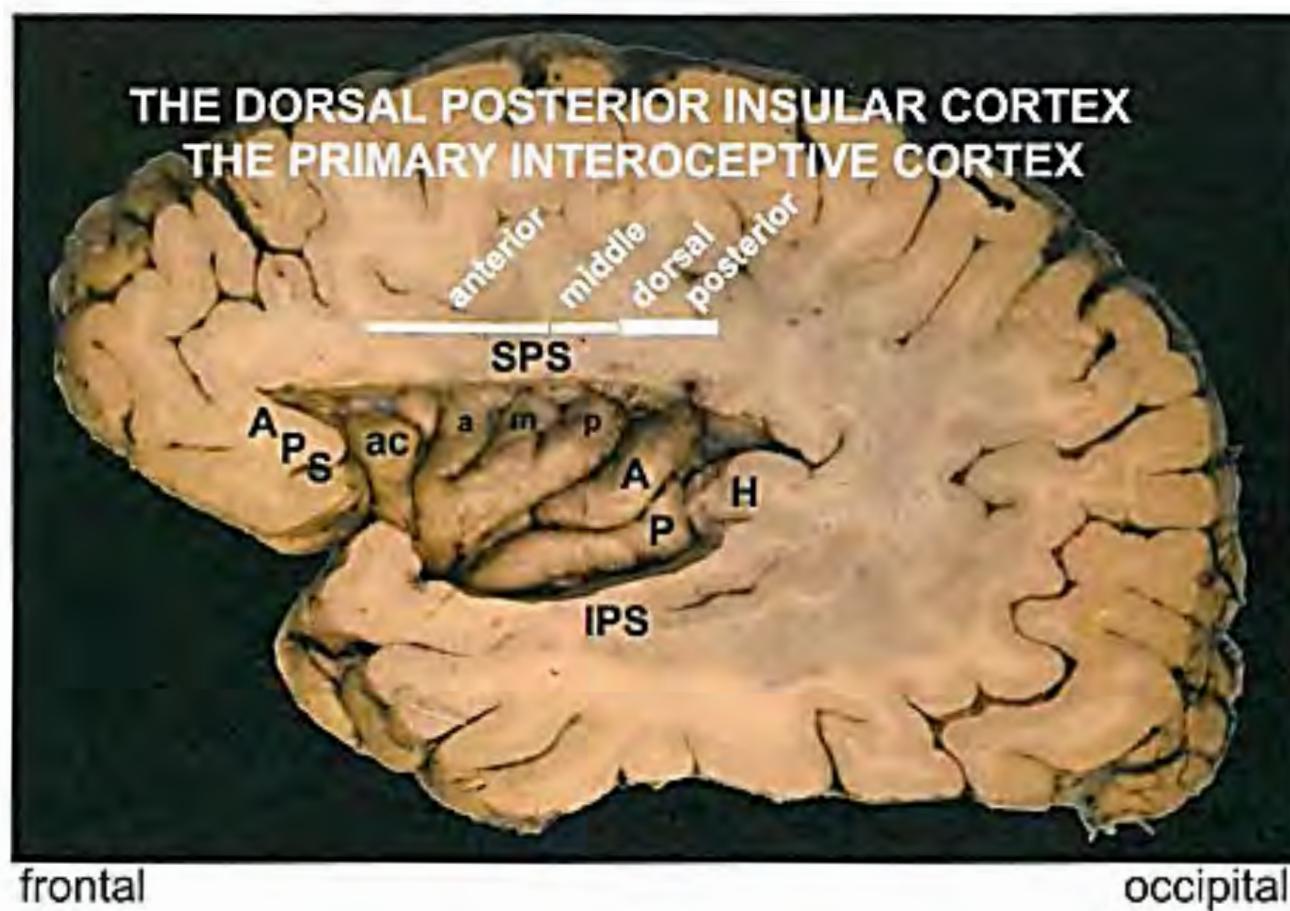
## Pain processing in the brain



## The tripartite model of pain



## Insular cortex: the primary interoceptive cortex

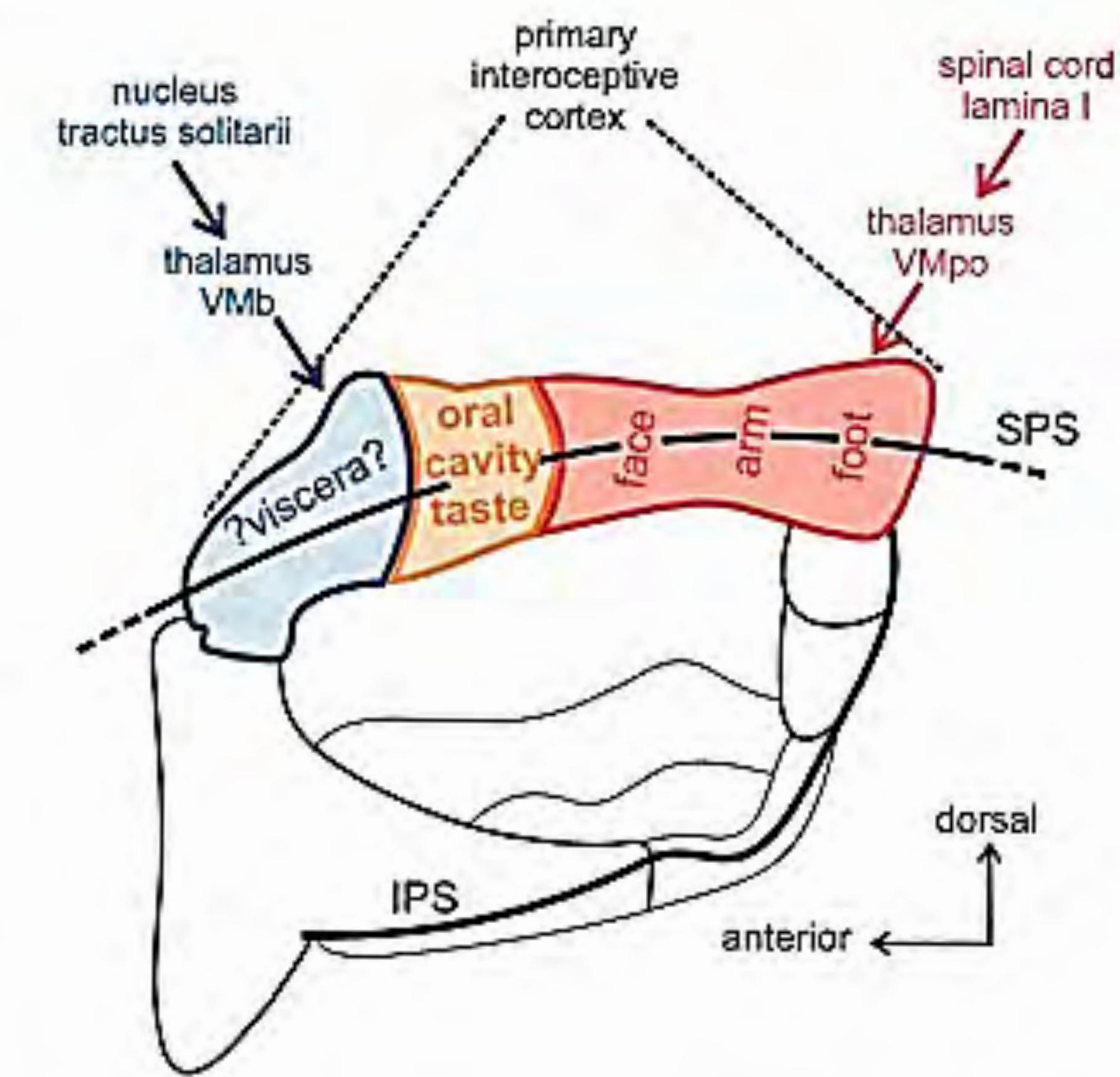


Der funktionelle Zustand des Körpers wird im insulären Kortex repräsentiert

Aktivierung des insulären Kortex kann Körperempfindungen auslösen, z.B. Temperaturrempfindungen, Schmerz, Empfindungen im Muskel und in den Eingeweiden, etc..

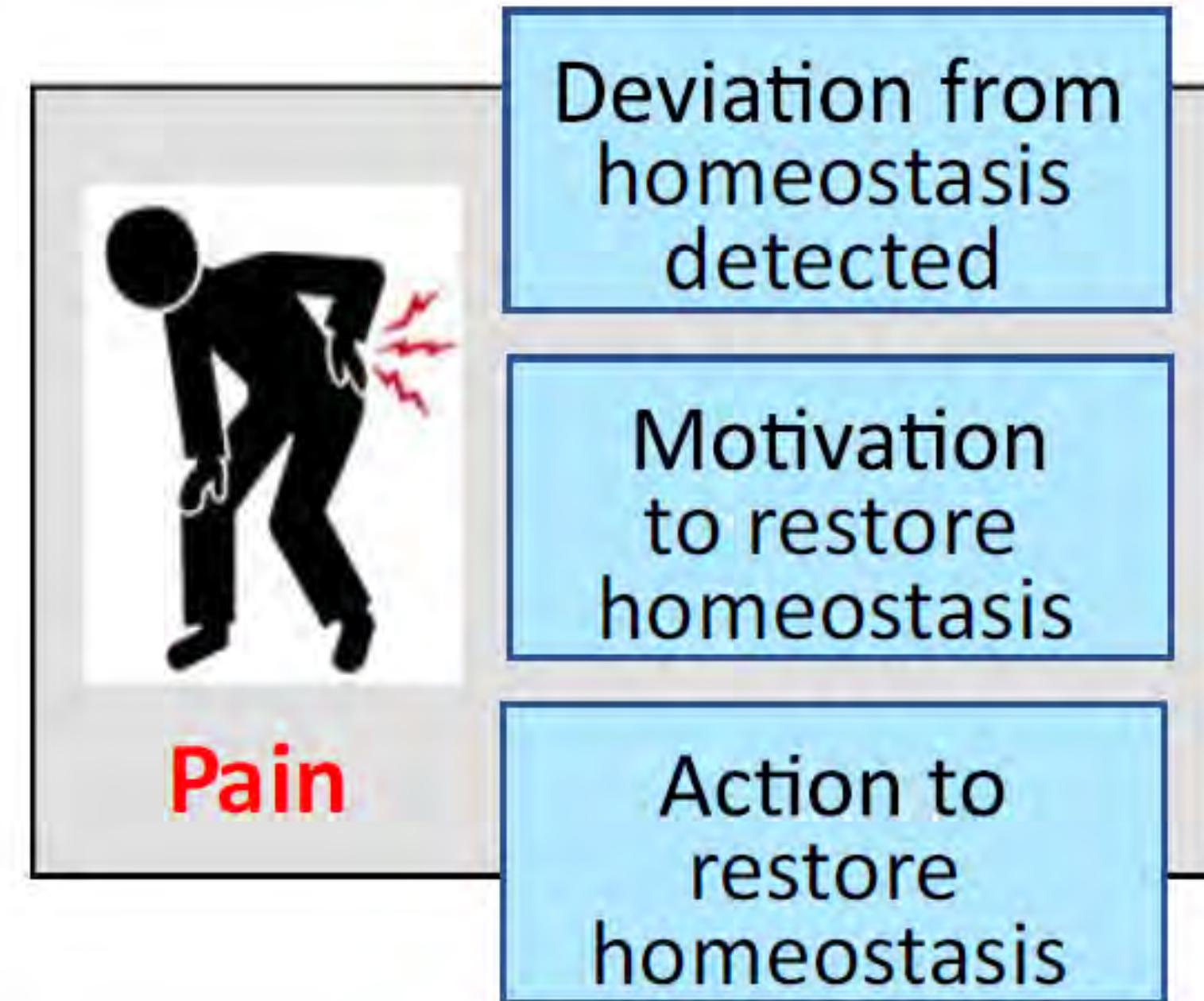
Wird aktiviert bei Emotionen

Hat Bedeutung für Immunantworten

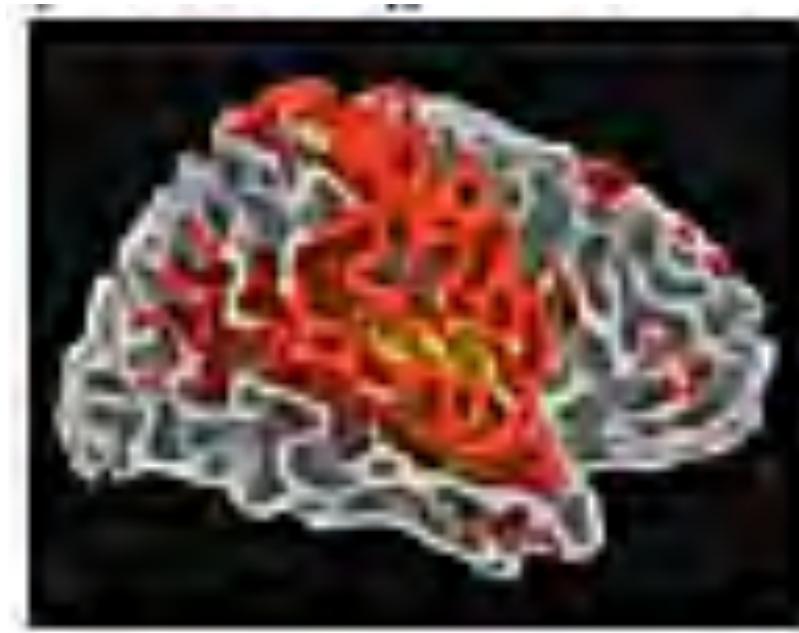


## (C) Pain as a homeostatic emotion model

Craig

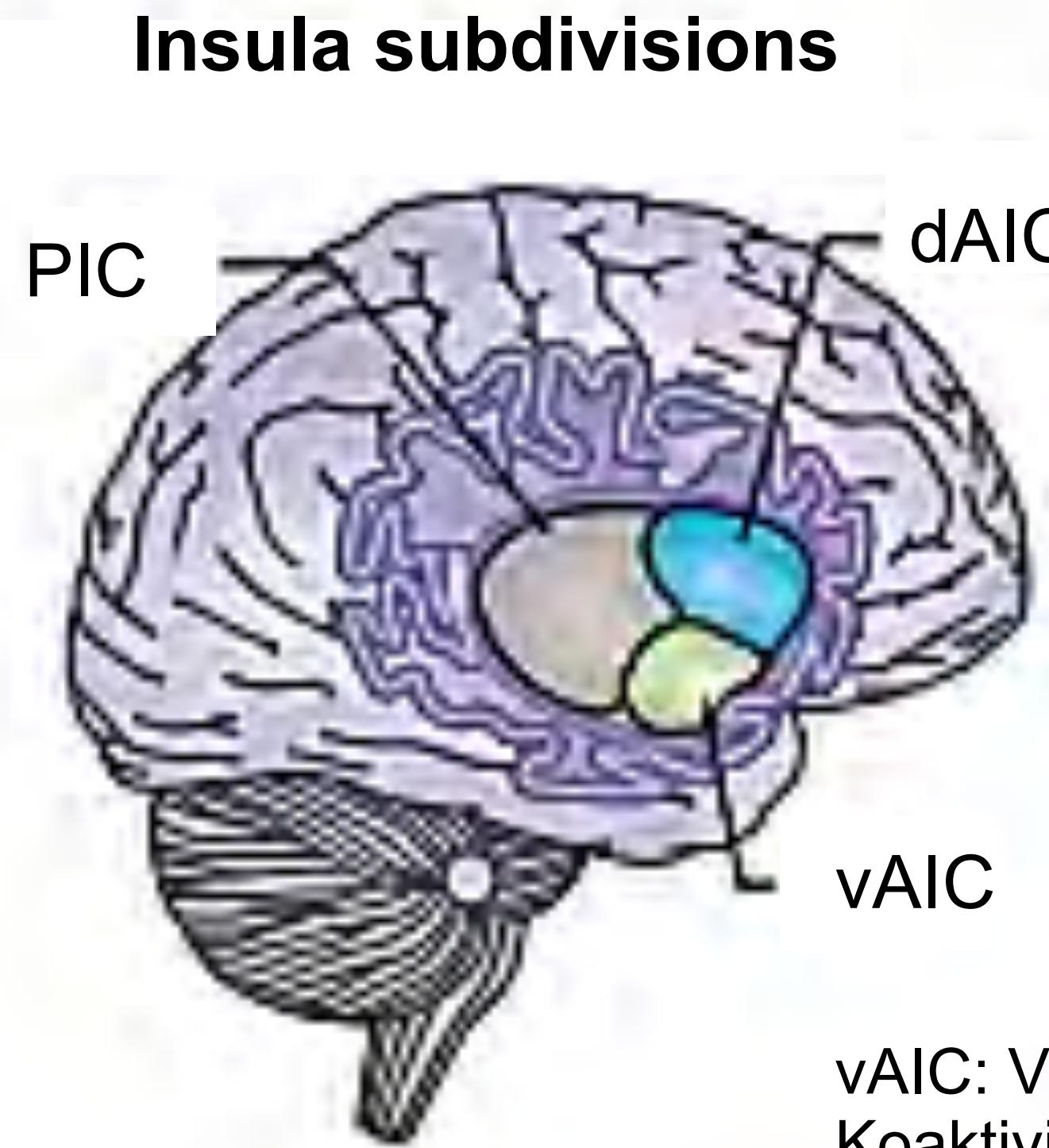


## Salience processing and insular cortical function



**PIC:** **Posteriorer insulärer Kortex:**  
Koaktivierung mit dem somato-  
motorischen Processing

**Repräsentation des Stimulus**



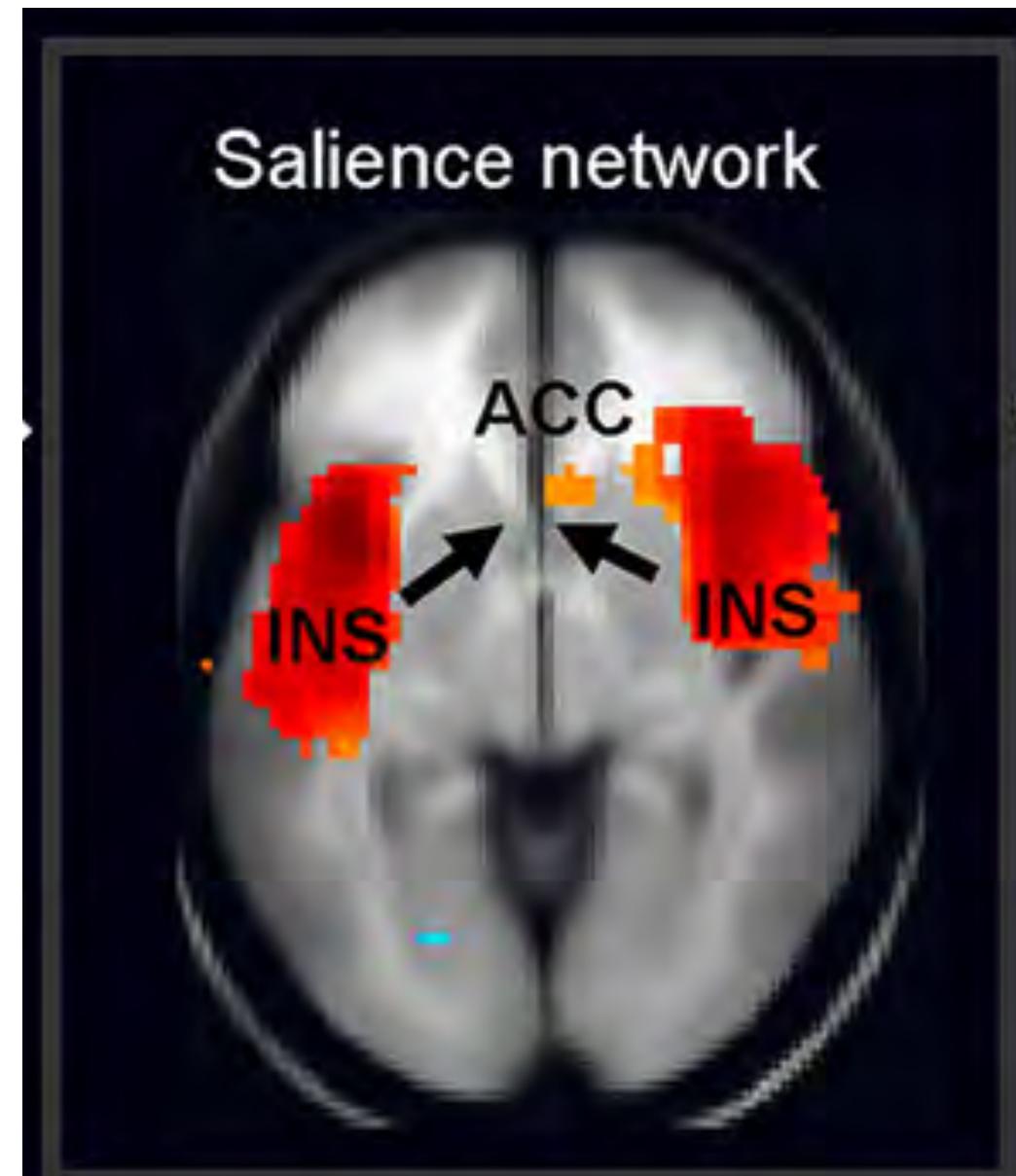
**dAIC:** **Dorsaler anteriorer insulärer Kortex:**  
Koaktivierung mit Arealen des kognitiven  
Processing

**Repräsentation der Empfindung**

**vAIC:** **Ventraler anteriorer insulärer Kortex:**  
Koaktivierung mit dem affektiven Processing

**Repräsentation der Empfindung**

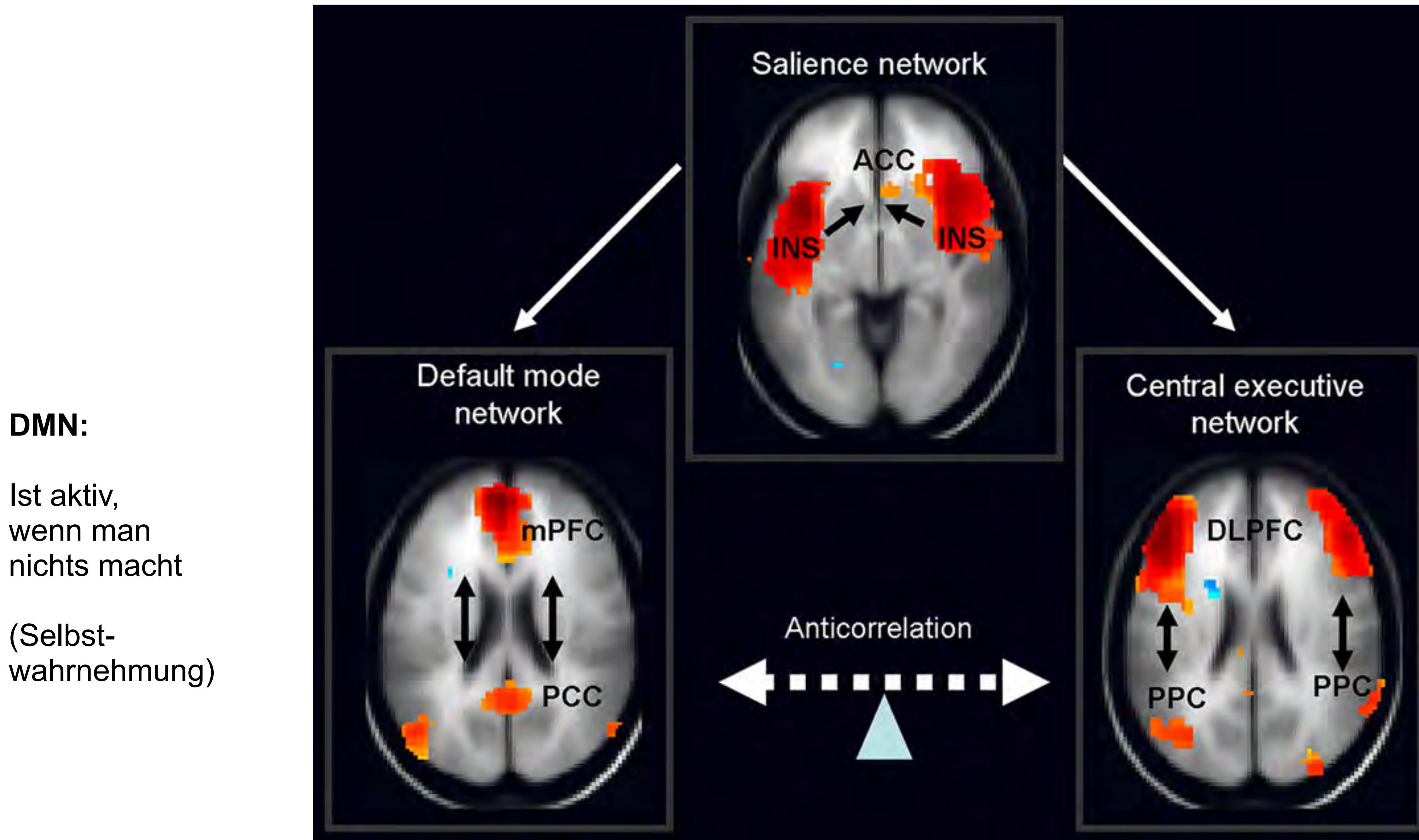
# Salience processing and insular cortical function



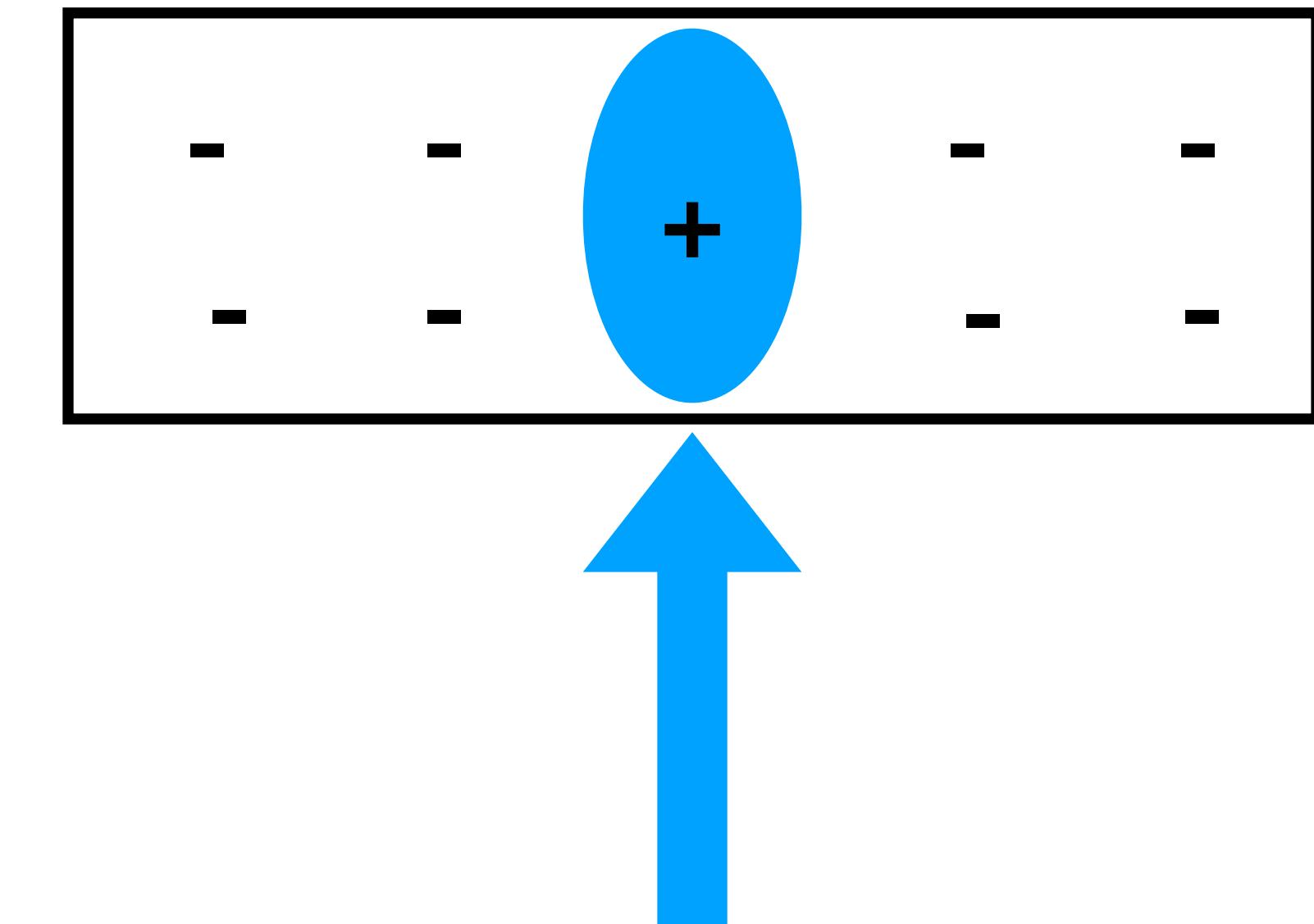
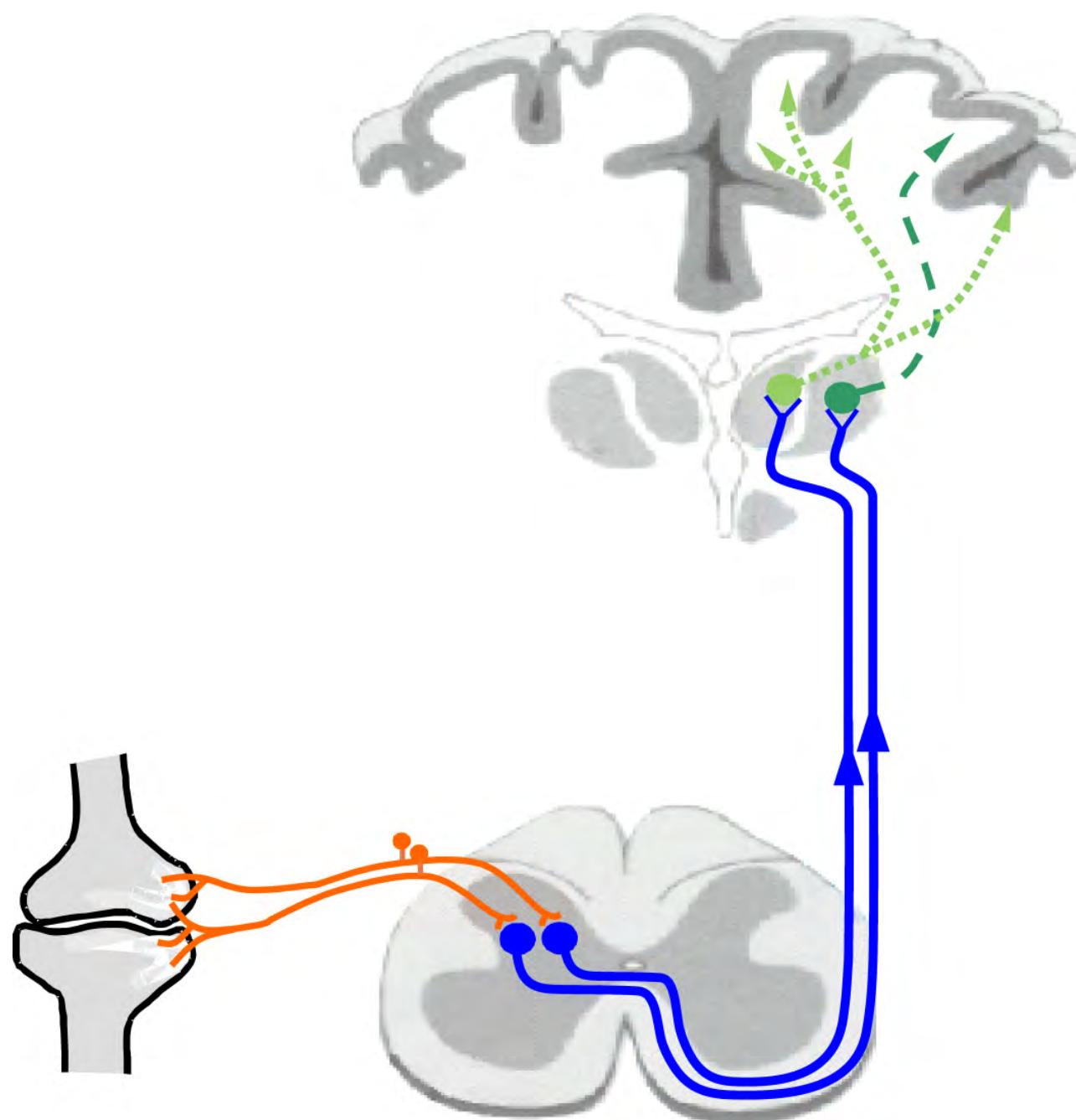
## Funktionen des Salienznetzwerks

- Filtert die Reize heraus, die unsere Aufmerksamkeit verdienen.
- Hilft dabei, geeignete Handlungen zu entwerfen.
- Vermittelt zwischen verschiedenen Netzwerken z.B. zwischen dem Default Mode Network (DMN) und dem Zentralen Exekutivnetzwerk (CEN)

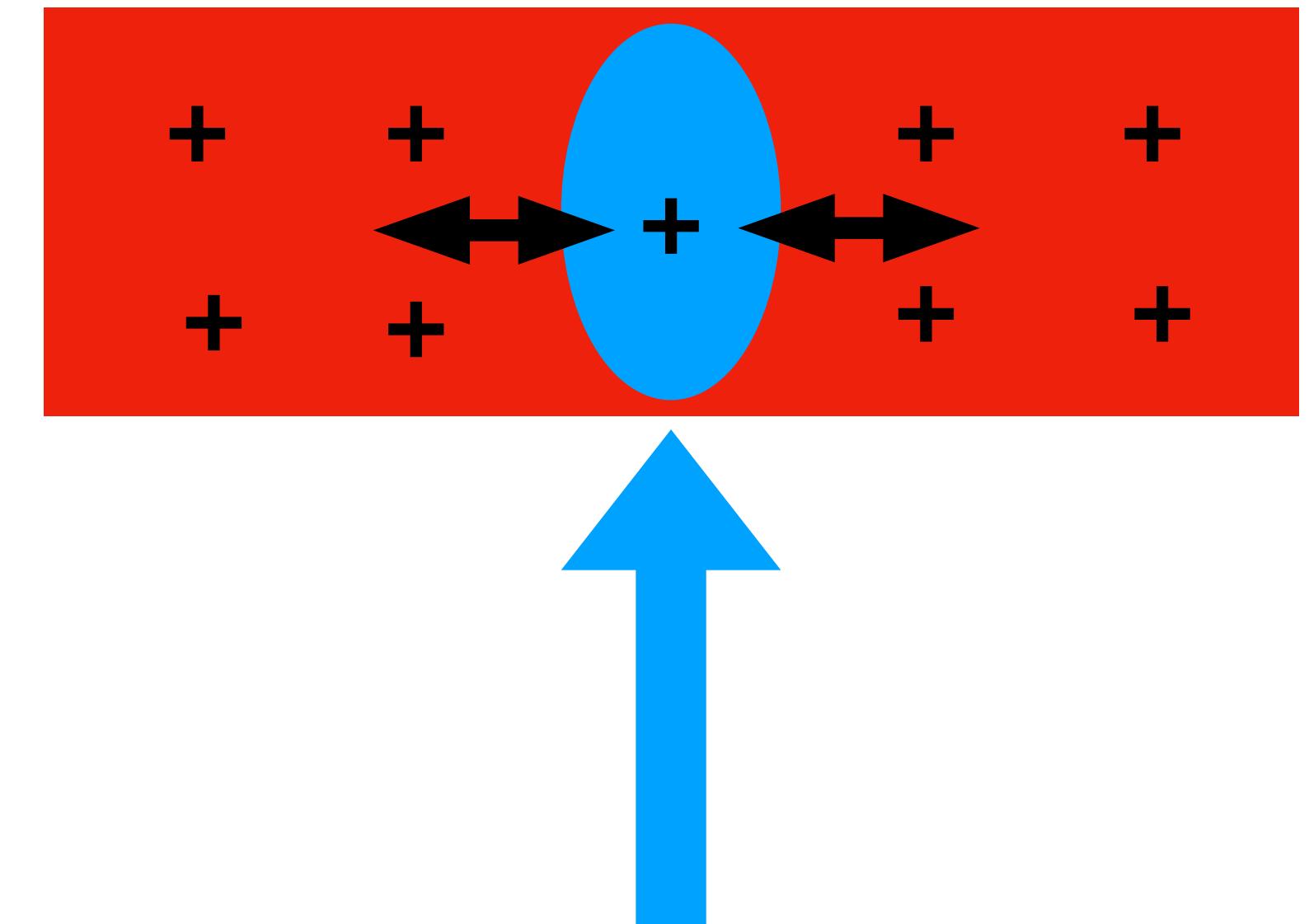
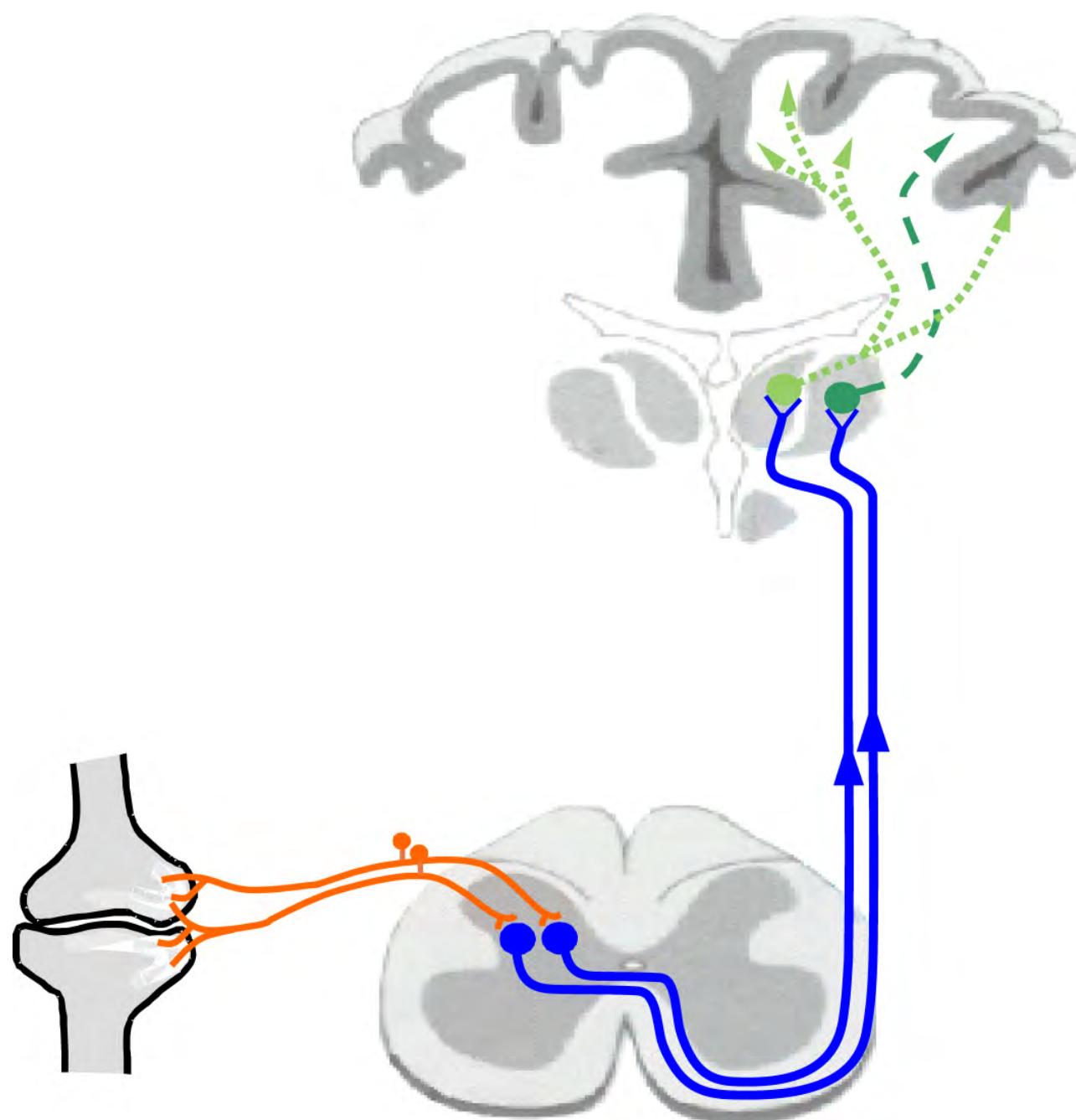
# Salience processing and insular cortical function



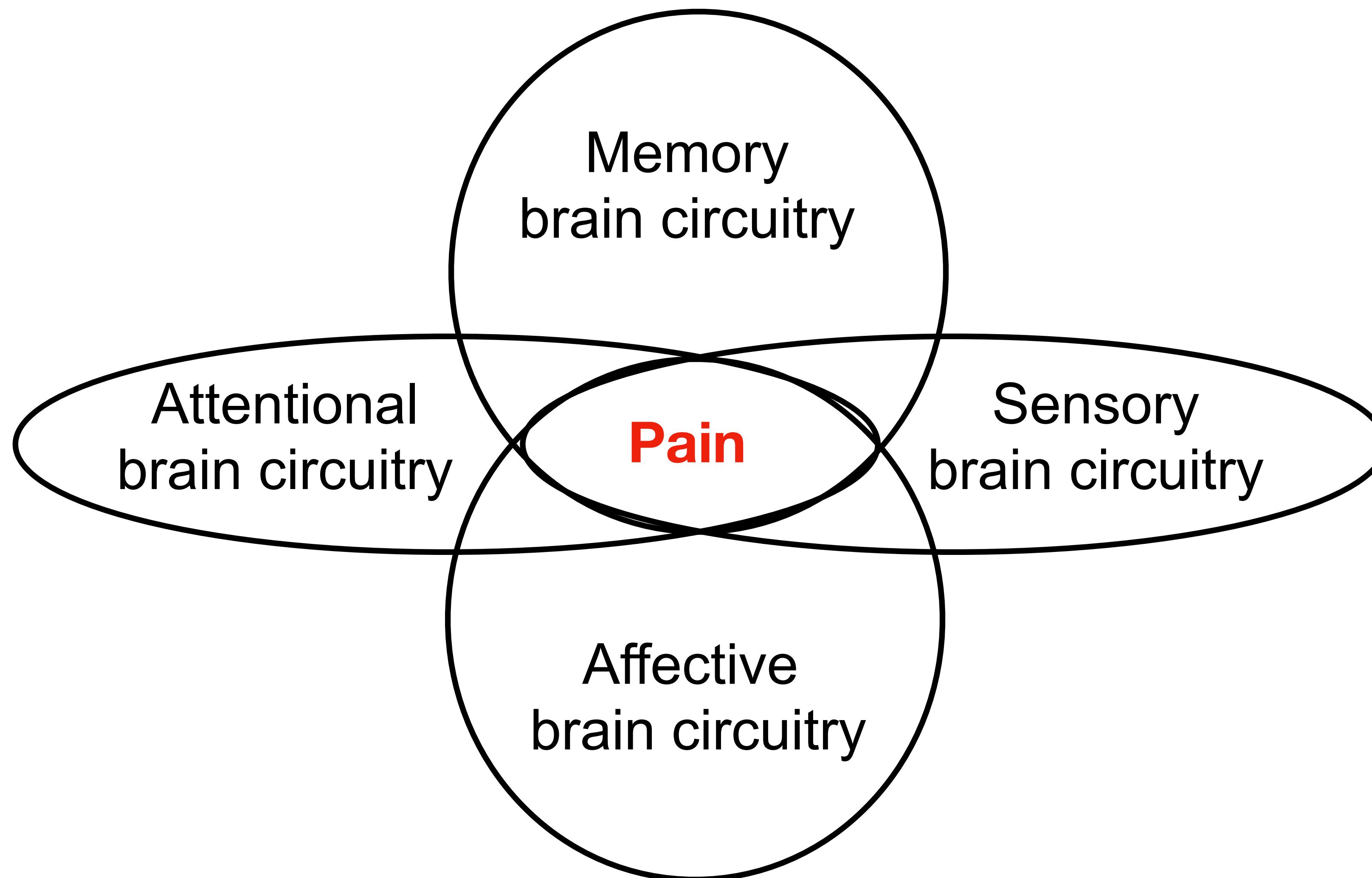
# Funktionsprinzipien der Hirnaktivität



# Funktionsprinzipien der Hirnaktivität



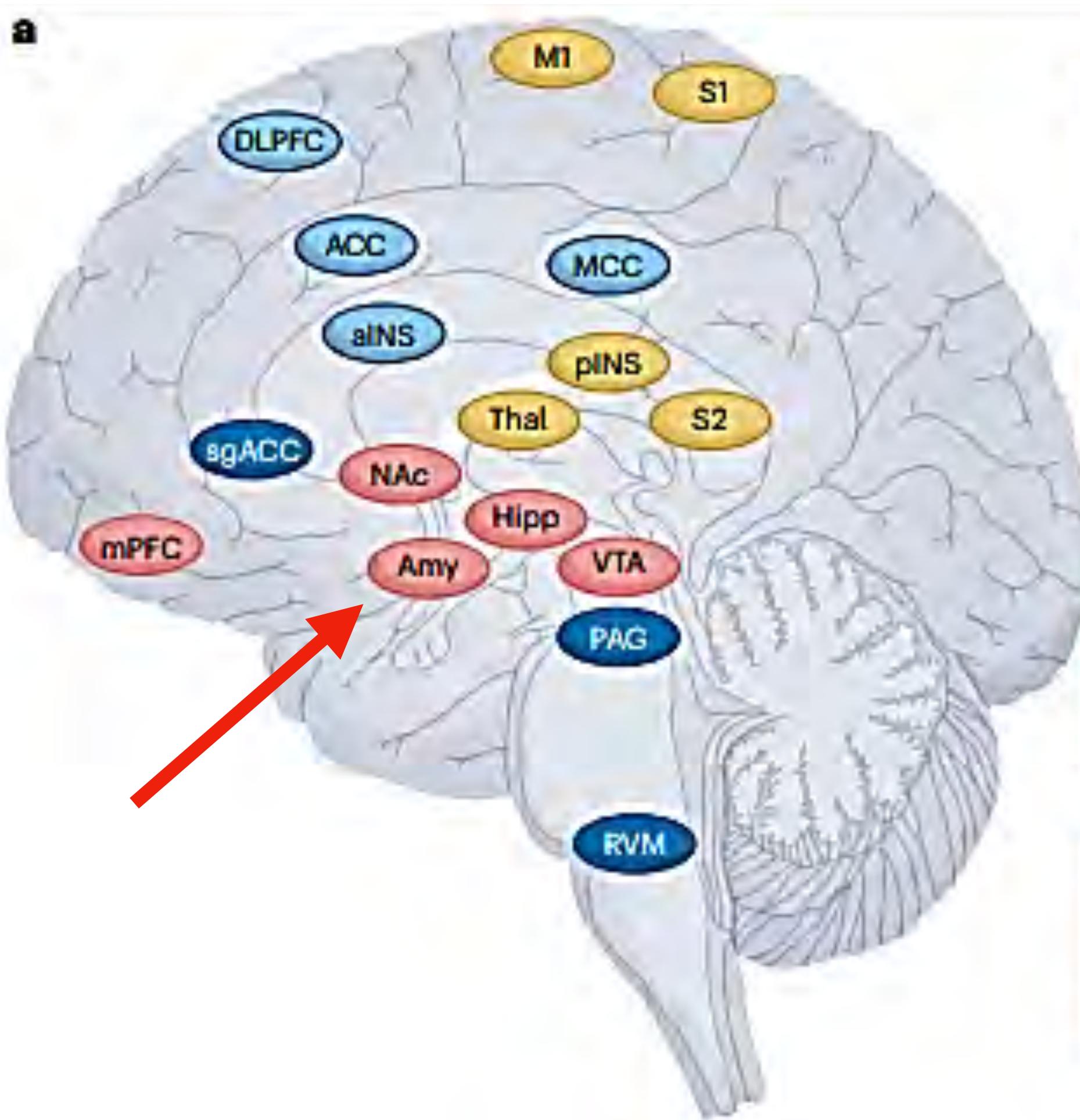
## Integration of brain activity for the perception of pain



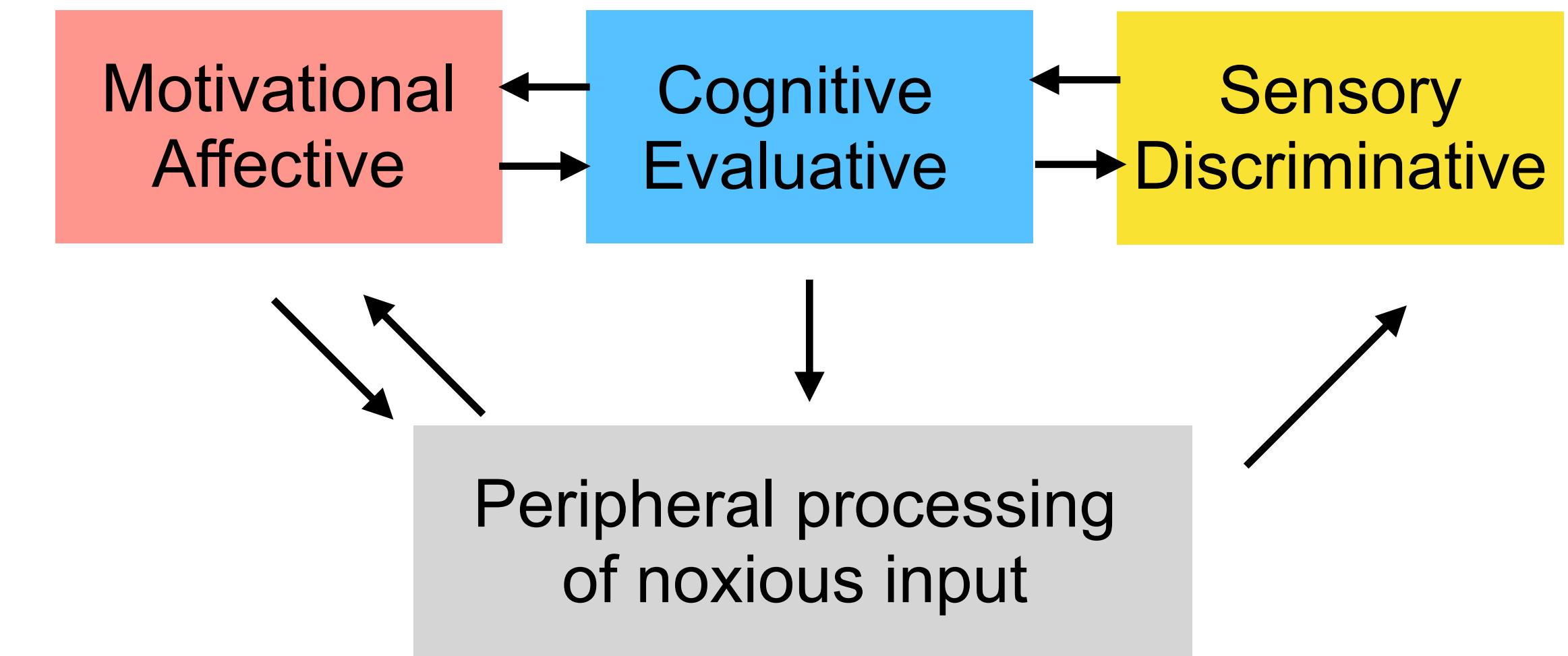
## **! Key message:**

Die Empfindung Schmerz entsteht nicht durch Aktivierung eines eng umschriebenen und hoch spezialisierten Zentrums, sondern durch Kooperation multimodaler Netzwerke, die sequentiell und parallel aktiviert werden. Durch die Multimodalität der Netzwerke können sehr viele Faktoren die Schmerzentstehung beeinflussen.

## Pain processing in the brain

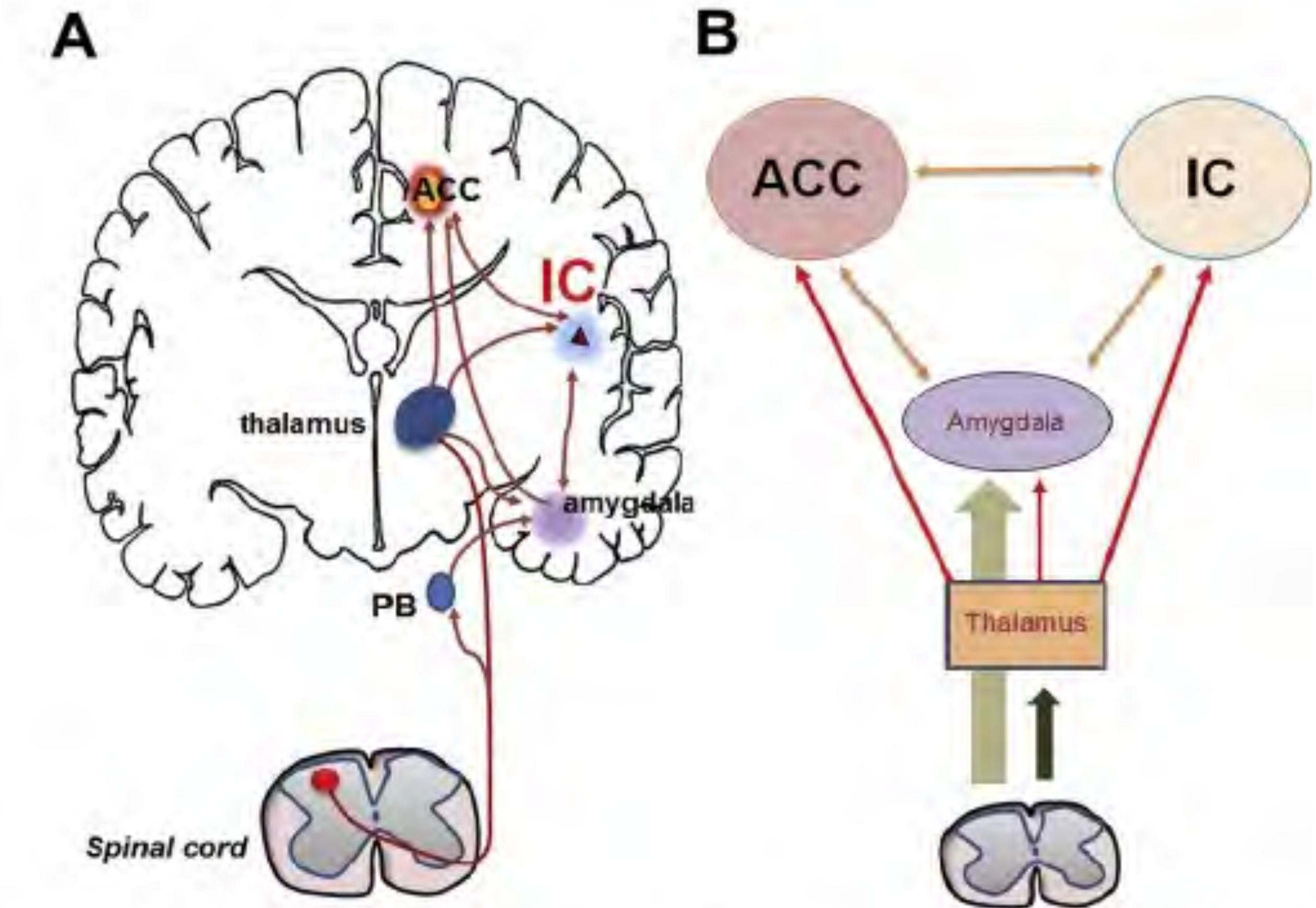
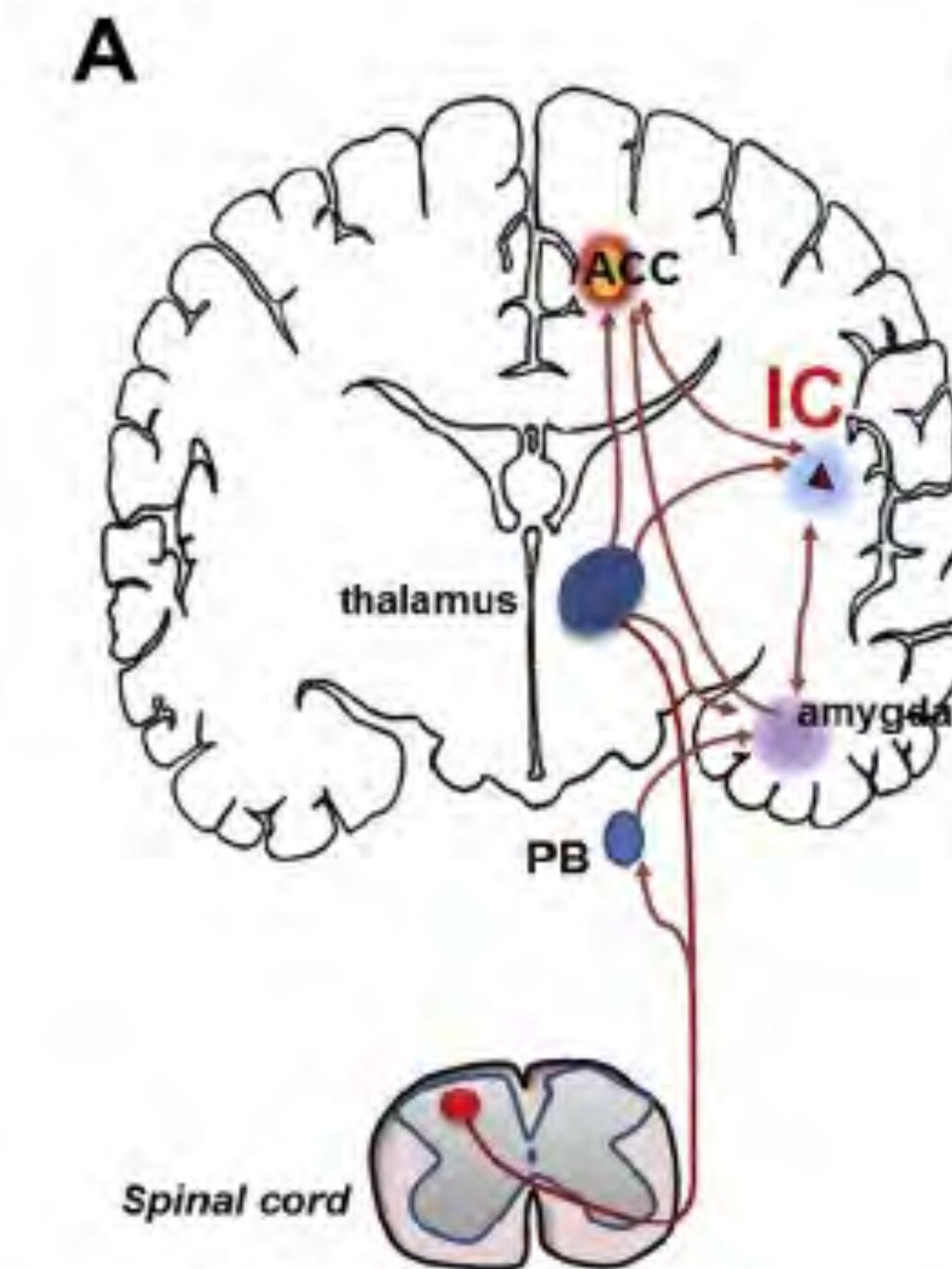
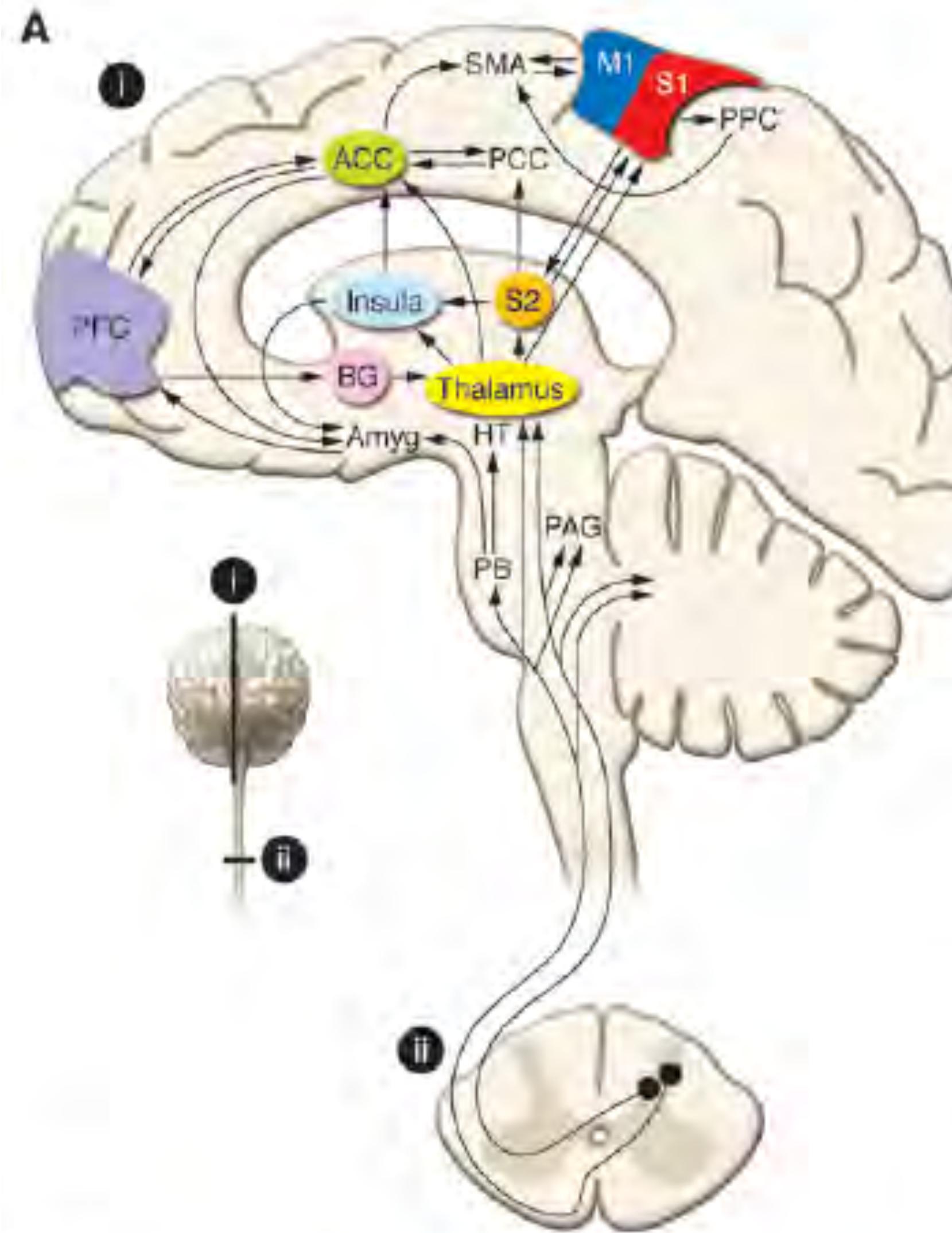


## The tripartite model of pain

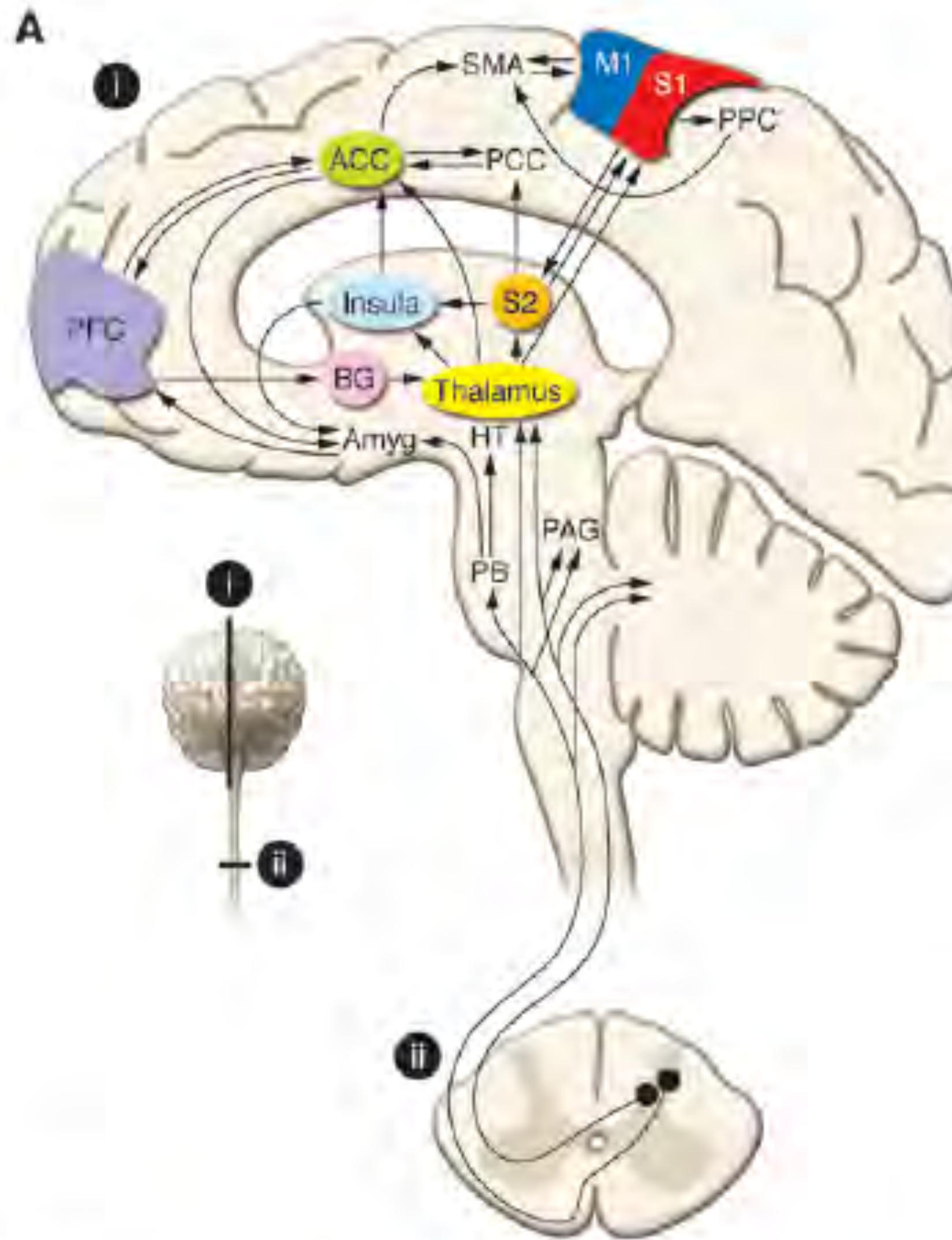


Descending modulation

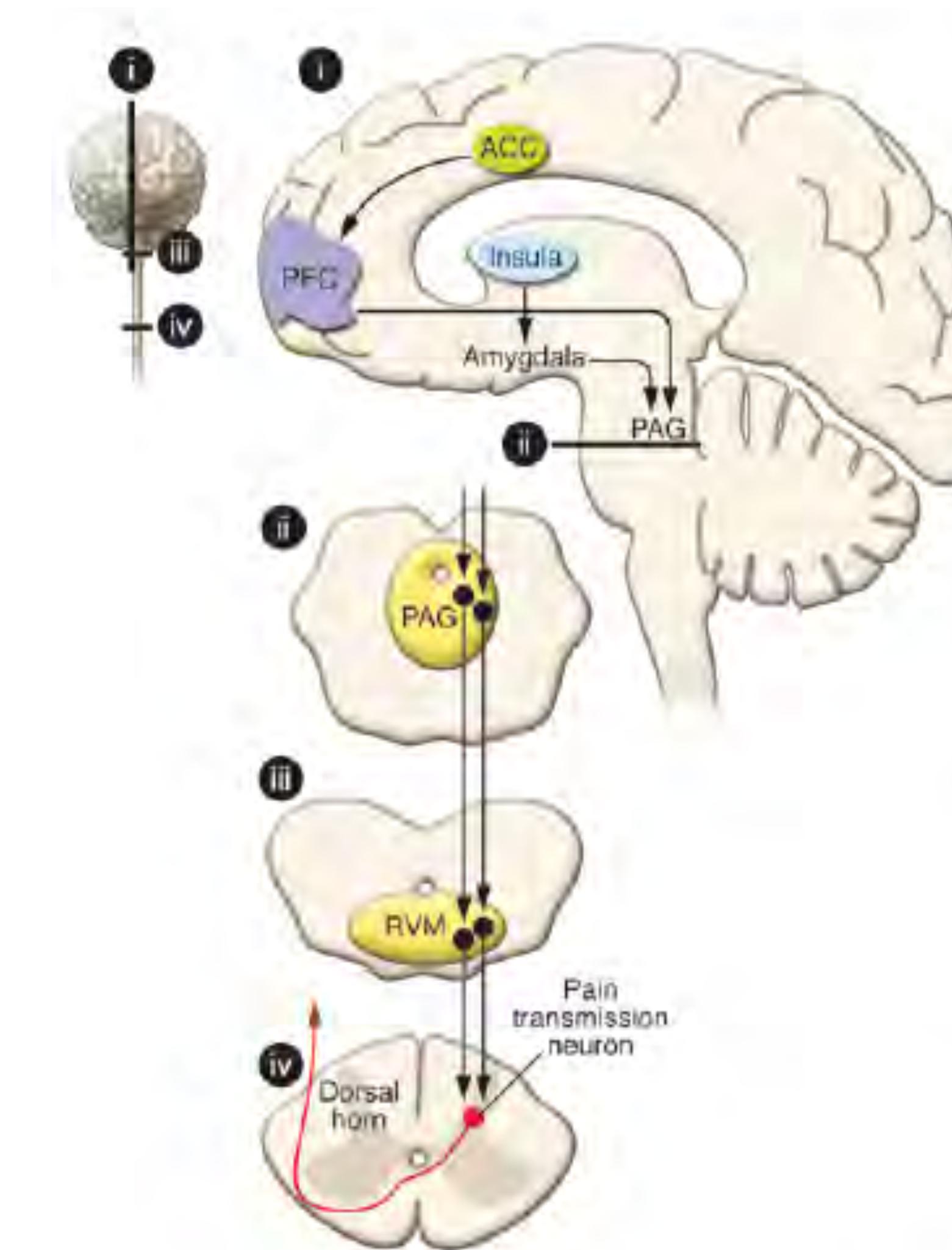
## Zentrale Schmerzverarbeitung und Amygdala



# Nozizeption, Schmerzerzeugung, Schmerzkontrolle

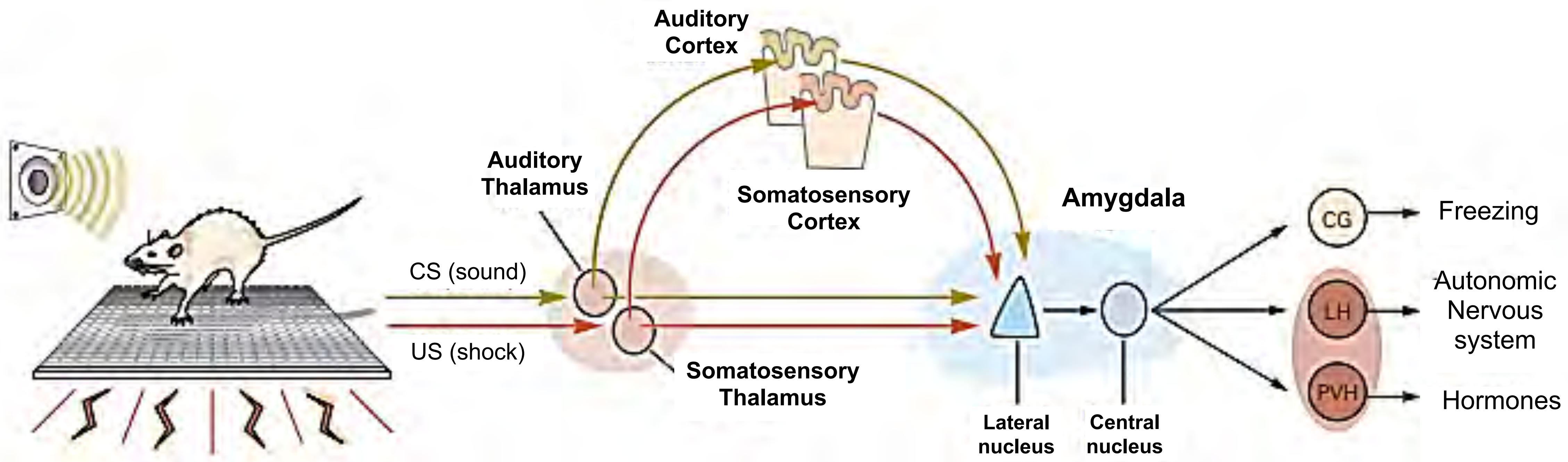


Schweinhardt and Bushnell,  
J Clin Invest 120, 3788-3797 (2010)



Schweinhardt and Bushnell,  
J Clin Invest 120, 3788-3797 (2010)

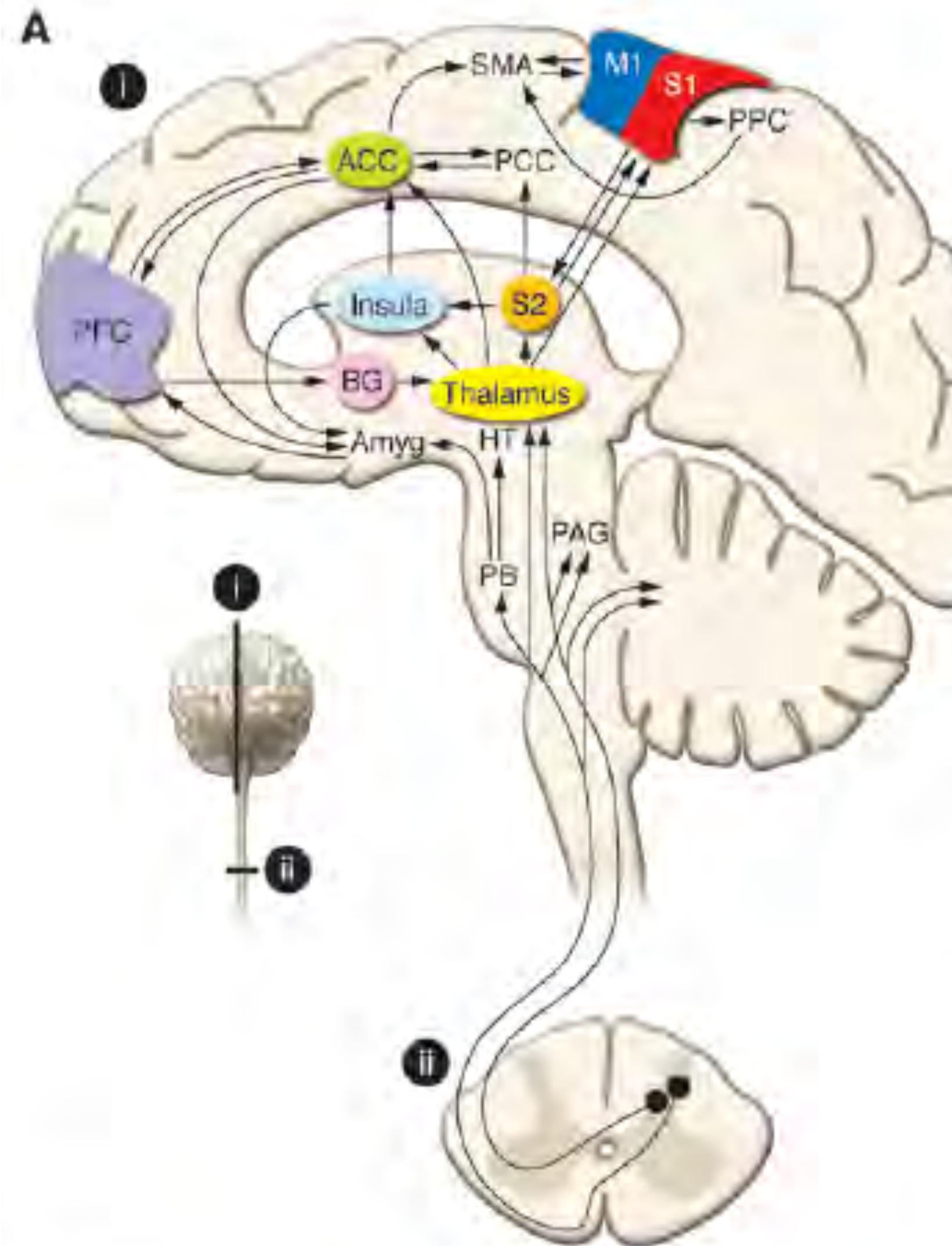
## Associative learning of fear in the amygdala



Die Amygdala programmieren die motorischen, autonomen und hormonellen Komponenten einer Emotion  
Die Emotion kann bewusst werden durch Aktivierung der Insula

Die Amygdala sind zu assoziativen Lernprozessen befähigt. Dadurch können z.B. Furchtreaktionen verstärkt werden.

# Zentrale Orte der Schmerzentstehung



## Amygdala:

Hochregulation der Amygdalaaktivität (implizites Lernen) kann unkontrollierte Angstzustände bei chronischem Schmerz begünstigen.

Der mediale präfrontale Kortex kann über starke Projektionen zu den Amygdala die Aktivität in den Amygdala regulieren.

(Beispiel: Fear extinction).

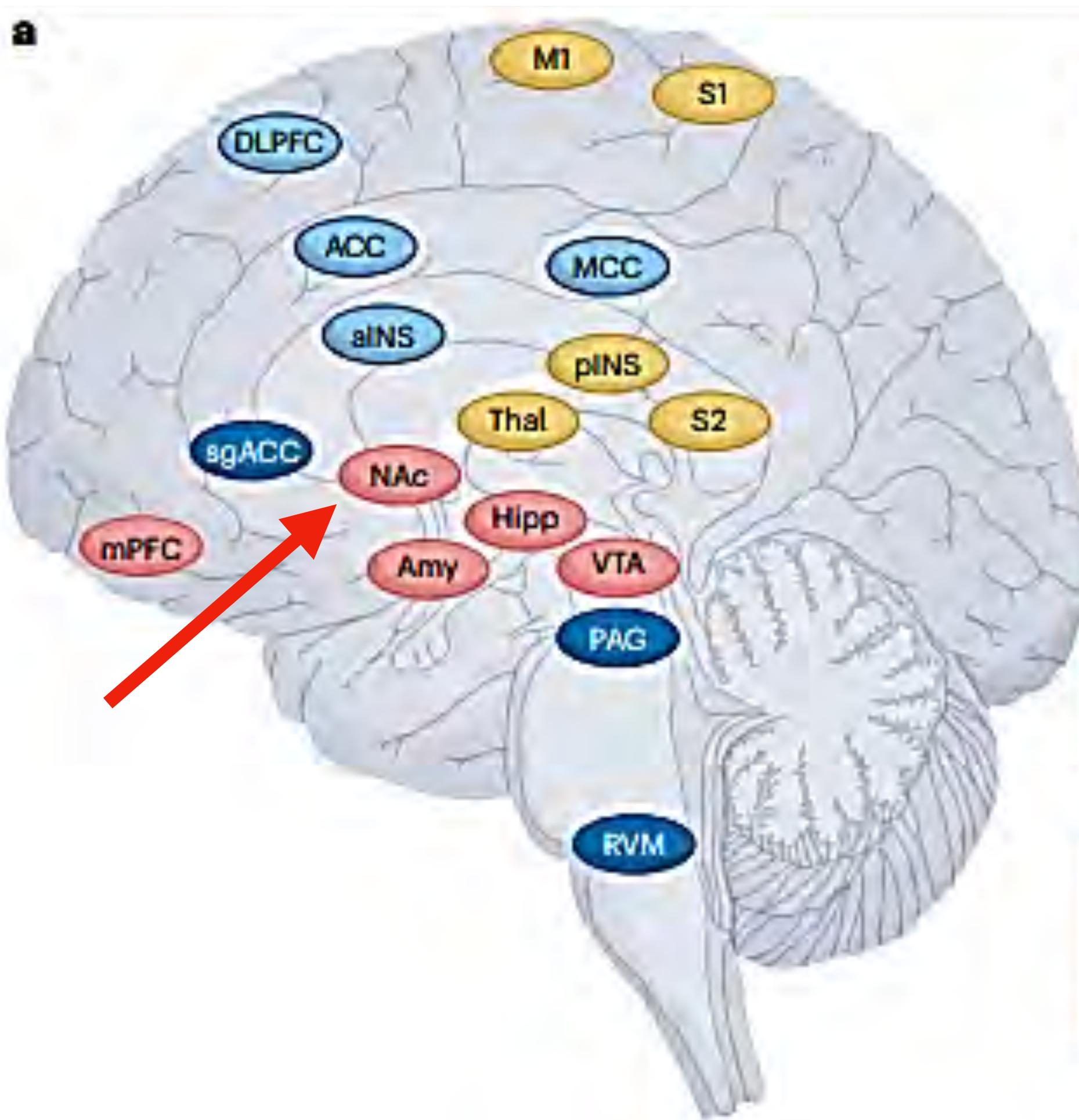
Bei post-traumatischer Belastungsstörung und unkontrollierter sozialer Angst ist die Verbindung zwischen PFC und Amygdala gestört.

Positive Emotionen können die Amygdala deaktivieren.

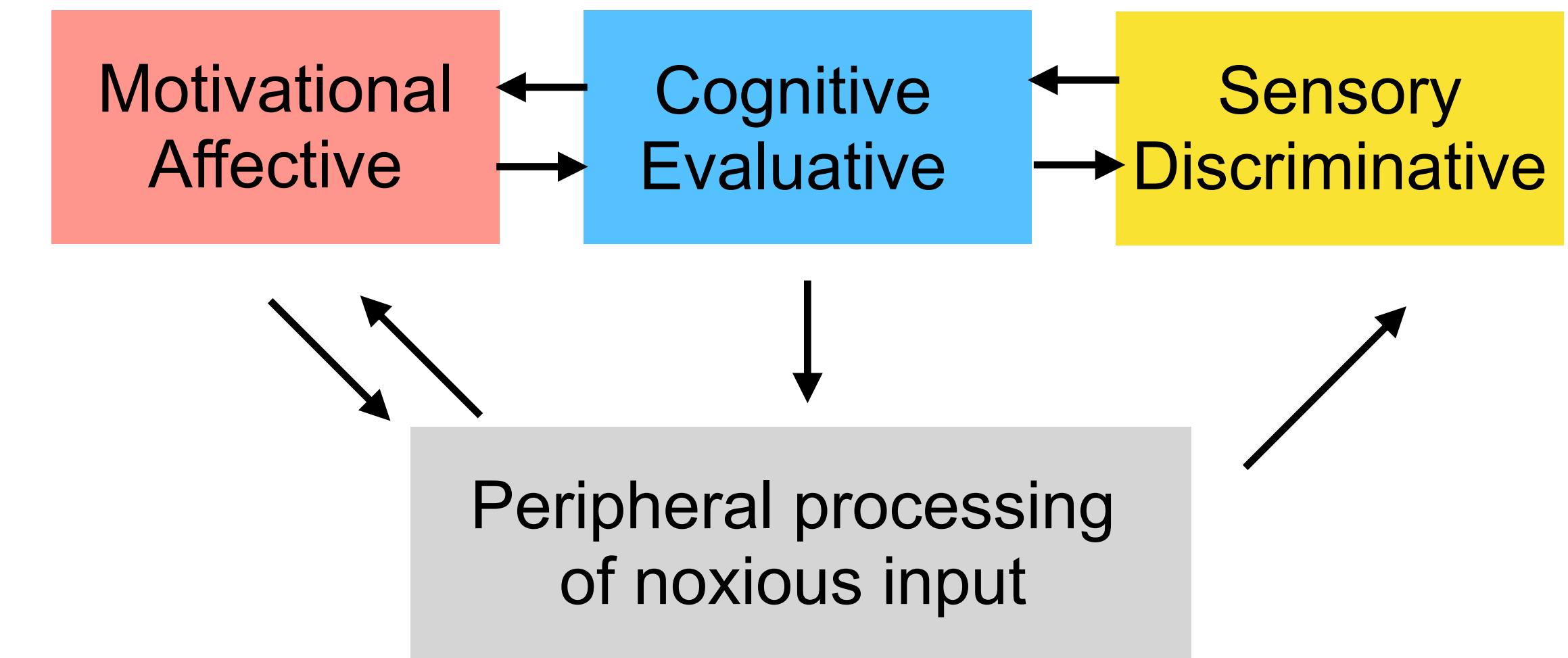
## **! Key message:**

Die Empfindung Schmerz wird stark beeinflusst durch die Emotion Furcht, die durch die Aktivierung der Amygdala entsteht. Die Bekämpfung der Furcht ist eine wichtige Säule der Schmerzbekämpfung.

## Pain processing in the brain

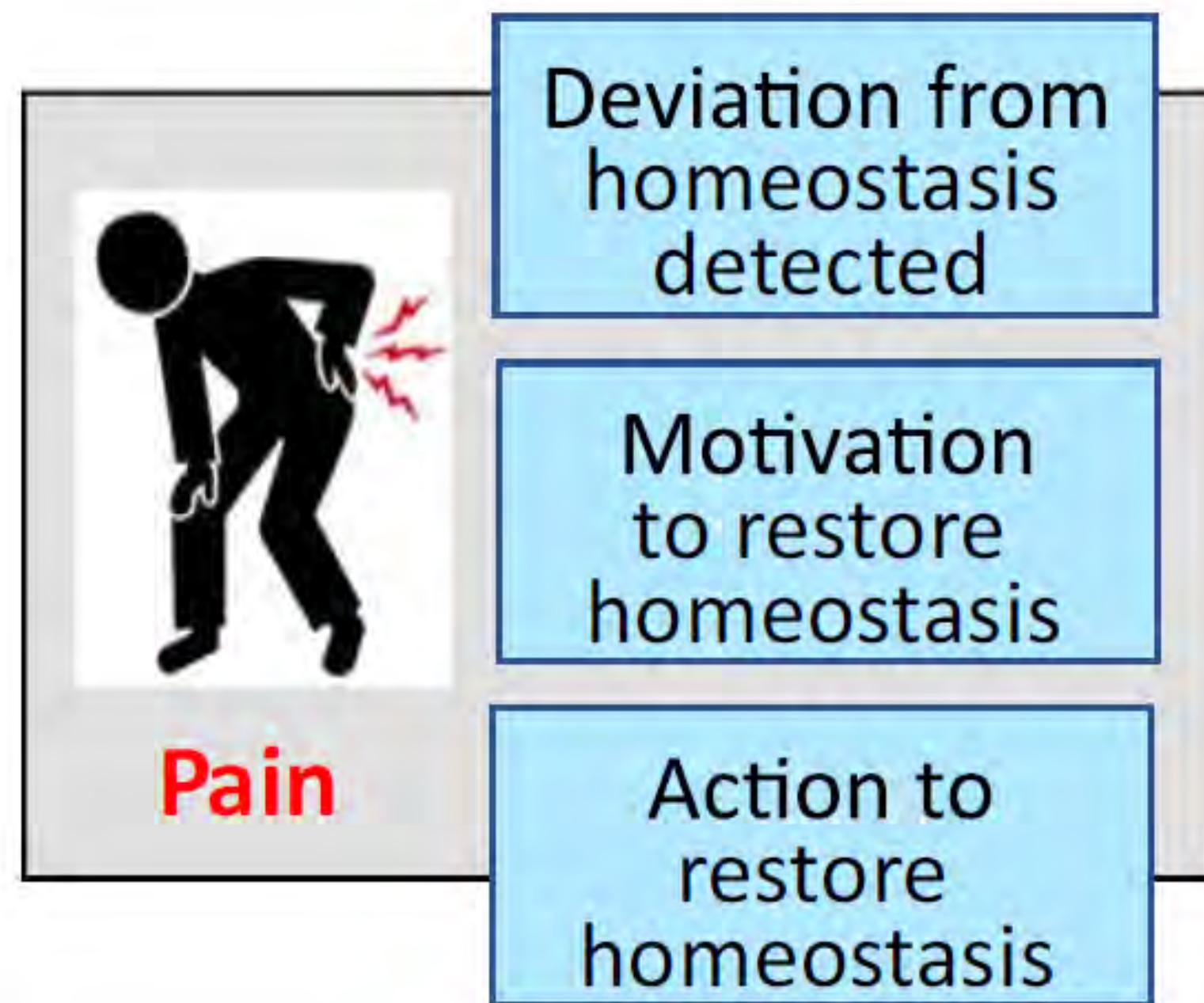


## The tripartite model of pain

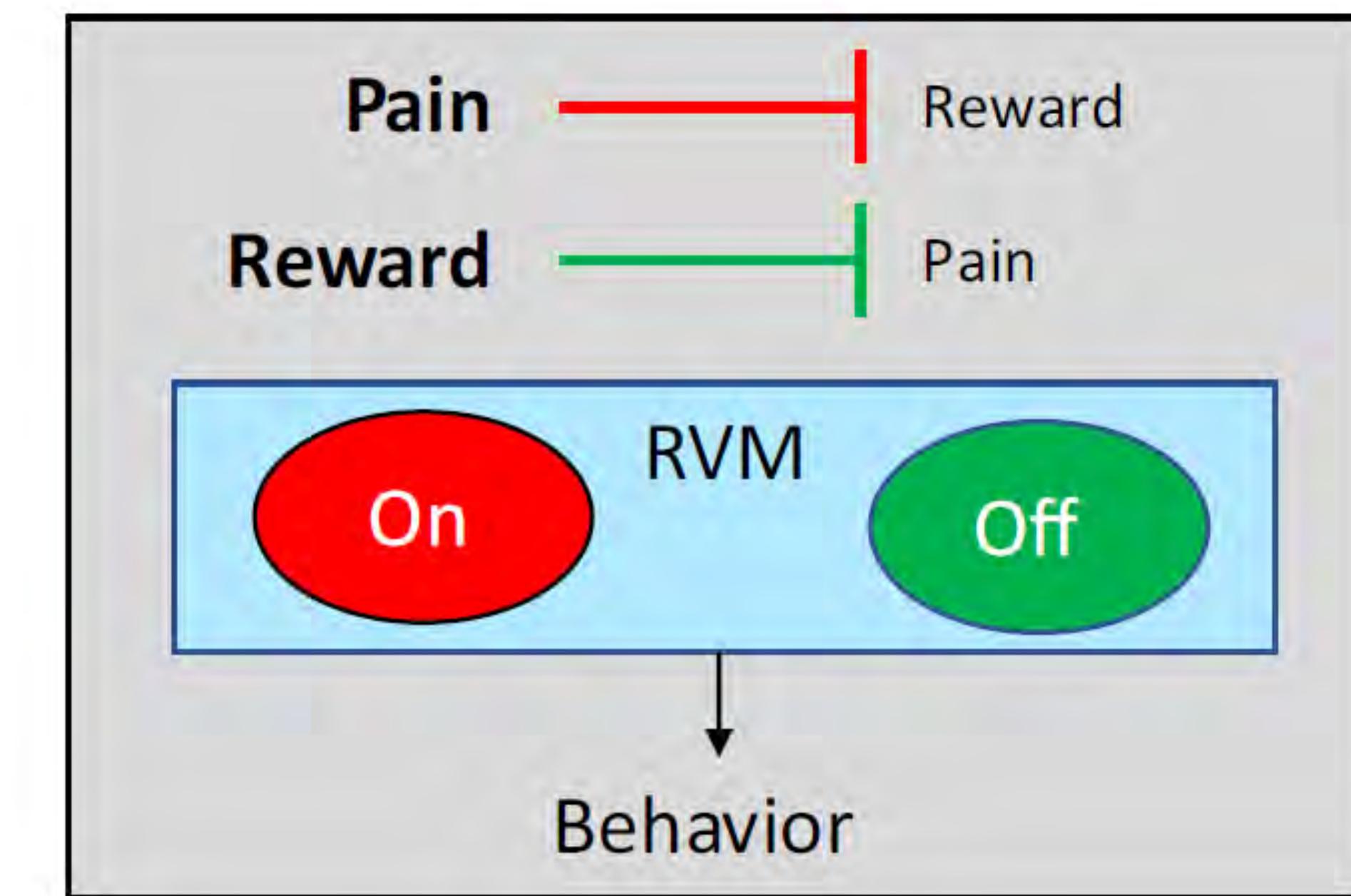


## (C) Pain as a homeostatic emotion model (D) Motivation-Decision model

Craig



Fields



# Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection

Marwan N. Baliki<sup>1,\*</sup> and A. Vania Apkarian<sup>1,2,3,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology

<sup>2</sup>Department of Anesthesia

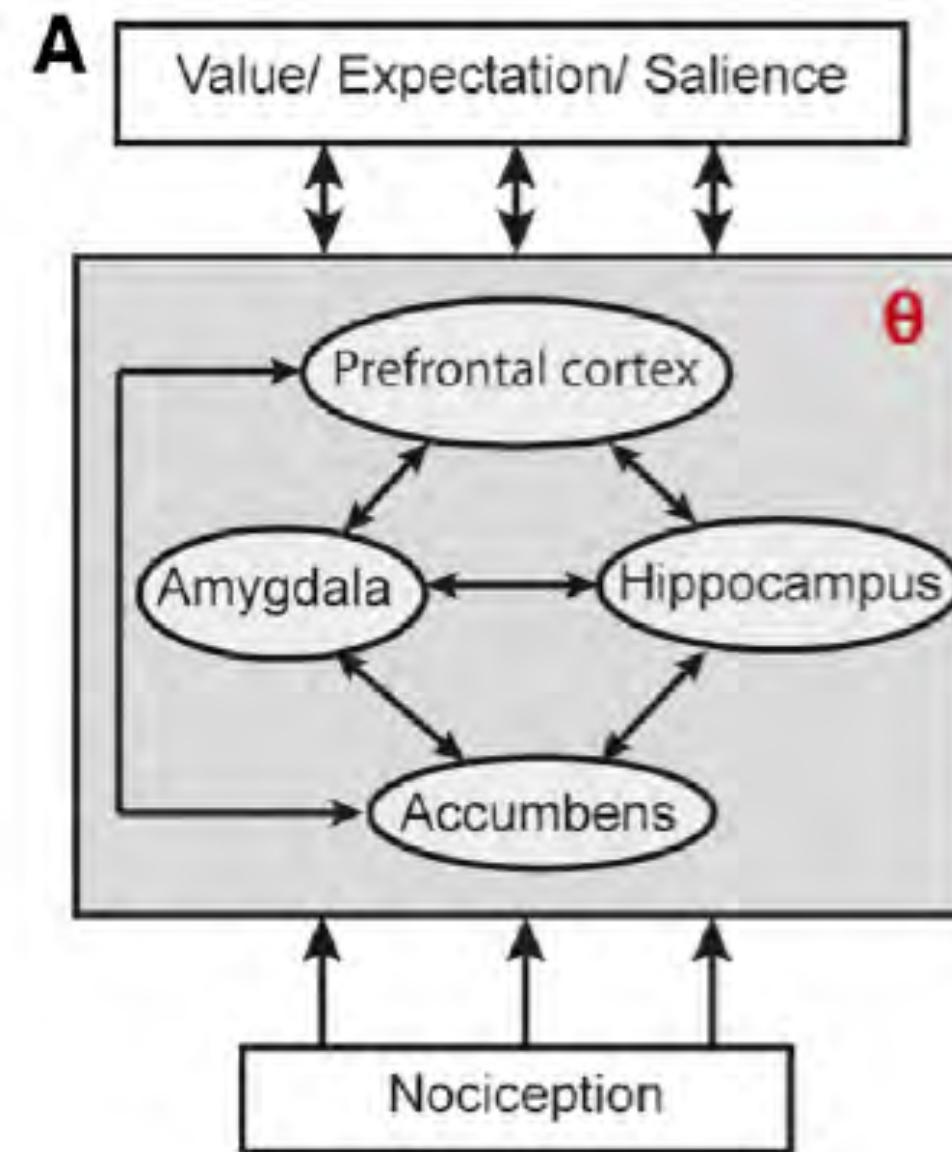
<sup>3</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Feinberg School of Medicine, 303 East Chicago Avenue, Chicago, IL 60610, USA

\*Correspondence: [m-baliki@northwestern.edu](mailto:m-baliki@northwestern.edu) (M.N.B.), [a-apkarian@northwestern.edu](mailto:a-apkarian@northwestern.edu) (A.V.A.)

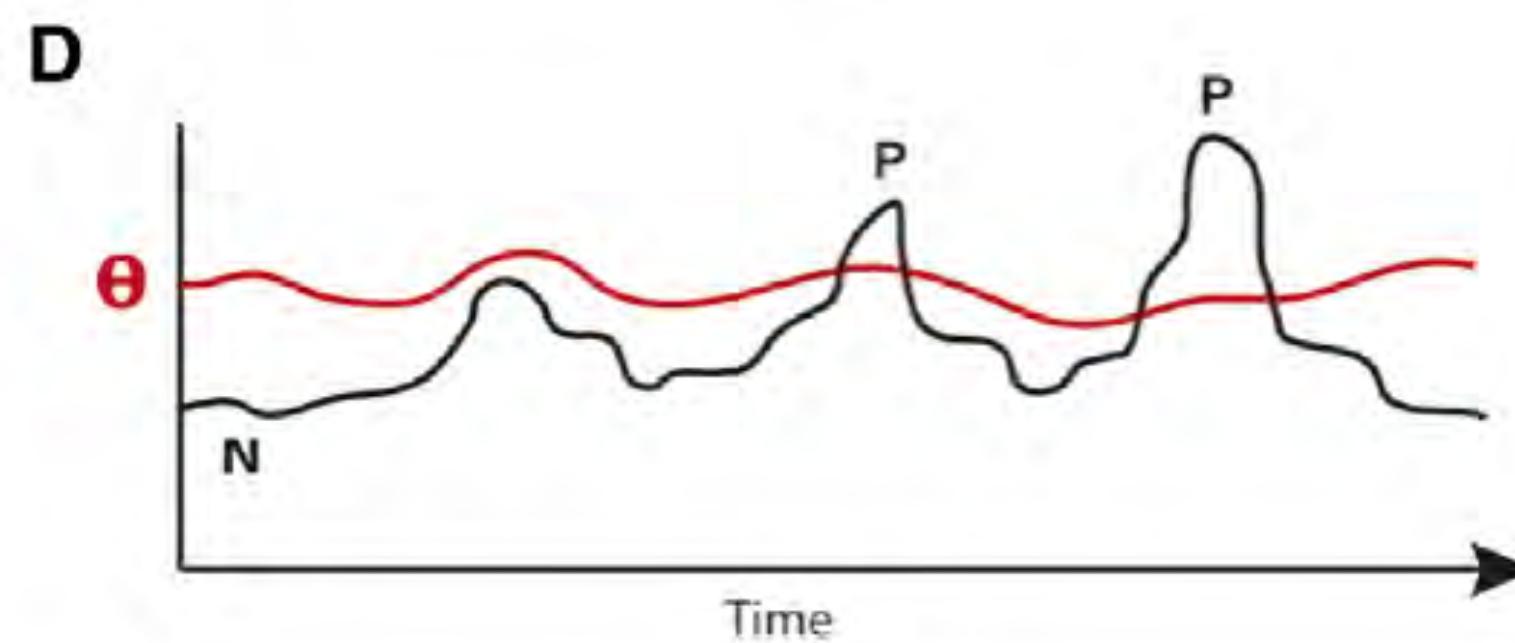
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.005>

# Schmerzerzeugung im Gehirn: Neuronale Steuerung des Übergangs von Nozizeption zu Schmerz

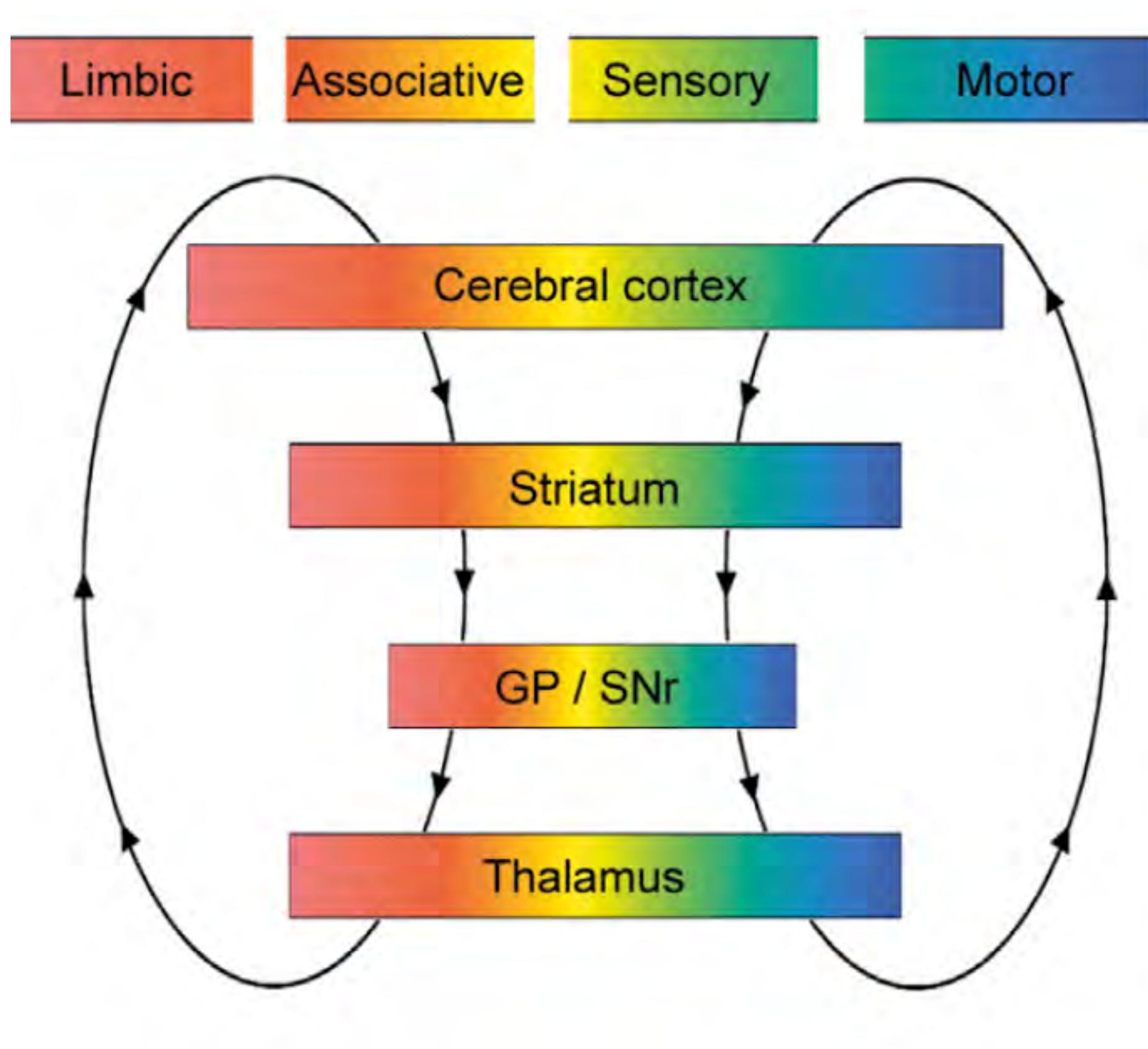


**Wann wird aus Nozizeption Schmerz?**

**Limbsches System** → „Corticolumbic threshold“



# Schmerzerzeugung im Gehirn: Neuronale Steuerung des Übergangs von Nozizeption zu Schmerz



Die Basalganglien selektieren die mögliche Antwort

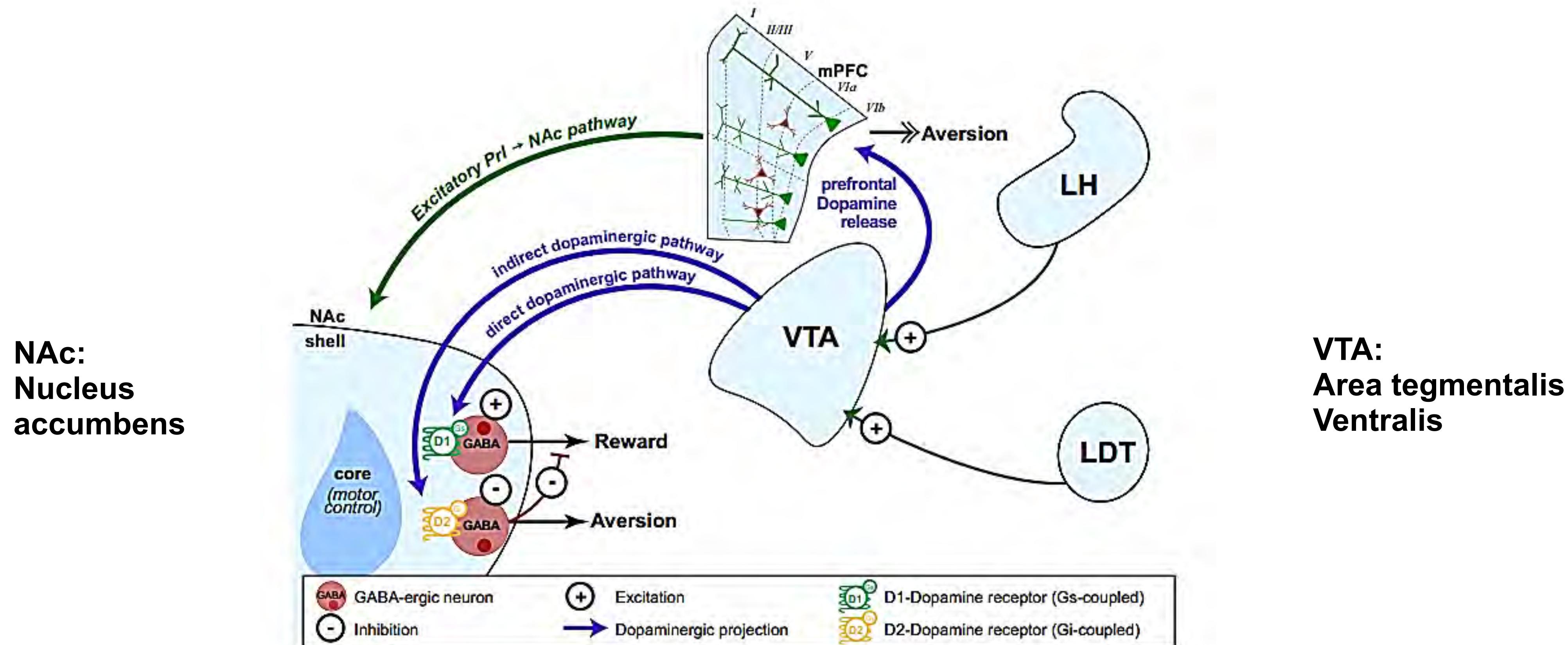
Im Modell der „Behavior selection“ wird die Schmerzschwelle durch Schleifen zwischen dem Kortex, den Basalganglien und dem Thalamus bestimmt.

Die Balance zwischen Reward und Aversion ist hierbei entscheidend

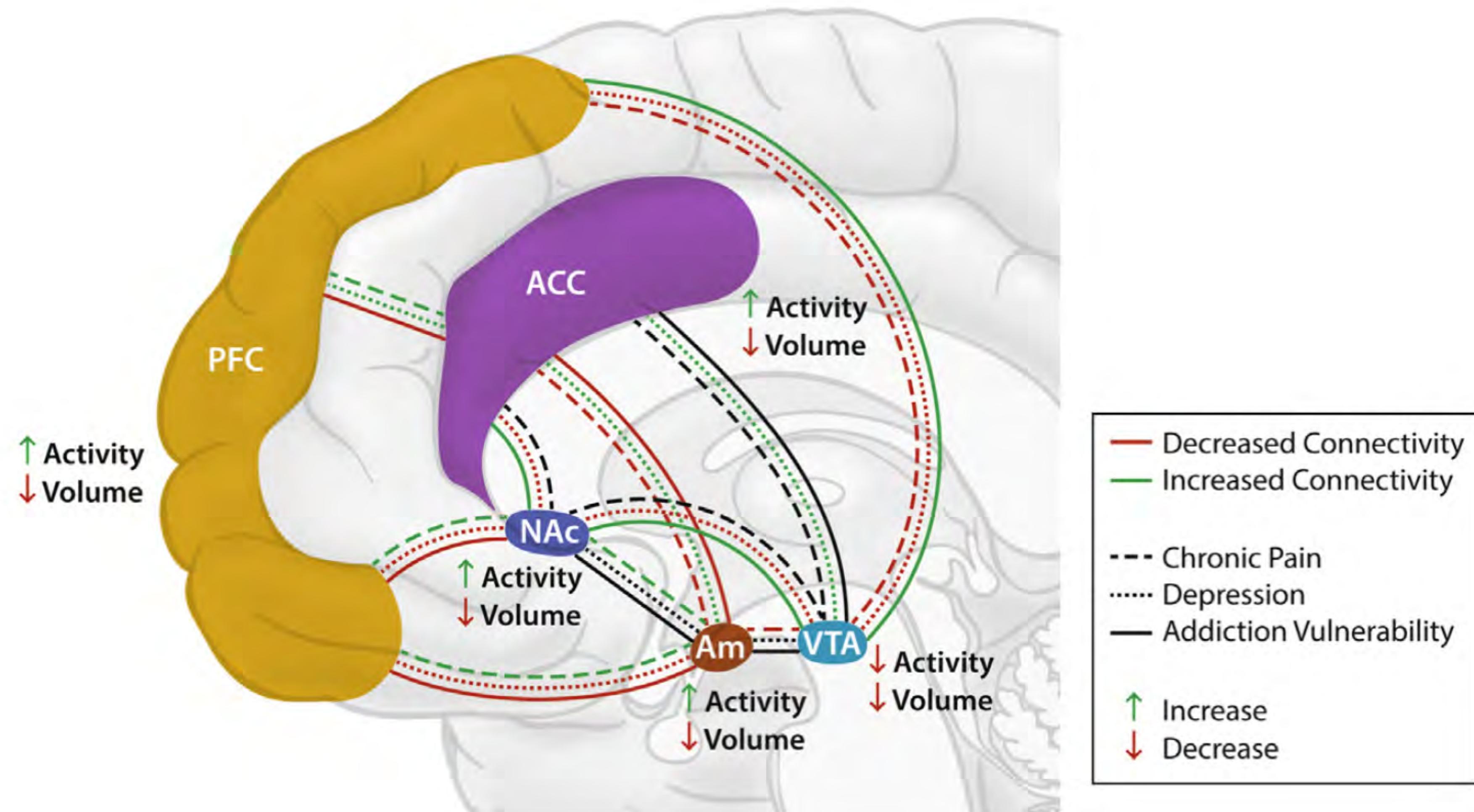
Hier kommt das körpereigene **mesolimbische Belohnungssystem** mit dem Nucleus accumbens ins Spiel

Der **Nucleus accumbens** ist ein Teil des Striatums

# Schmerzerzeugung im Gehirn: Neuronale Steuerung des Übergangs von Nozizeption zu Schmerz



# The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities



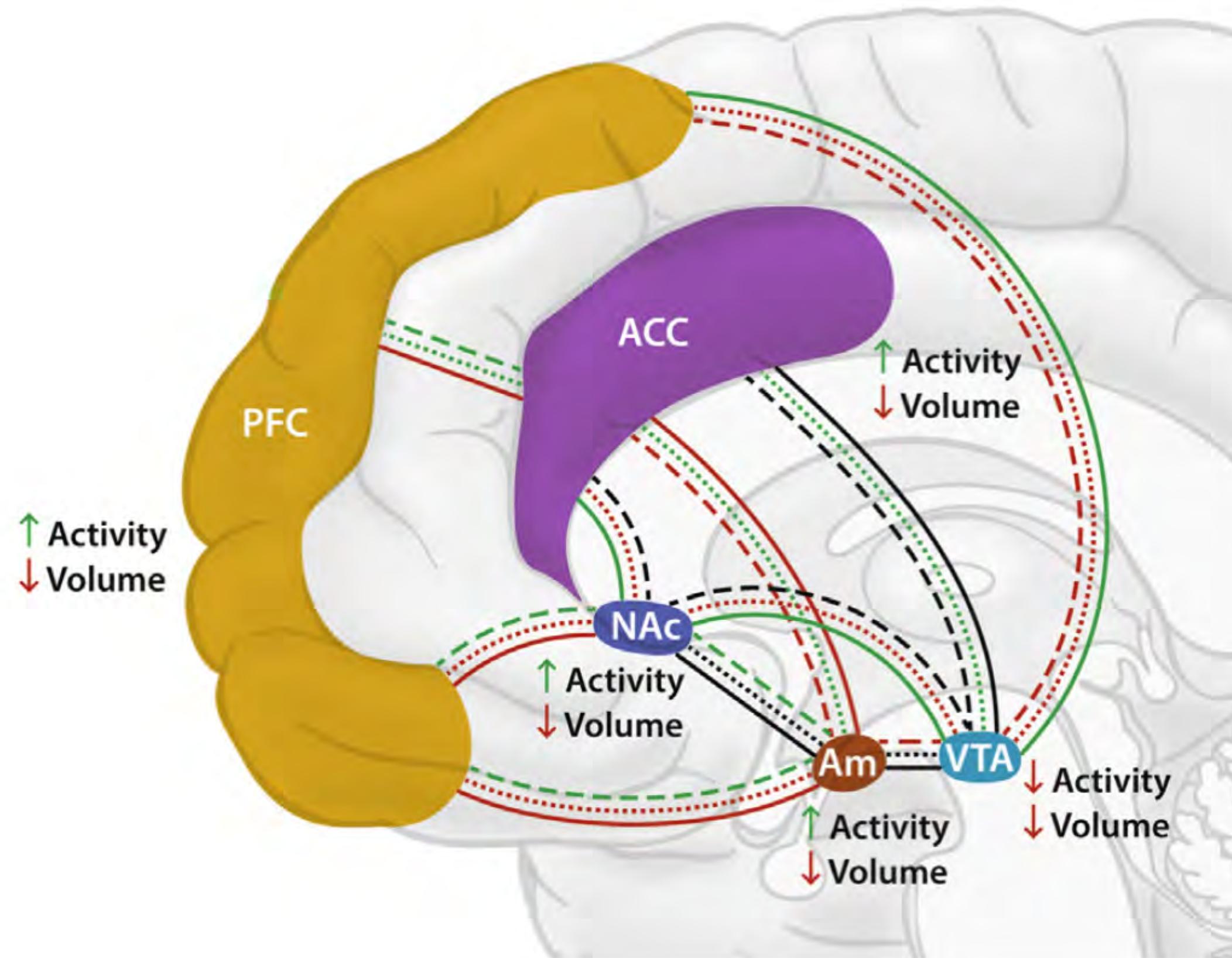
# The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities

**Table 1. Summary of Preclinical Findings Highlighting the Role of Different Mesolimbic Brain Regions in the Modulation of Affective and Sensory Symptoms of Chronic Pain**

Brain Region	Pain Model	Intervention	Outcome	Reference
NAc	Spared nerve injury	Optogenetic activation (PFC–NAc core circuit)	Alleviated mechanical allodynia and reversed depression-like behaviors	(118)
		Chemogenetic activation (ISPNs)	Increased mechanical allodynia	(118)
		Chemogenetic inhibition (ISPNs)	Decreased mechanical allodynia	(118)
		Pharmacological blockade of calcium-permeable AMPA receptors	Increased depression-like behaviors	(119)
		Pharmacological activation of calcium-permeable AMPA receptors	Decreased depression-like behaviors	(119)
PFC	Spared nerve injury	Electrophysiology (activation of medial PFC–NAc circuit)	Increased excitatory postsynaptic potential, alleviated sensory hypersensitivity	(120)
		Optogenetic activation	Alleviated both mechanical and cold allodynia	(120)
		Optogenetic inhibition	Increased nociceptive sensitivity and aversive responsiveness	(121)
Anterior Cingulate Cortex	Sciatic nerve cuff	Optogenetic activation	Promoted depressive states	(122)
		In vivo electrophysiology	Increased firing rates and bursting activity coinciding with time points of development of anxiodepressive-like behaviors	(123)
Amygdala	Chronic constriction injury	Pharmacological inactivation of BLA and CeA nuclei	Reversed hyperalgesia, allodynia and depressive-like behaviors	(124)
	Spared nerve injury	In vivo calcium imaging and optogenetics (amygdala–NAc circuit)	No effect on nociceptive threshold, decreased affective pain symptoms	(125)

BLA, basolateral amygdala; CEA, central amygdala; ISPNs, indirect pathway spiny projection neurons; NAc, nucleus accumbens; PFC, prefrontal cortex.

# The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities



Über die Beeinflussung

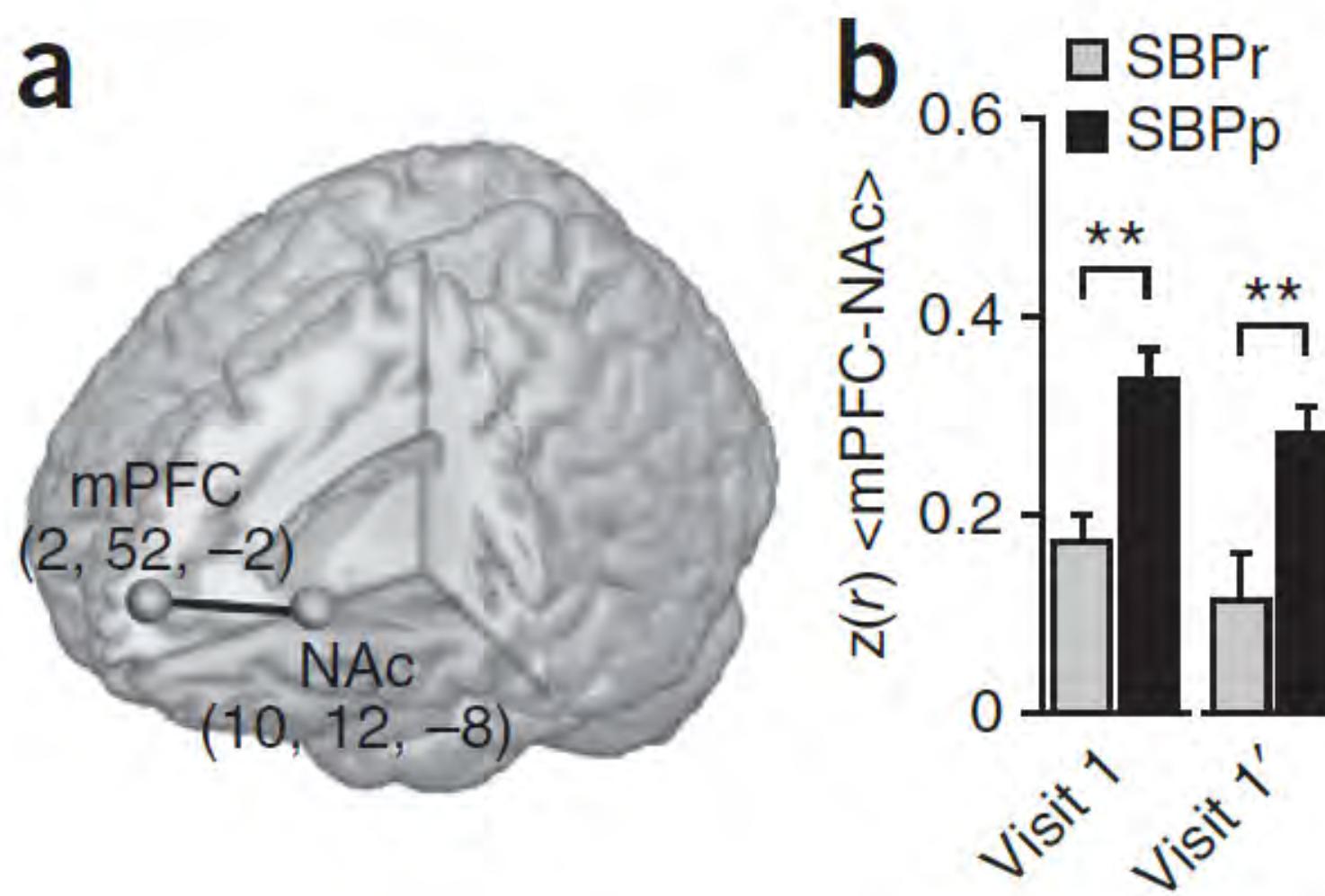
- des Nucleus accumbens (NAc)
- des präfrontalen Kortex (PFC)
- des Gyrus cinguli anterior (ACC)
- der Amygdala

kann der Schmerz moduliert werden

# Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain

Marwan N Baliki<sup>1</sup>, Bogdan Petre<sup>1</sup>, Souraya Torbey<sup>1</sup>,  
Kristina M Herrmann<sup>1</sup>, Lejian Huang<sup>1</sup>, Thomas J Schnitzer<sup>2</sup>,  
Howard L Fields<sup>3</sup> & A Vania Apkarian<sup>1,4</sup>

Eine starke funktionelle Verbindung zwischen dem Nucleus accumbens und dem präfrontalen Kortex zu einem frühen Zeitpunkt sagt eine Chronifizierung von Rückenschmerzen voraus.



SBPr: Patienten, bei denen sich die Rückenschmerzen innerhalb eines Jahres zurückbilden

SBPp: Patienten, bei denen sich die Rückenschmerzen nicht innerhalb eines Jahres zurückbilden

## **! Key message:**

Die Empfindung Schmerz wird durch das limbische System beeinflusst. Hierbei spielt die Verhaltensselektion (Abwägung verschiedener Ziele) eine große Rolle. Positives Verhalten („Belohnung“) kann dem Schmerz entgegenwirken.

# Zusammenfassung

Das biopsychosoziale Schmerzmodell

beschreibt die Komplexität des Schmerzes

ist relevant für die Schmerzchronifizierung

Die Empfindung Schmerz

entsteht durch Kooperation multimodaler Netzwerke, die parallel und sequentiell aktiviert werden

S1, S2, Insula,  
ACC, Präfrontaler Kortex

wird stark beeinflusst durch die Emotion Furcht

Amygdala

wird stark beeinflusst durch das limbische System und das mesolimbische Dopaminsystem, wobei die Verhaltensselektion eine große Rolle spielt

Nucleus accumbens

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**