

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!

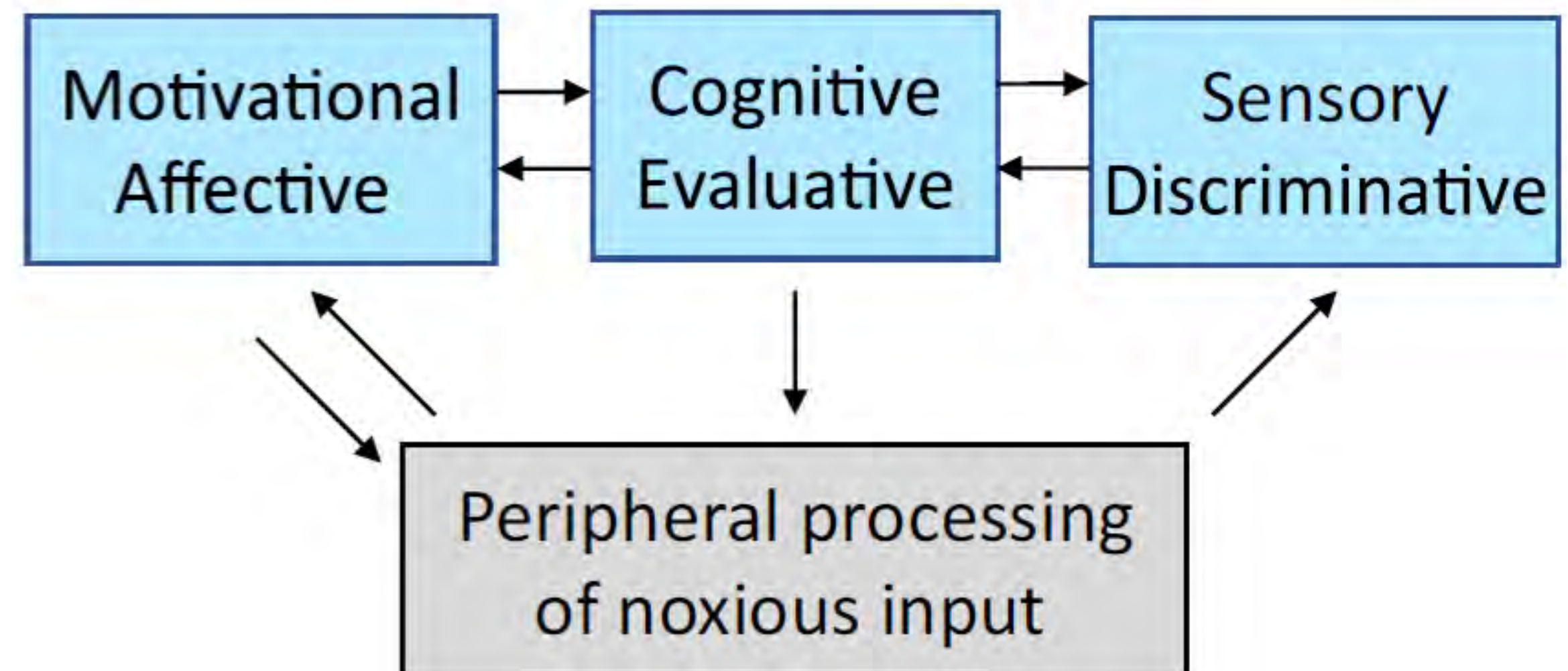
Schmerztheorien

Descartes' theory



(B) The tripartite model of pain

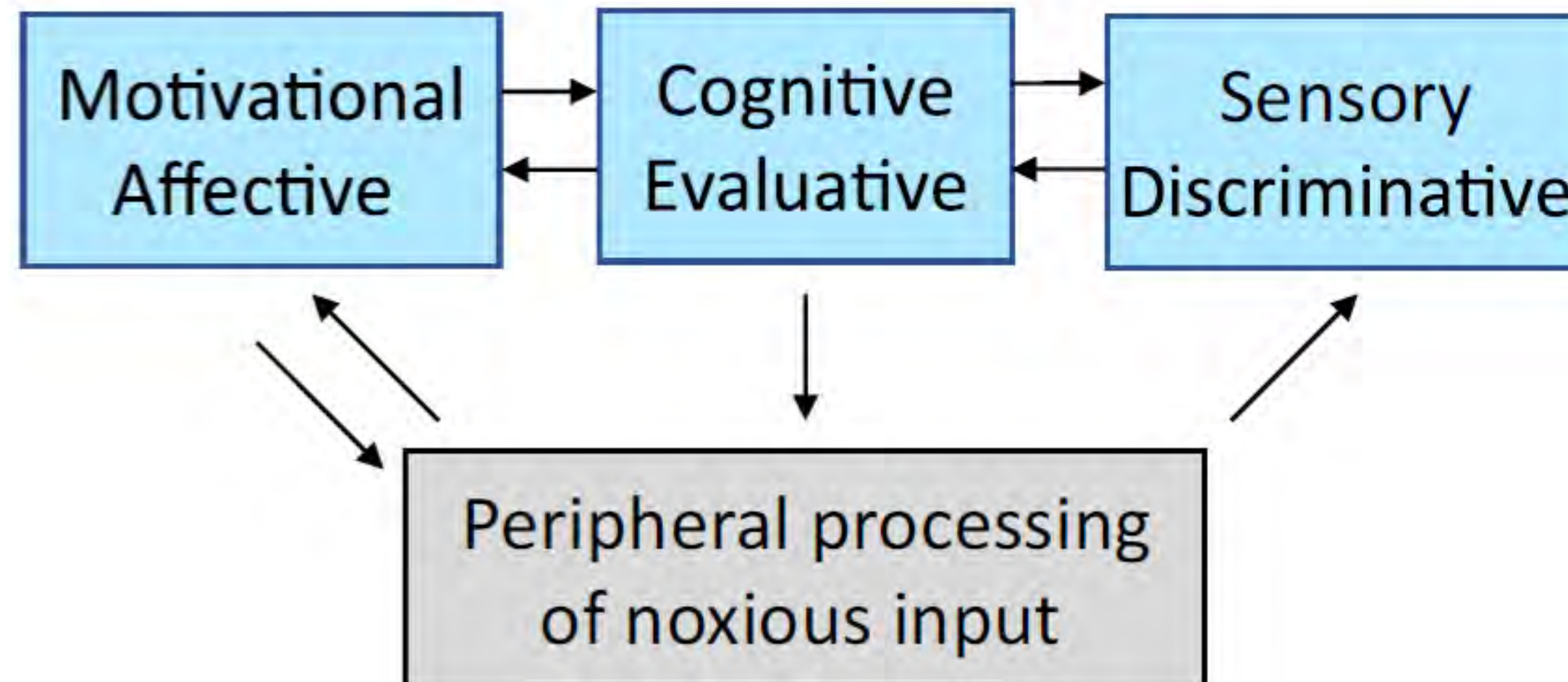
Melzack and Casey



Schmerztheorien

(B) The tripartite model of pain

Melzack and Casey



Sensorisch-diskriminative Komponente

Lokalisation, Beginn, Verlauf, etc.. des Schmerzes

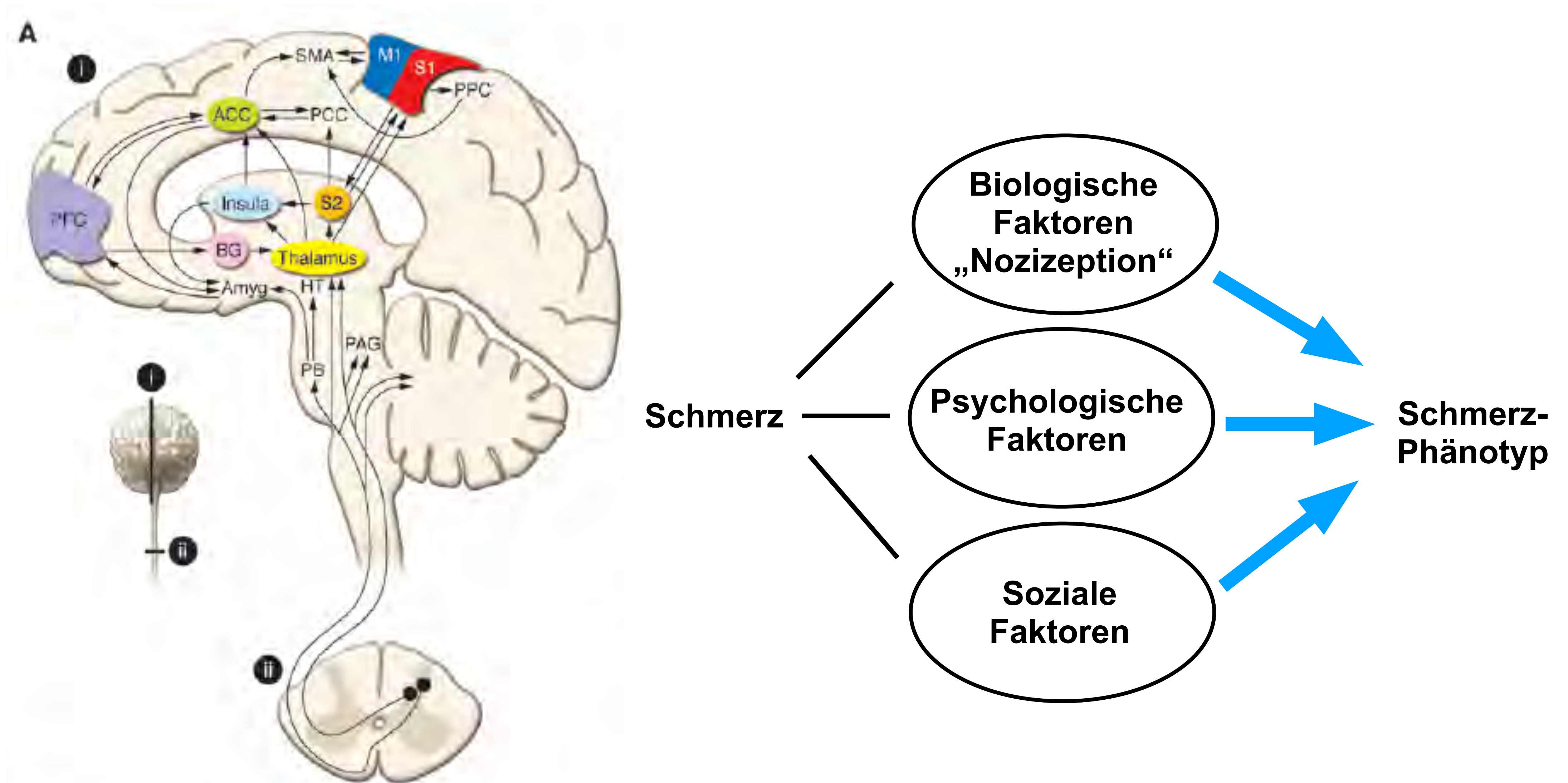
Motivational-affektive Komponente

Leidenskomponente (emotionale Komponente) des Schmerzes, Aversion, Furcht

Kognitive Komponente

Bewertung des Schmerzes
Entscheidungsfindung

Nozizeption 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

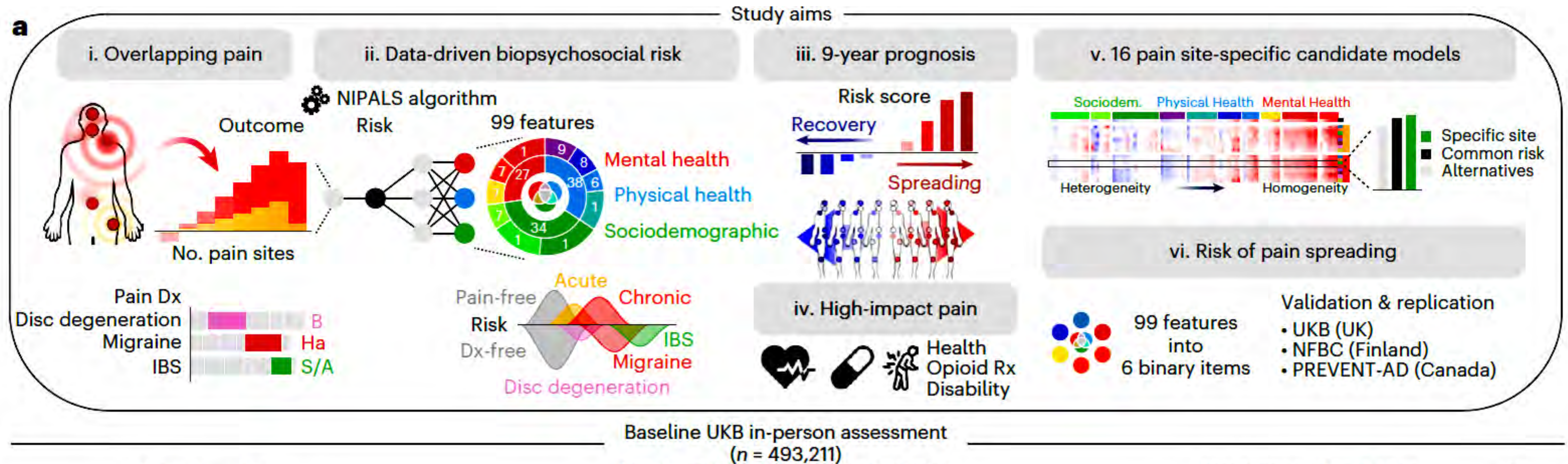
Published online: 6 July 2023



Check for updates

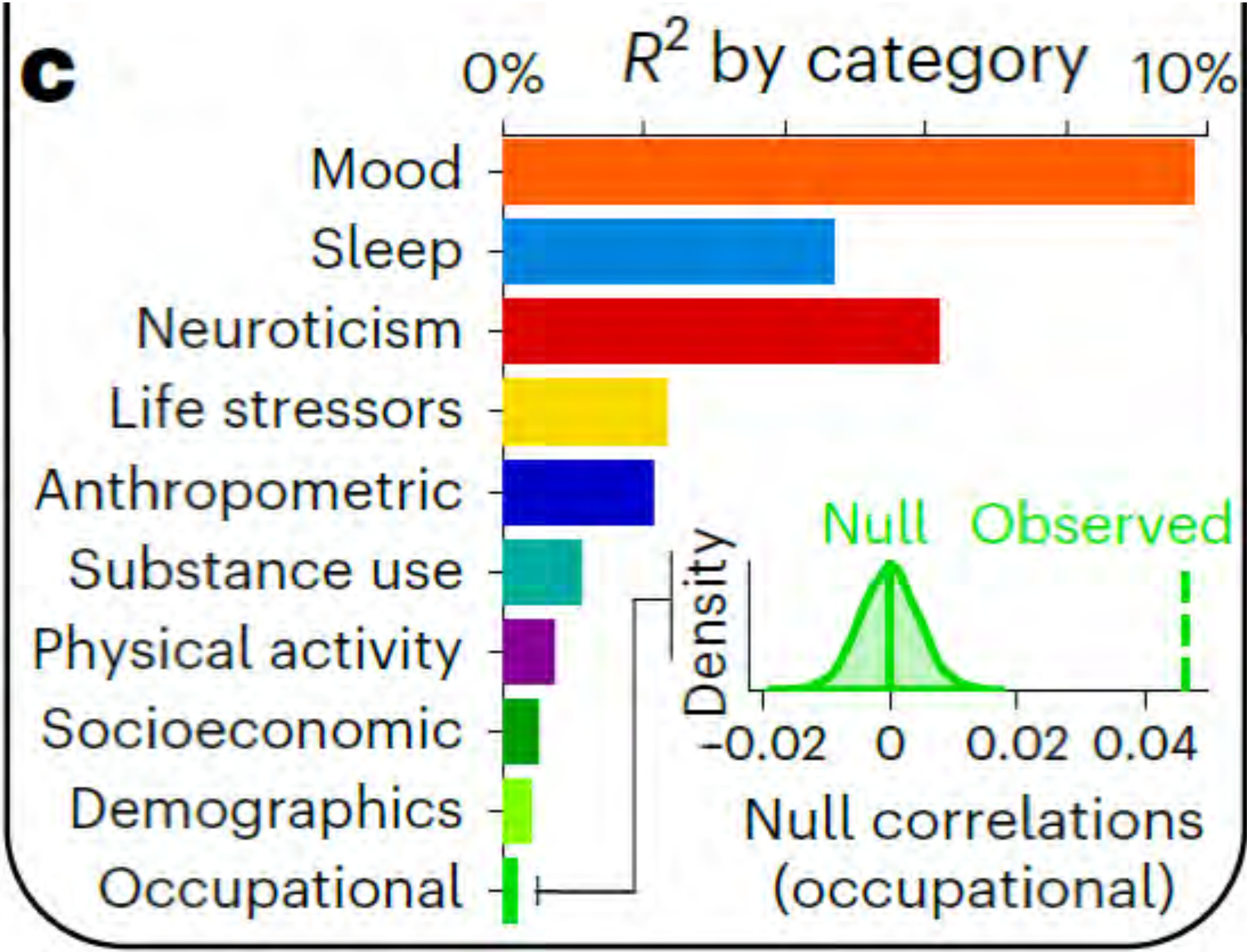
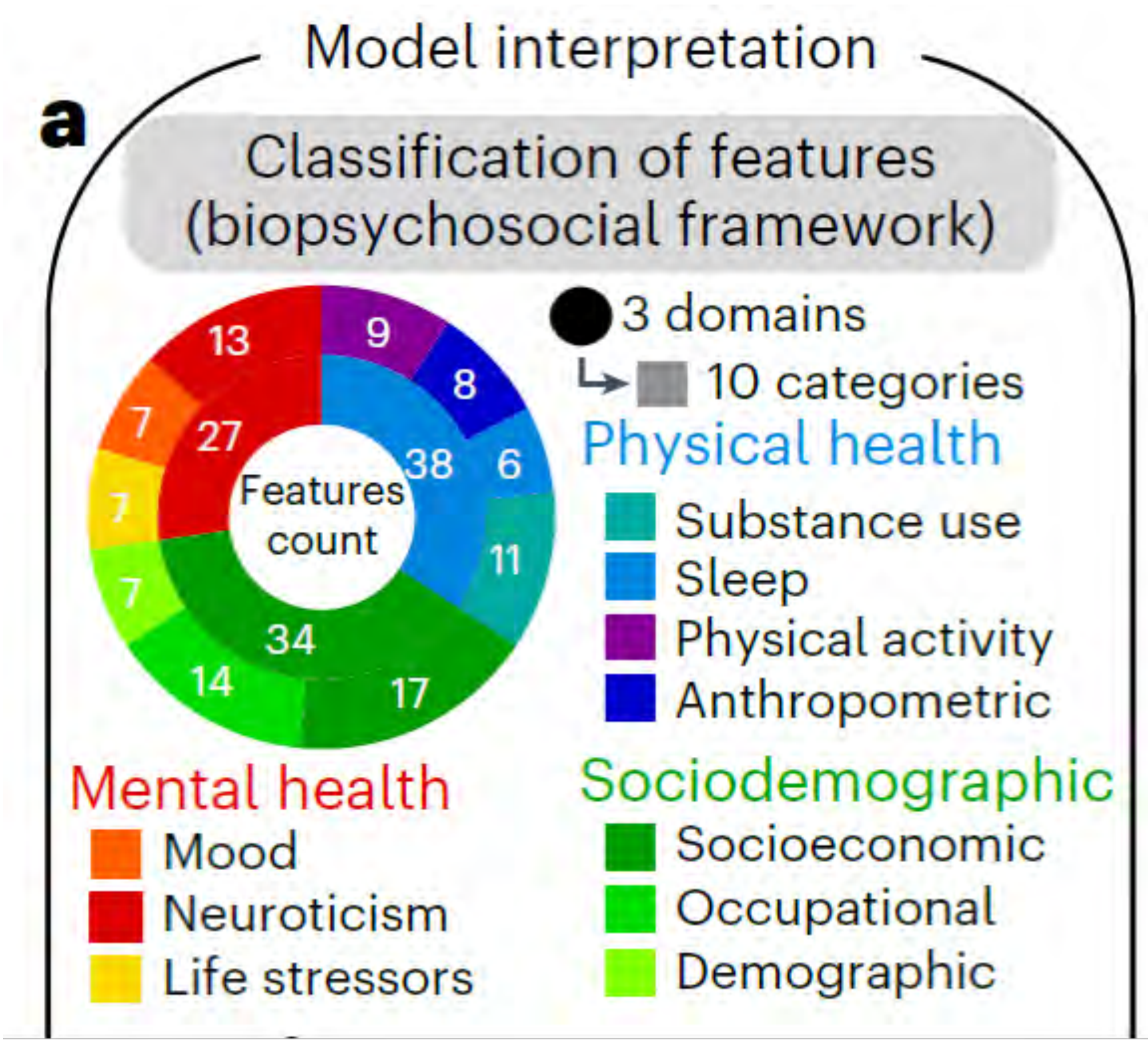
Christophe Tanguay-Sabourin ^{1,2,3} , Matt Fillingim^{1,3}, Gianluca V. Guglietti^{1,3,4}, Azin Zare ^{1,4}, Marc Parisien ^{1,3,4}, Jax Norman^{1,4}, Hilary Sweatman ⁵, Ronrick Da-ano^{1,4}, Eveliina Heikkala^{6,7}, PREVENT-AD Research Group*, Jordi Perez^{3,8}, Jaro Karppinen^{6,9,10}, Sylvia Villeneuve^{11,12}, Scott J. Thompson¹³, Marc O. Martel^{1,3,4}, Mathieu Roy^{1,3,14}, Luda Diatchenko ^{1,3,4} & Etienne Vachon-Pressseau ^{1,3,4} 

A prognostic risk score for development and spread of chronic pain



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

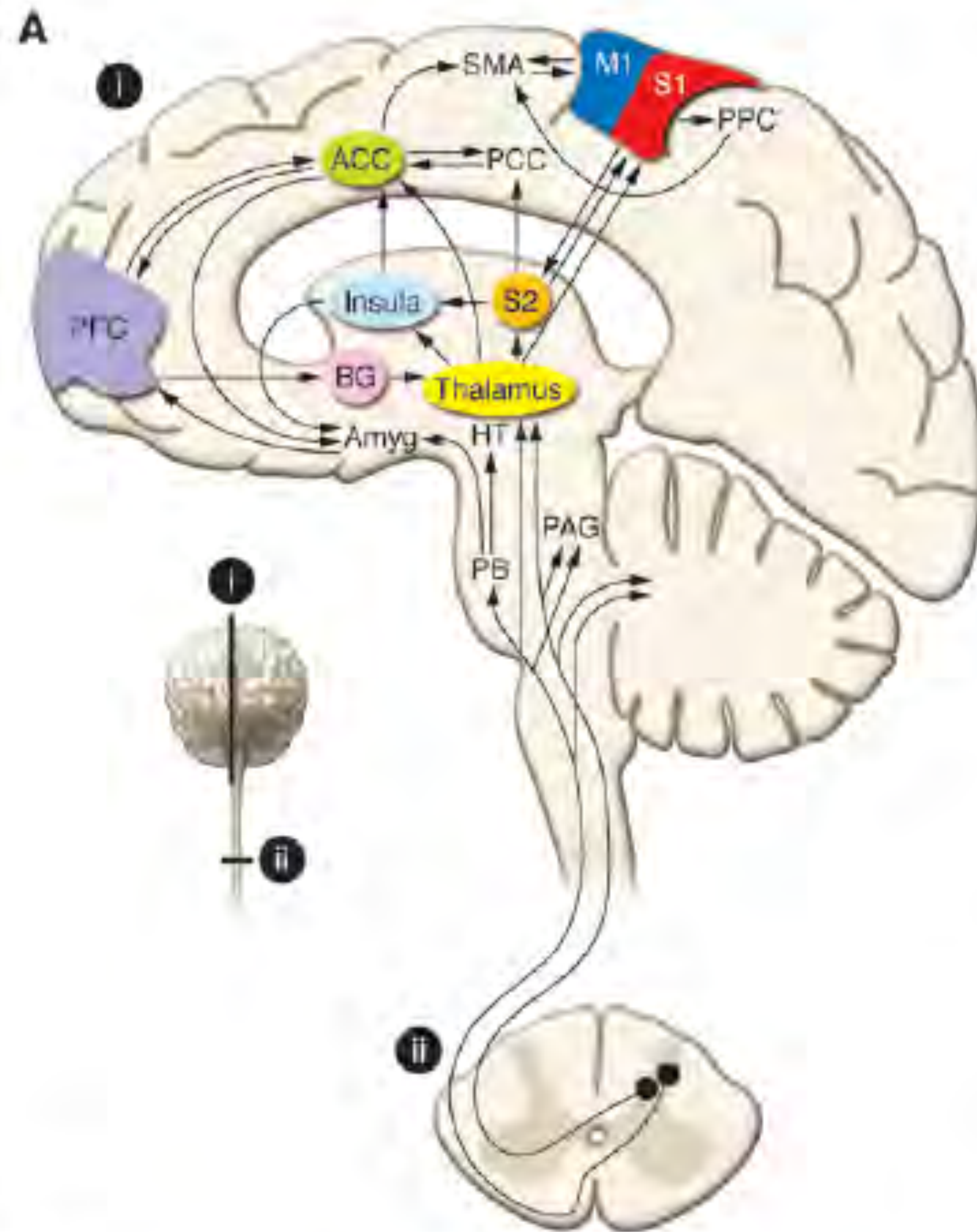
A prognostic risk score for development and spread of chronic pain



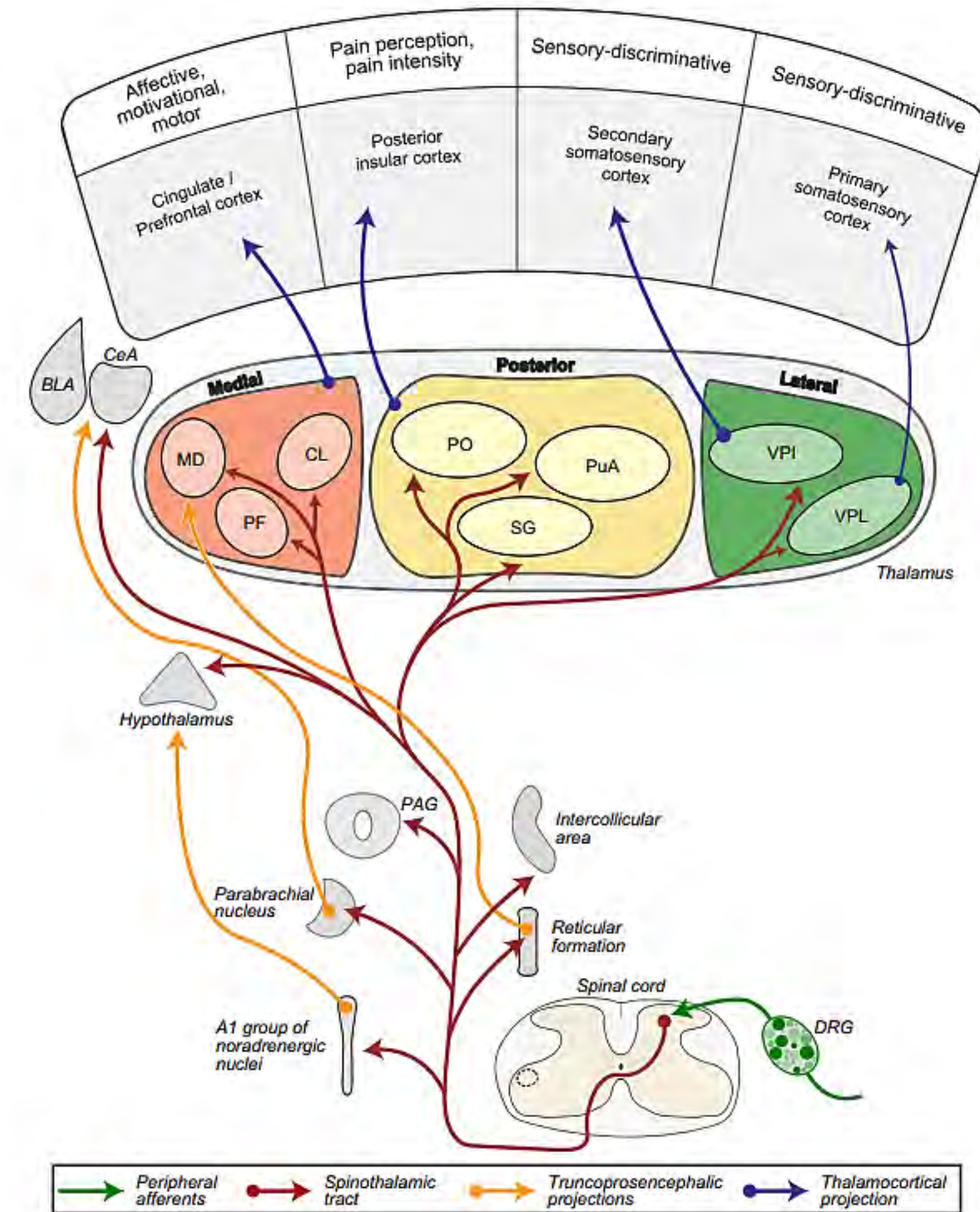
! Key message:

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.

Nozizeption und Schmerzerzeugung

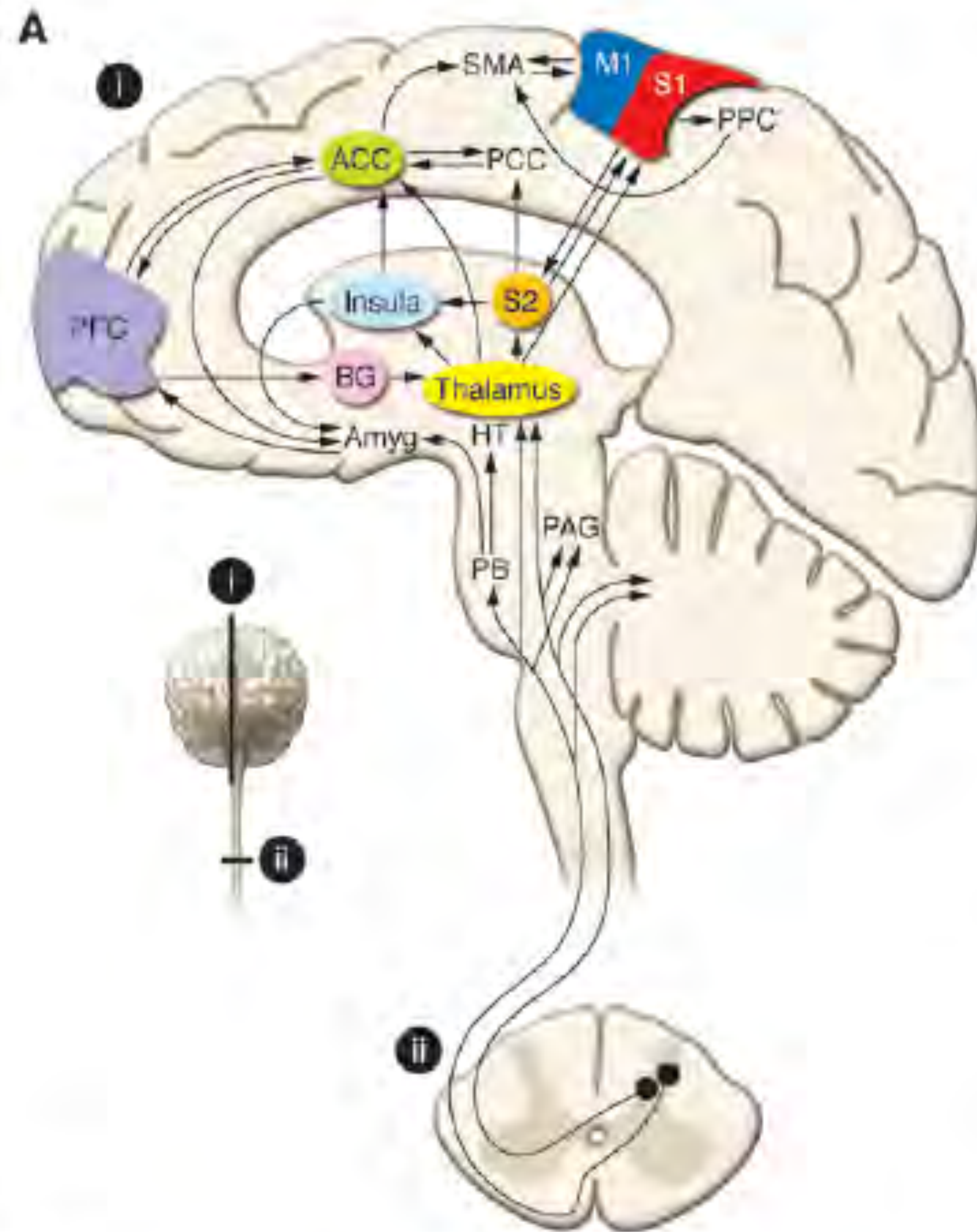


Schweinhart and Bushnell,
J Clin Invest 120, 3788-3797 (2010)

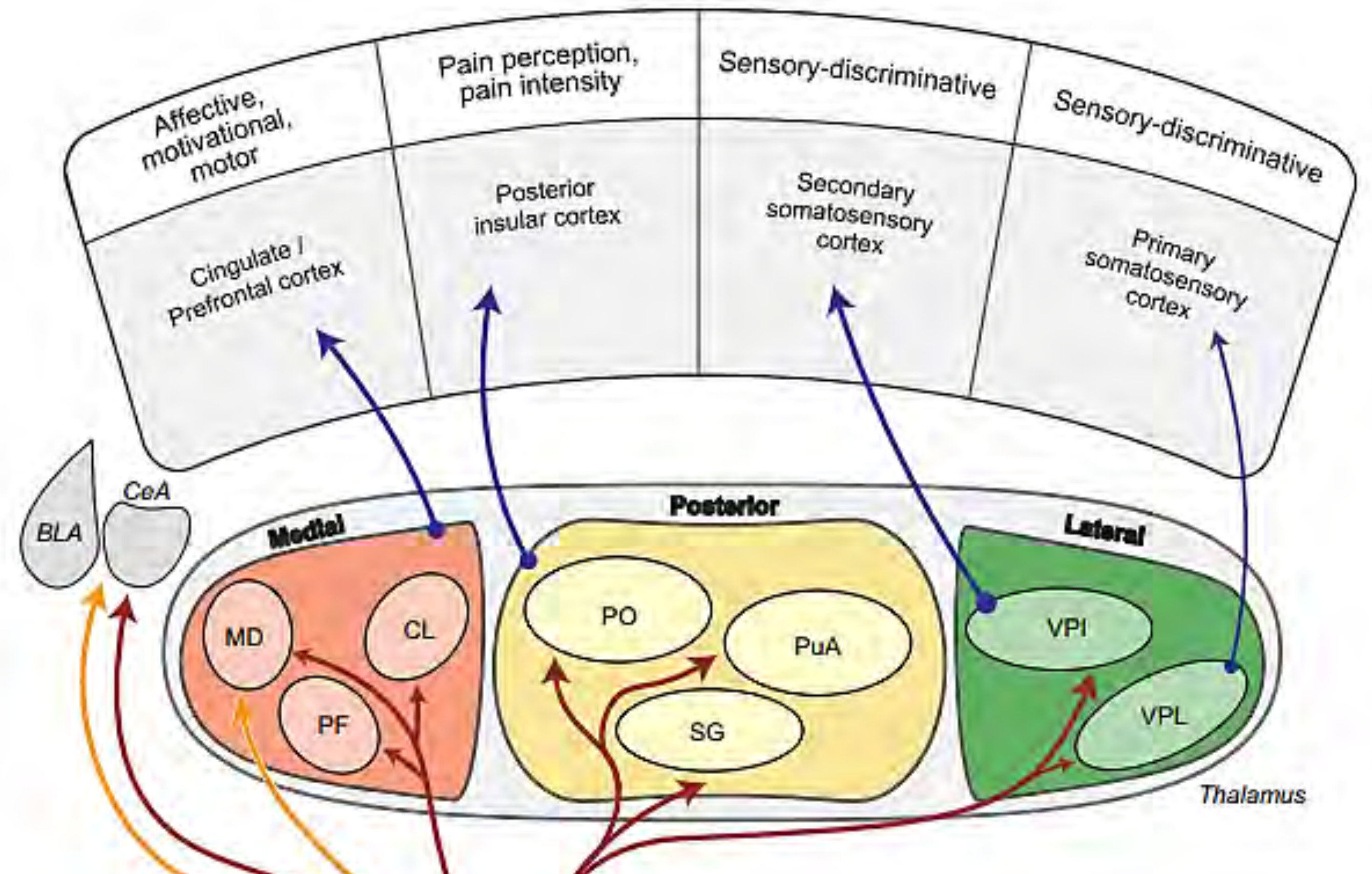


Kuner and Kuner, Physiol Reviews 101, 213-258 (2021)

Nozizeption und Schmerzzeugung

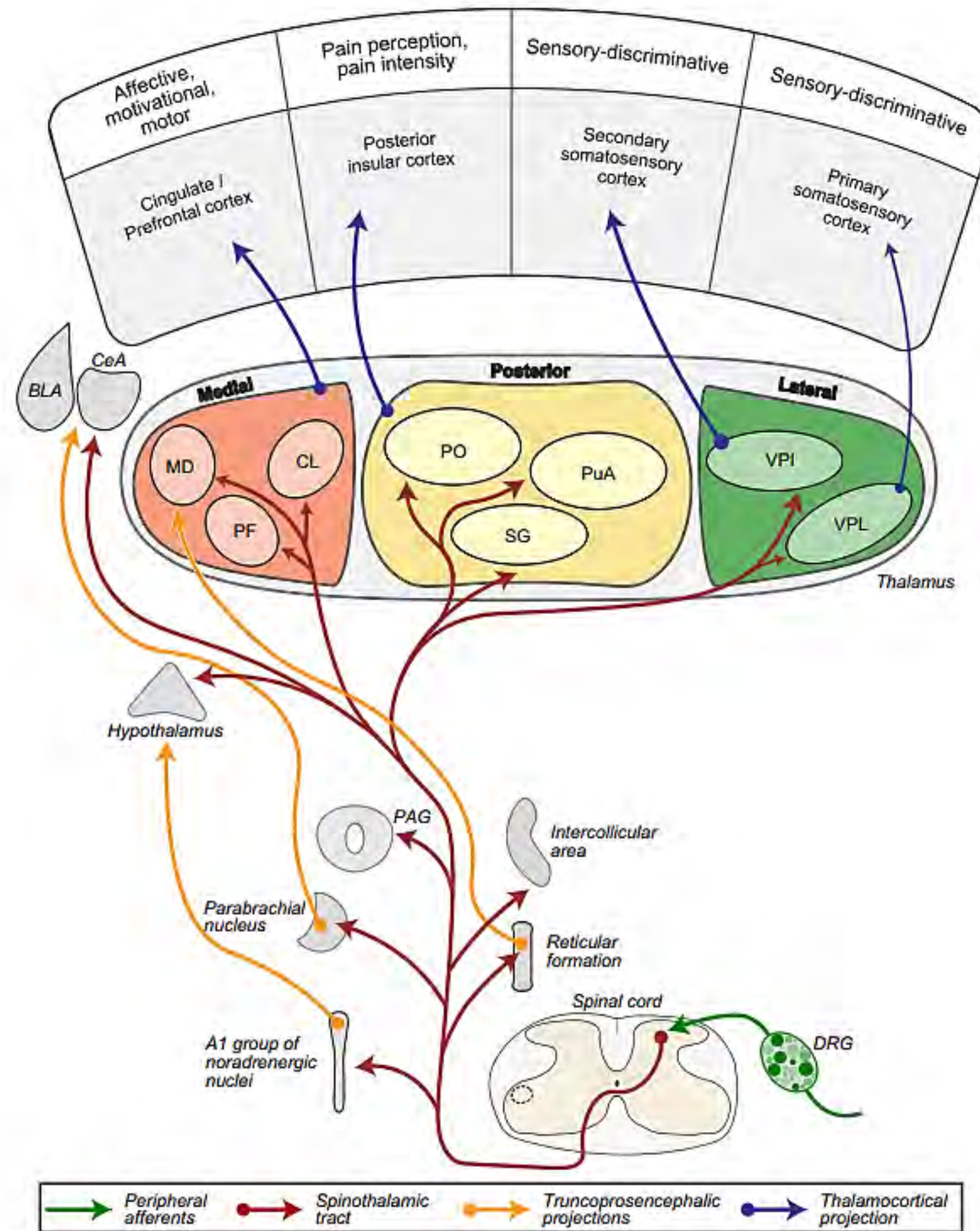


Schweinhart and Bushnell,
J Clin Invest 120, 3788-3797 (2010)

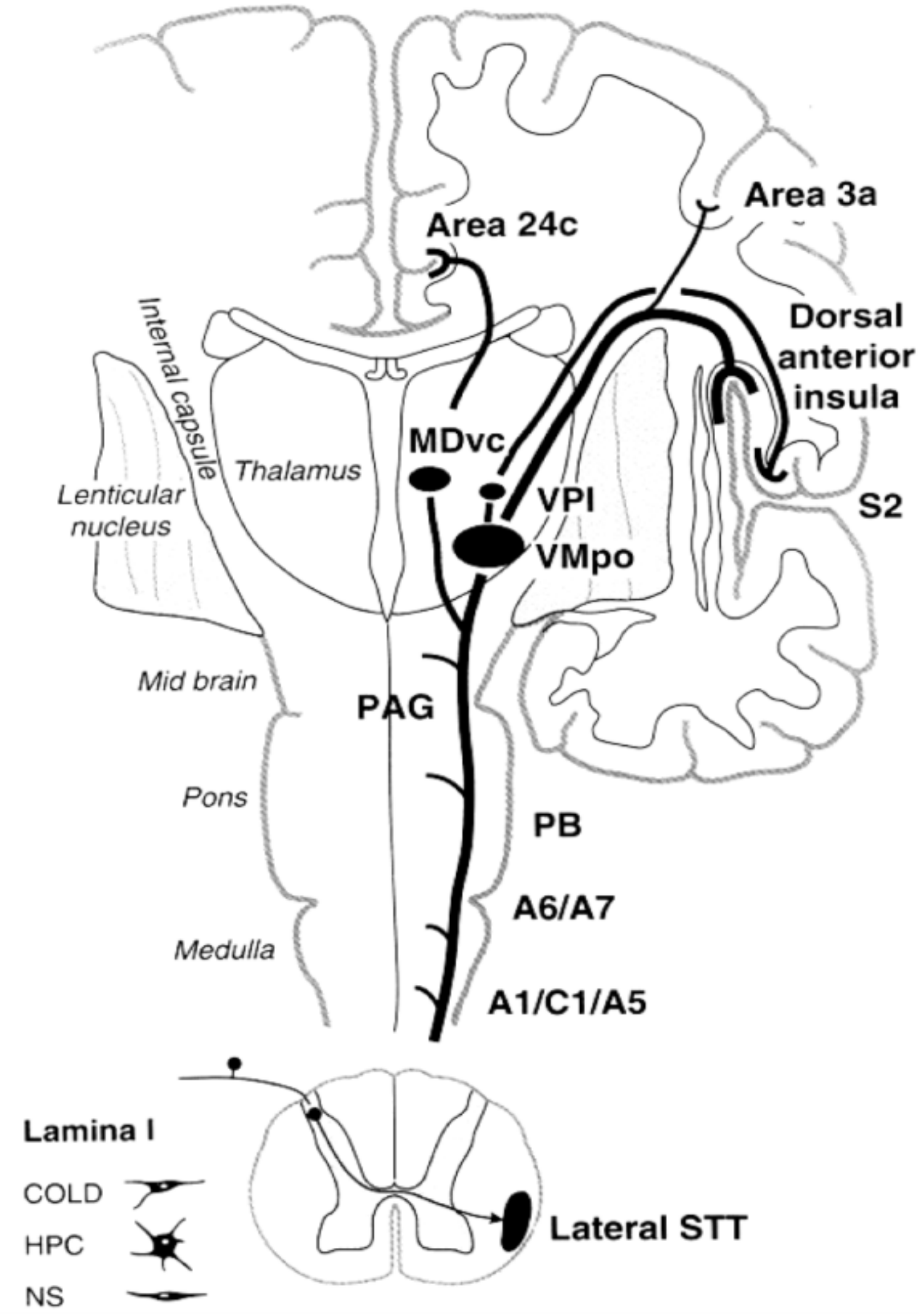


Kuner and Kuner, Physiol Reviews 101, 213-258 (2021)

Das nozizeptive System: Gehirn

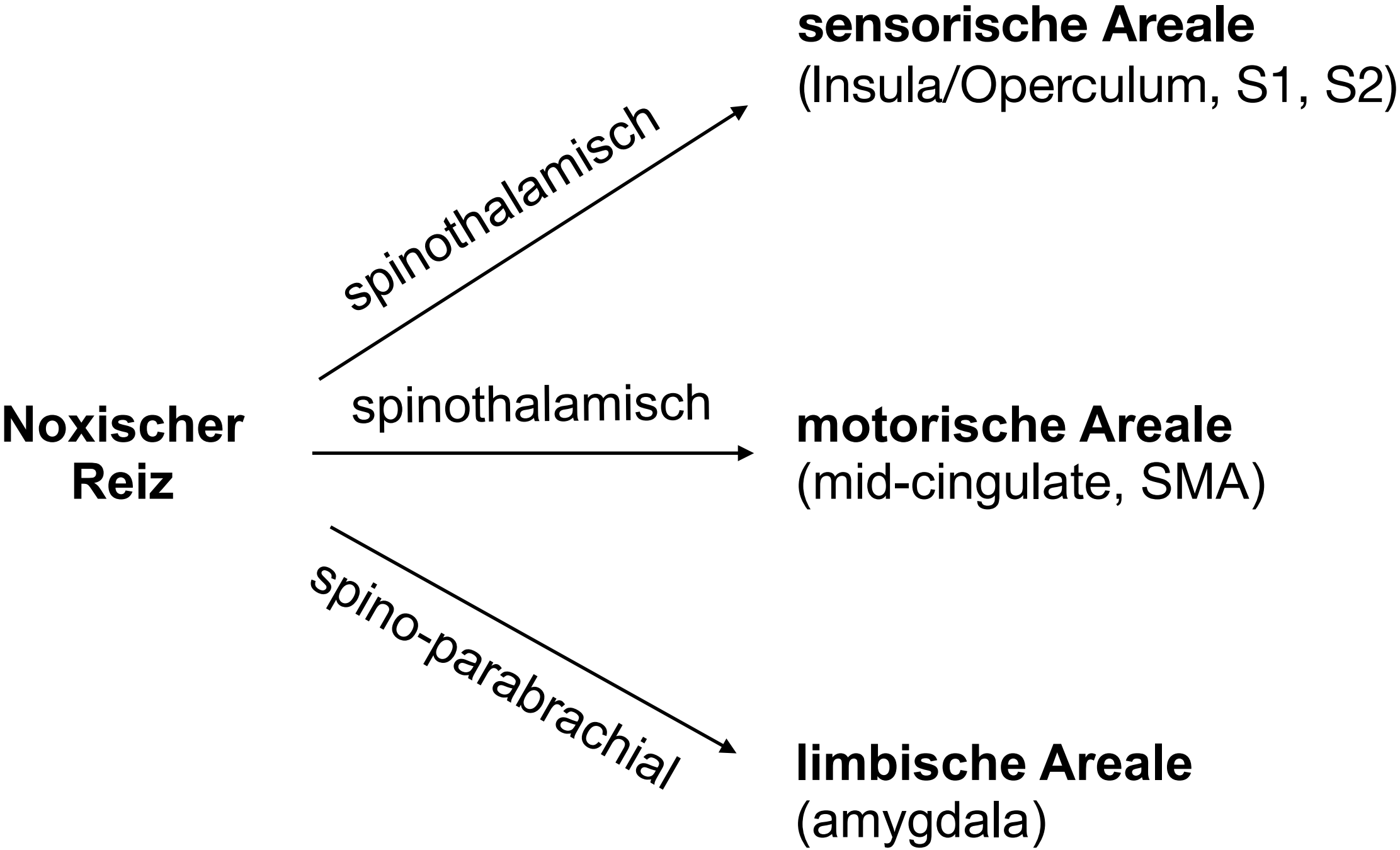
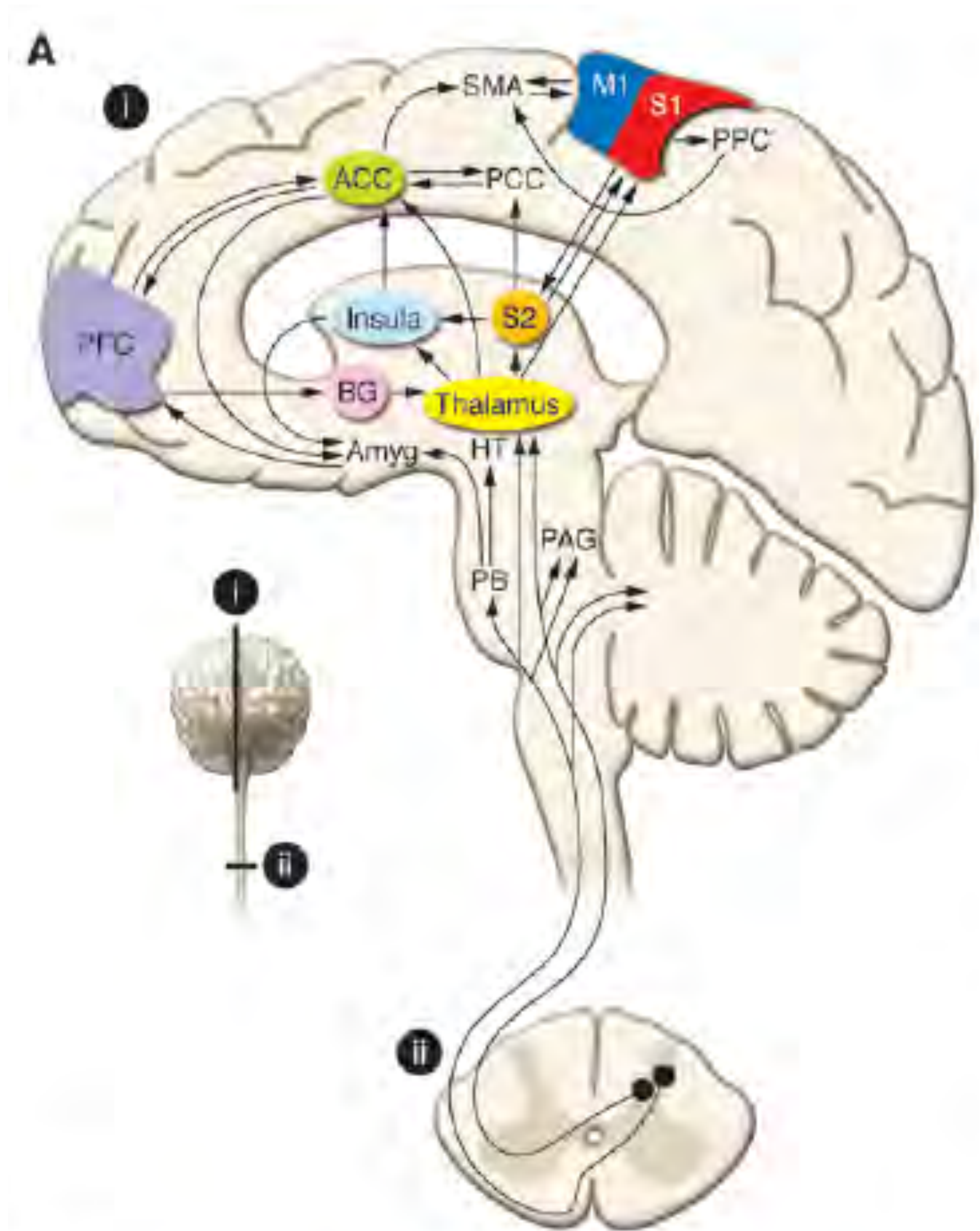


Kuner and Kuner, Physiol Reviews 101, 213-258 (2021)



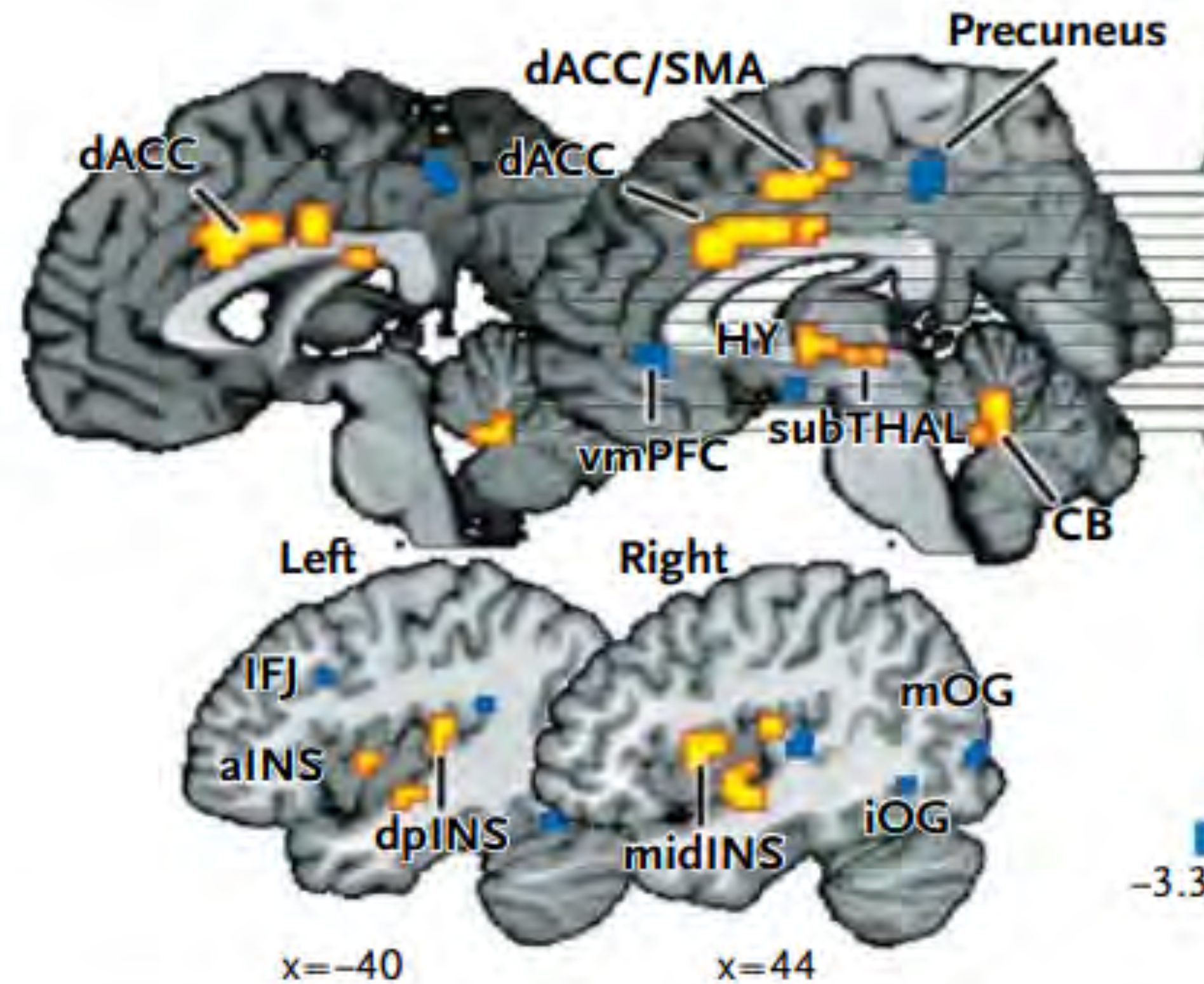
Dostrovsky and Craig, Textbook of Pain (2013)

Zentrale Orte der Schmerzentstehung

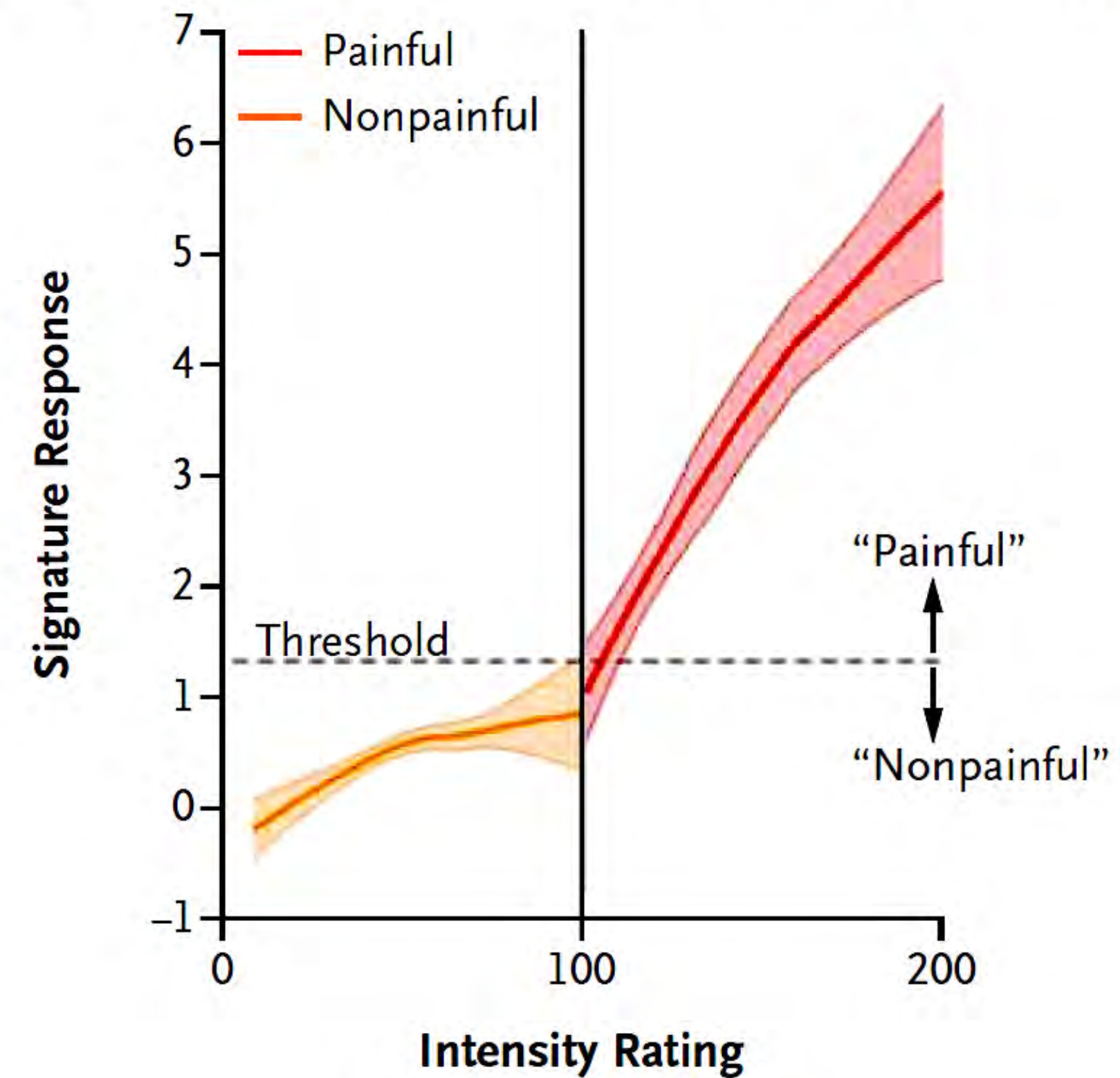


An fMRI-based neurologic signature of physical pain

A Pain-Predictive Signature Pattern

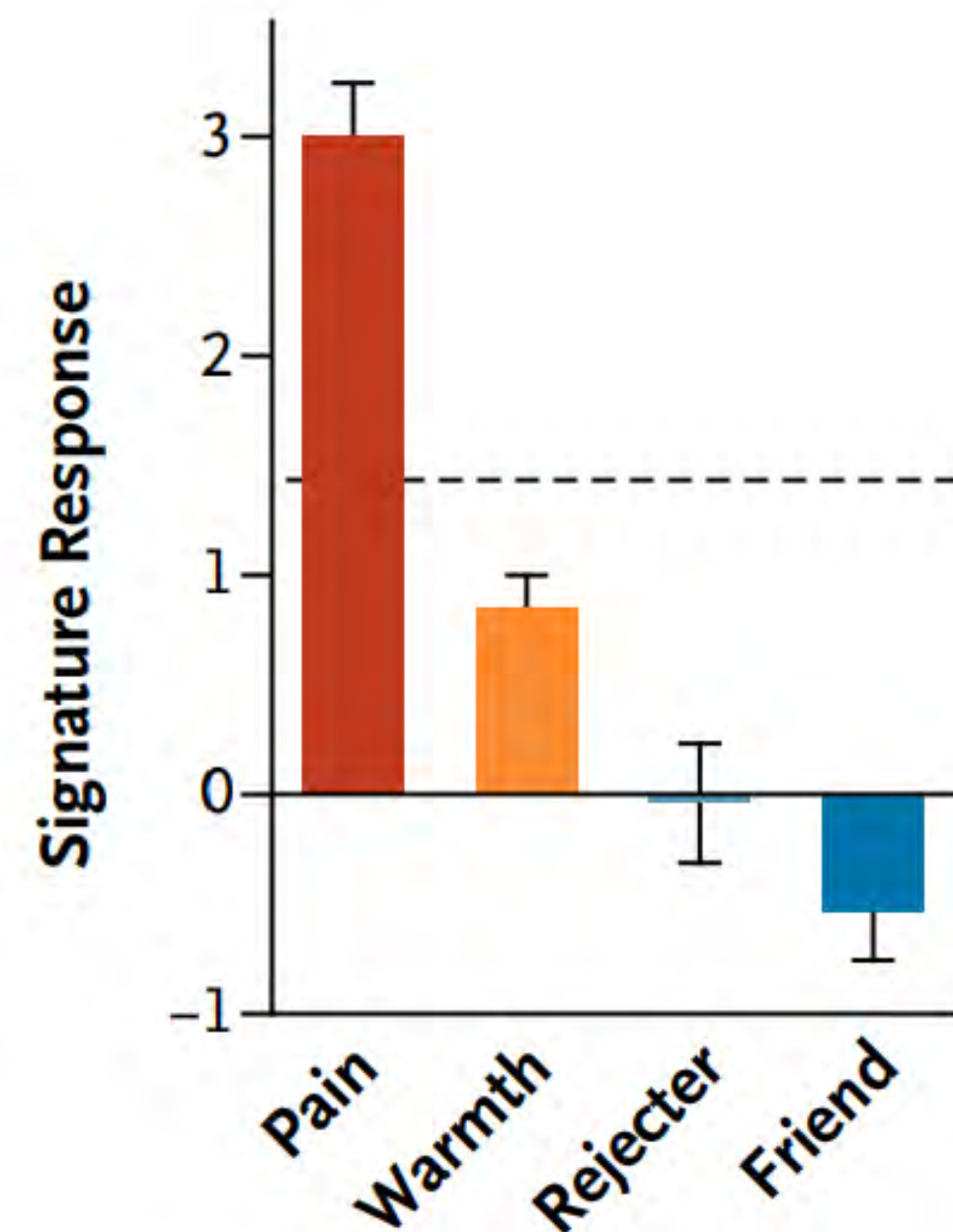


B Signature Response According to Reported Intensity

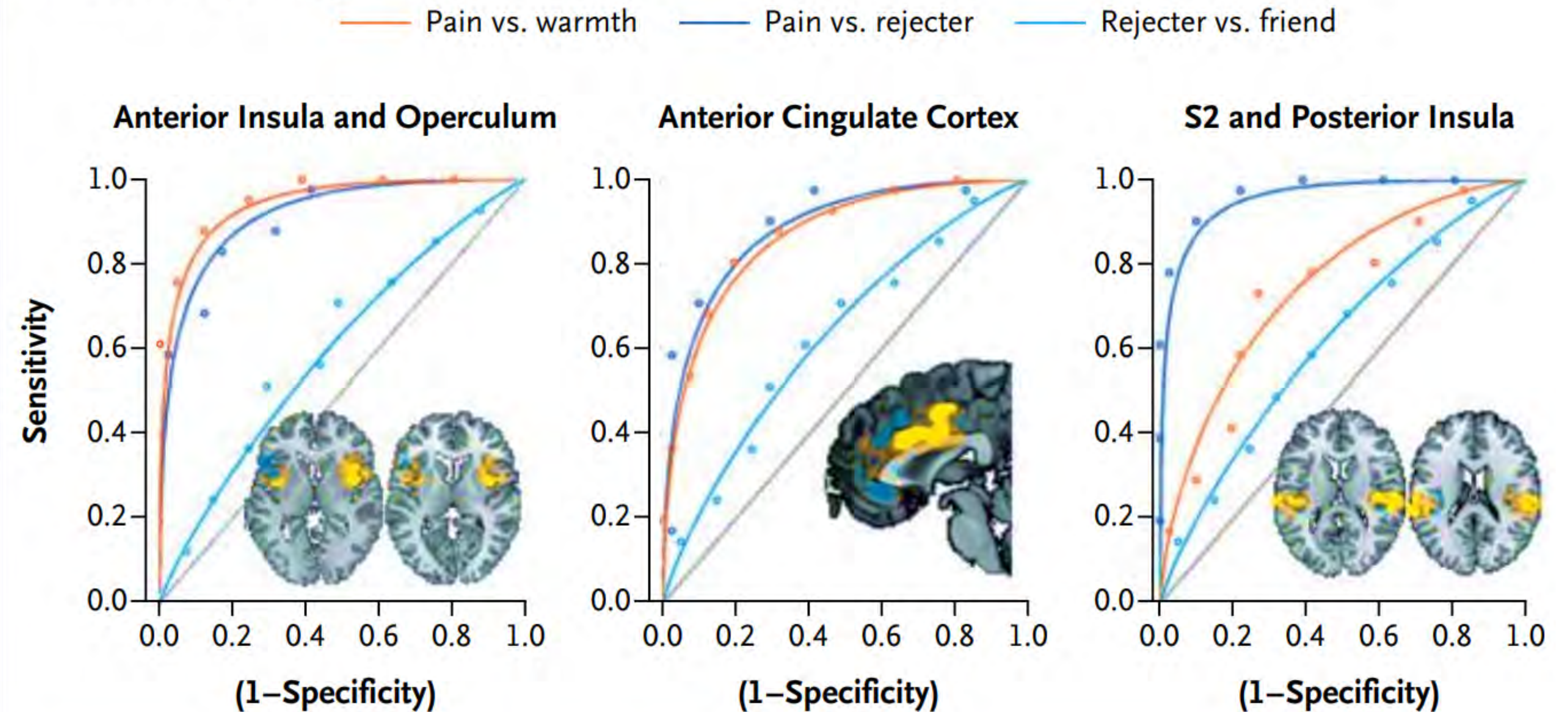


An fMRI-based neurologic signature of physical pain

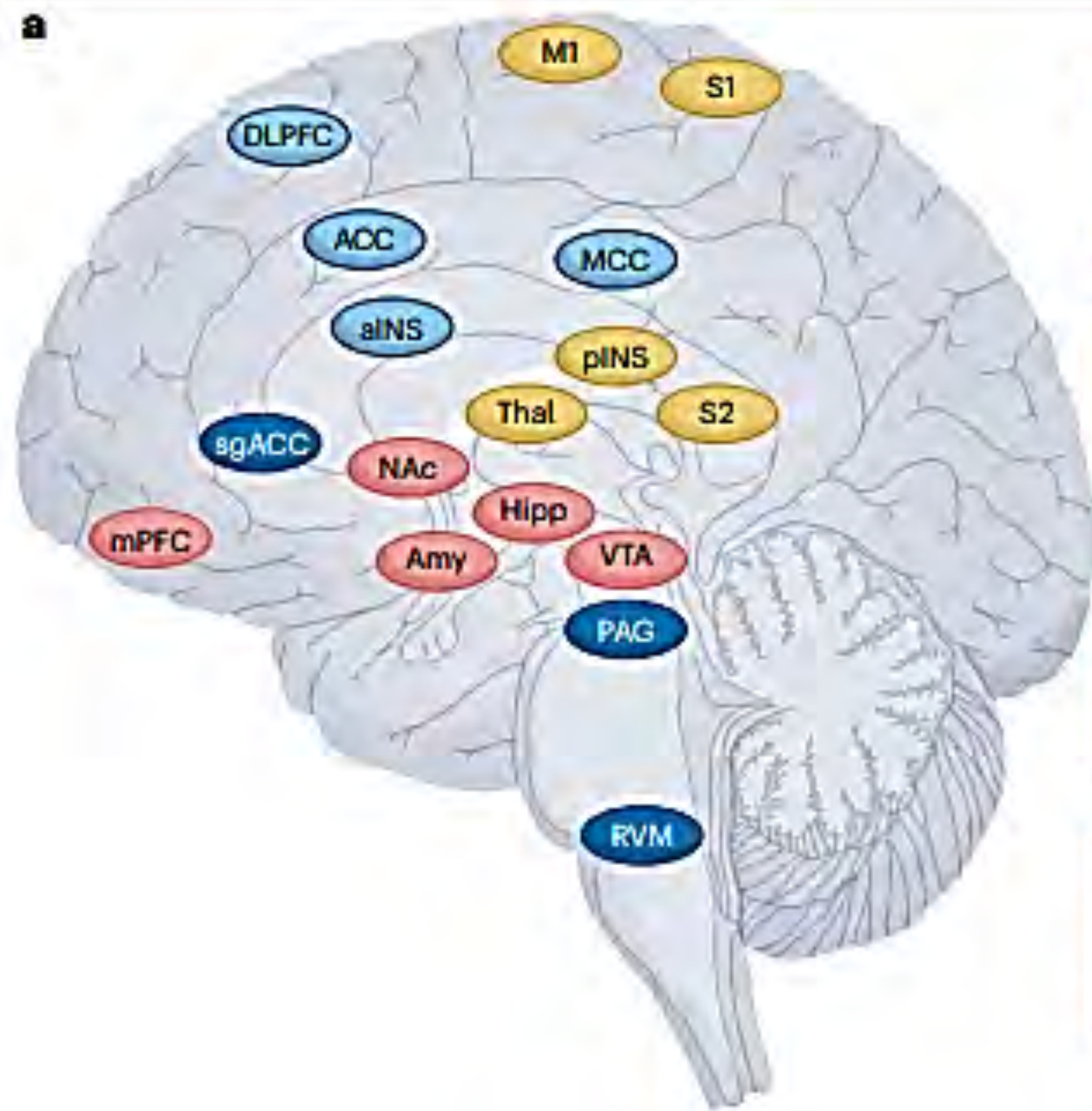
A Signature Response



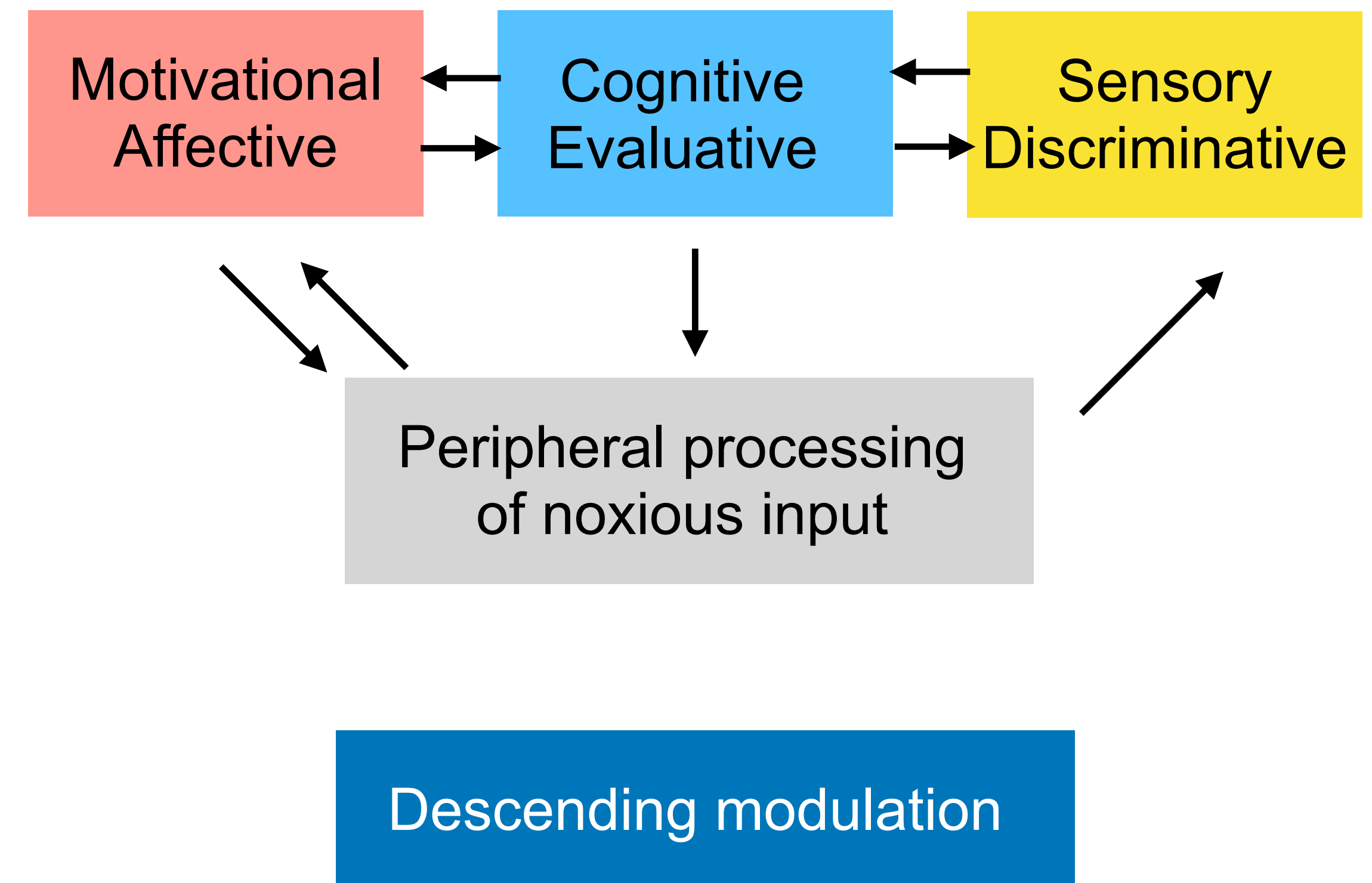
B Receiver-Operating-Characteristic Plots



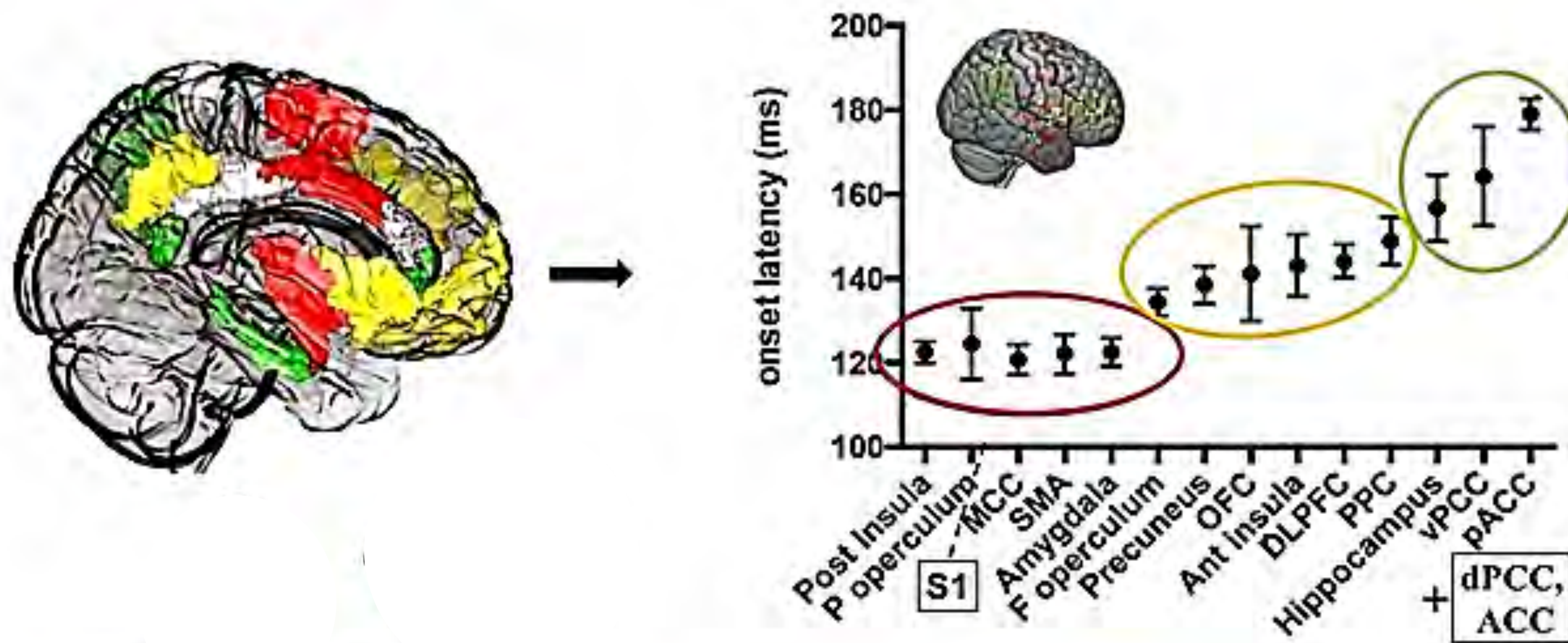
Pain processing in the brain



The tripartite model of pain



Brain connectomes



**Somato-
motorisches
(SM) Modul**

„neurological
pain signature“

**Laterales
fronto-
temporales
Modul**

**Mediales
fronto-
temporales
Modul**

Brain connectomes



„v o r b e w u s s t“

„m i n i m a l b e w u s s t“
„core consciousness“

„v o l l b e w u s s t“
„extended consciousness“

Unbewusste
Reizaufnahme
und Reizweiter-
leitung

Erste bewusste
Reizerkennung

Volle bewusste Reizwahrnehmung
mit Bezug zur Selbstwahrnehmung
und autobiographischem Gedächtnis

**Somato-
motorisches
(SM) Modul**

„neurological
pain signature“

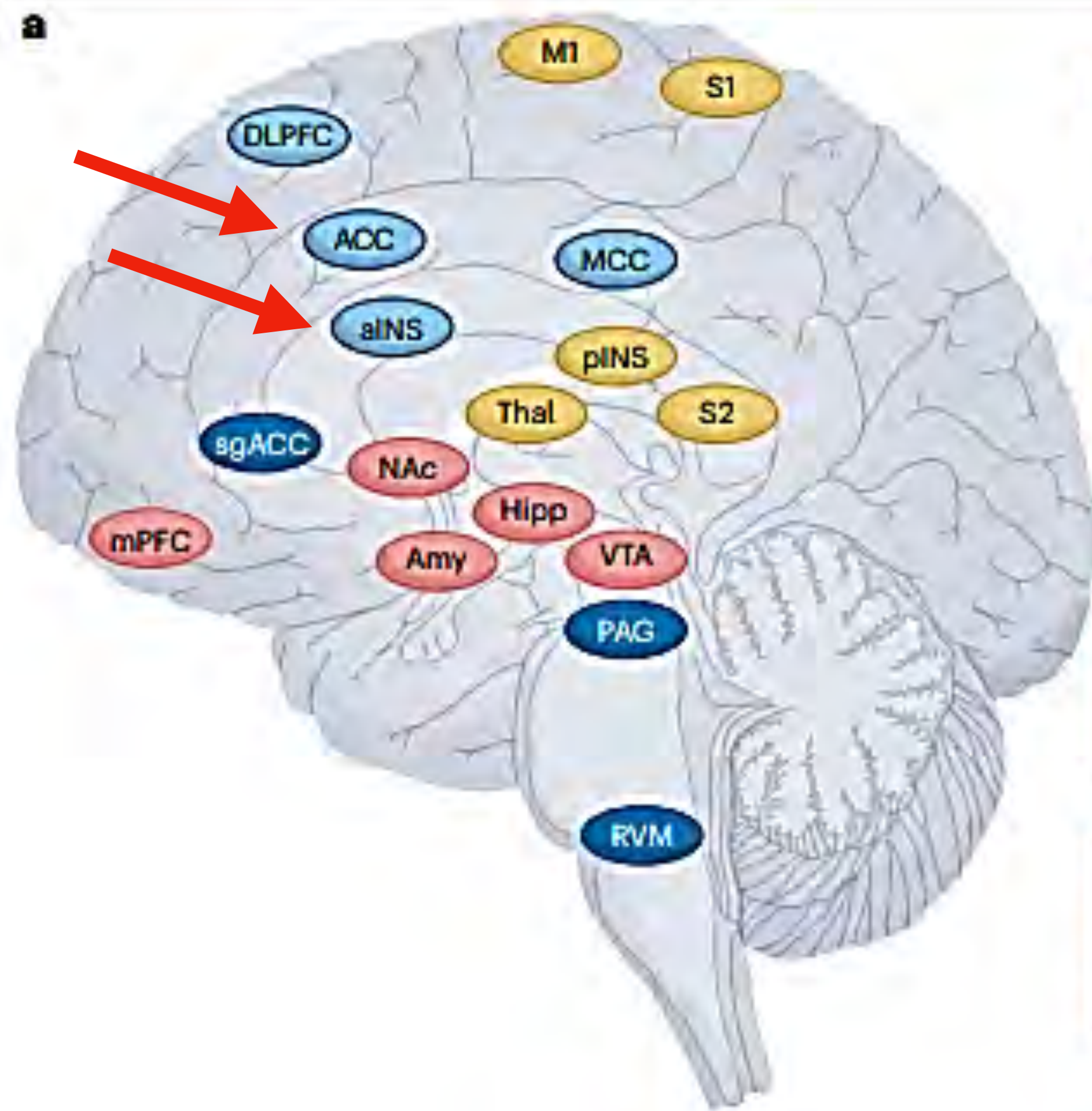
+

**Laterales
fronto-
temporales
Modul**

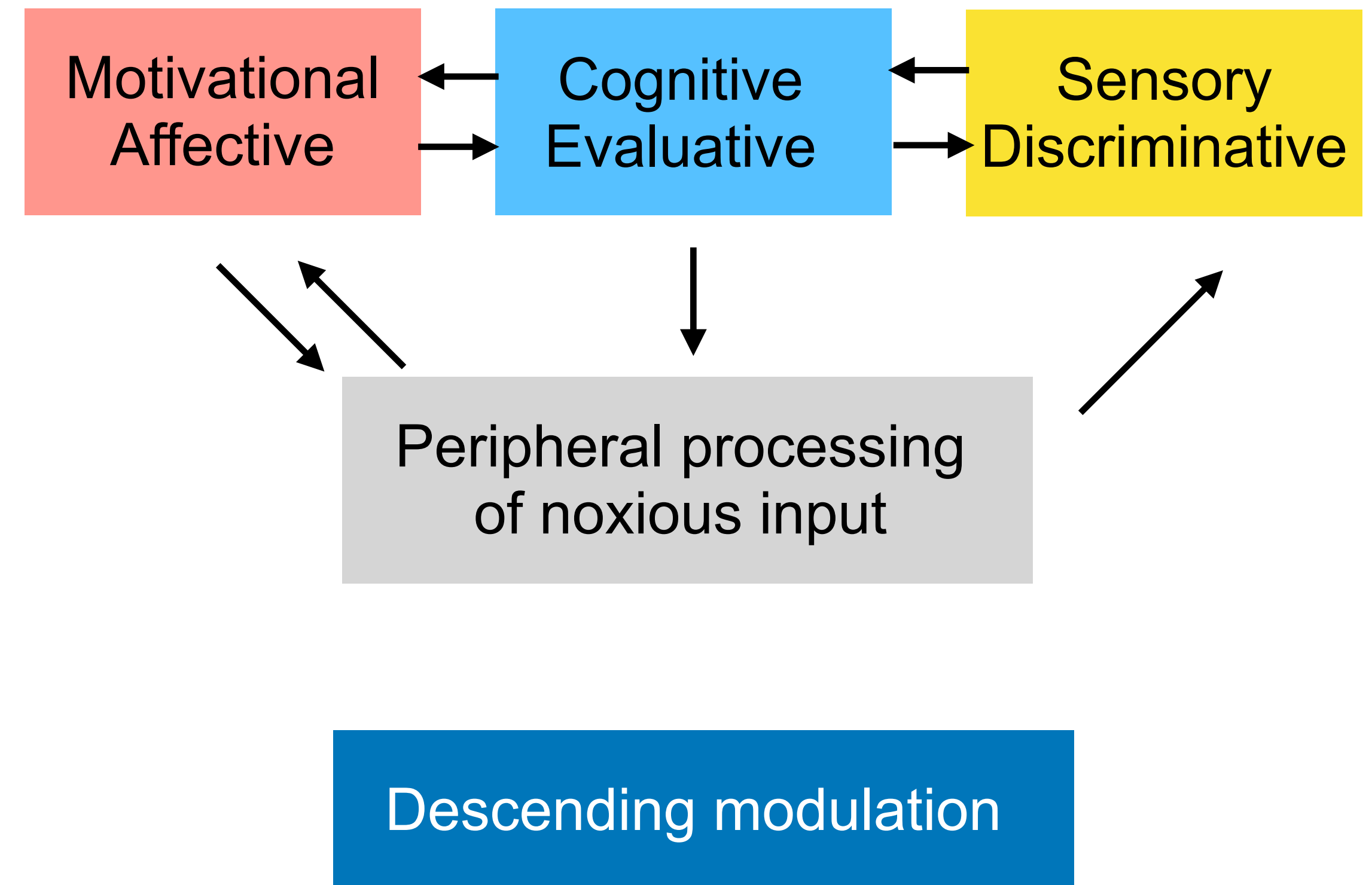
+

**Mediales
fronto-
temporales
Modul**

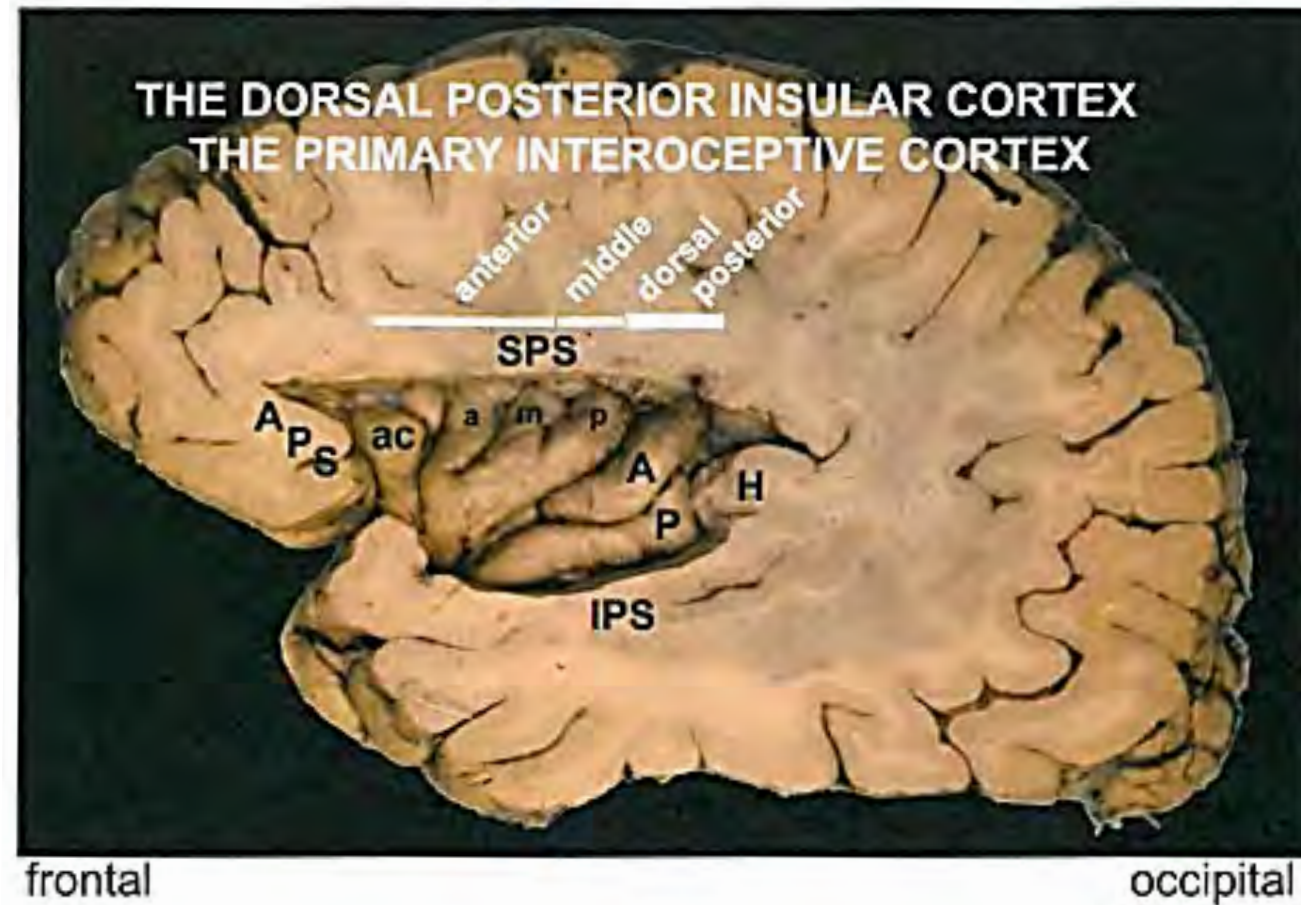
Pain processing in the brain



The tripartite model of pain



Insular cortex: the primary interoceptive cortex

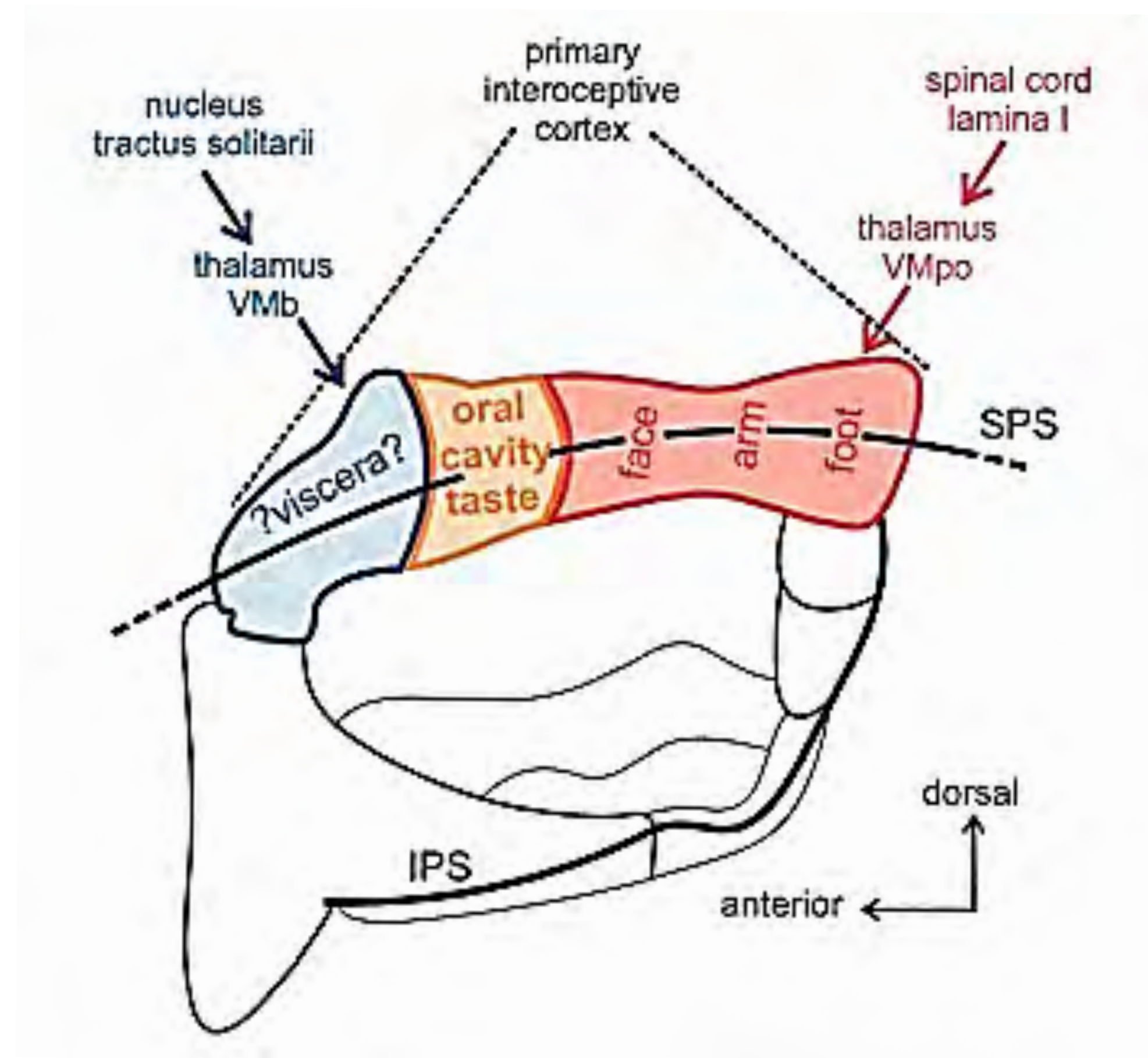


Der funktionelle Zustand des Körpers wird im insulären Kortex repräsentiert

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

Wird aktiviert bei Emotionen

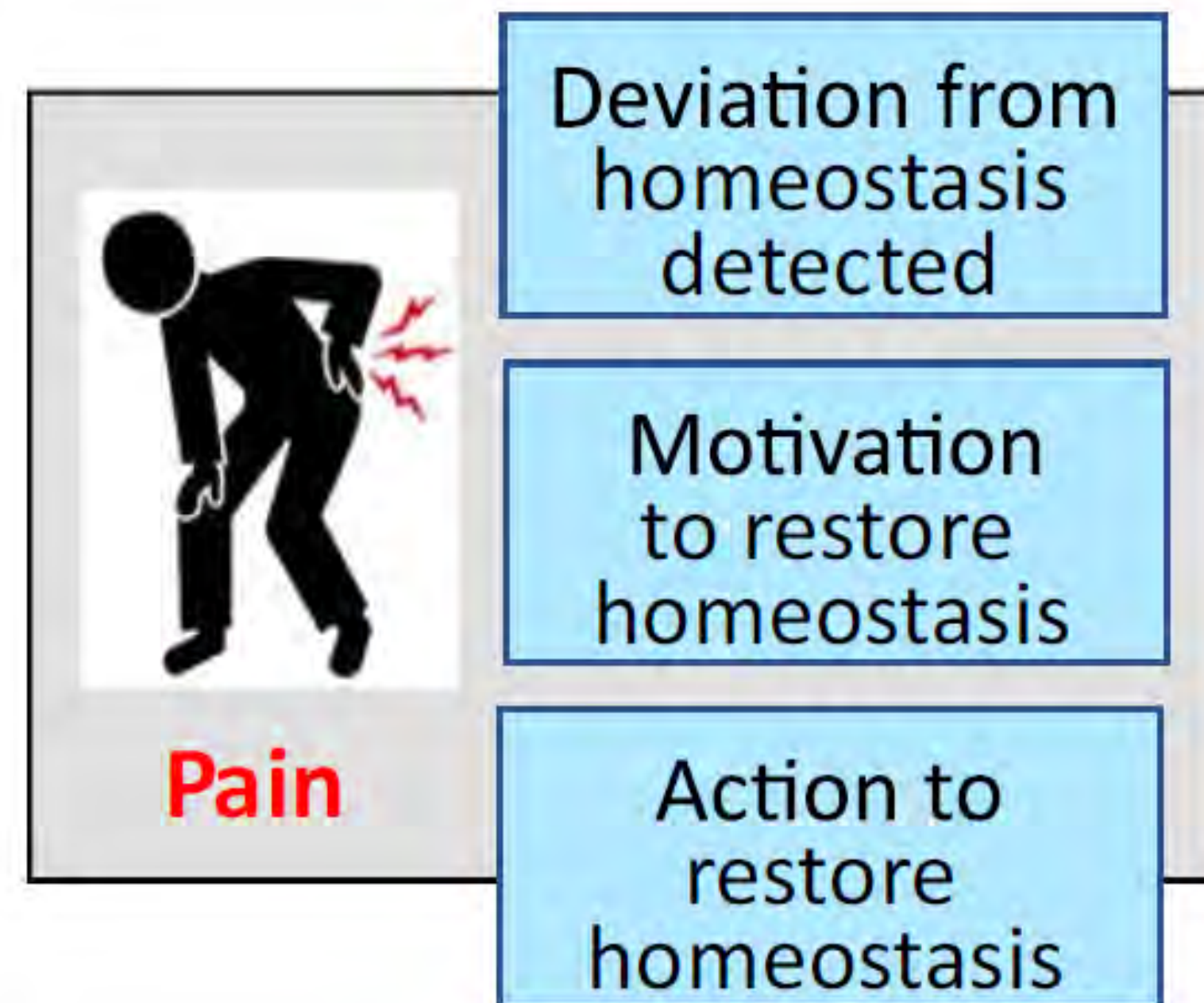
Hat Bedeutung für Immunantworten



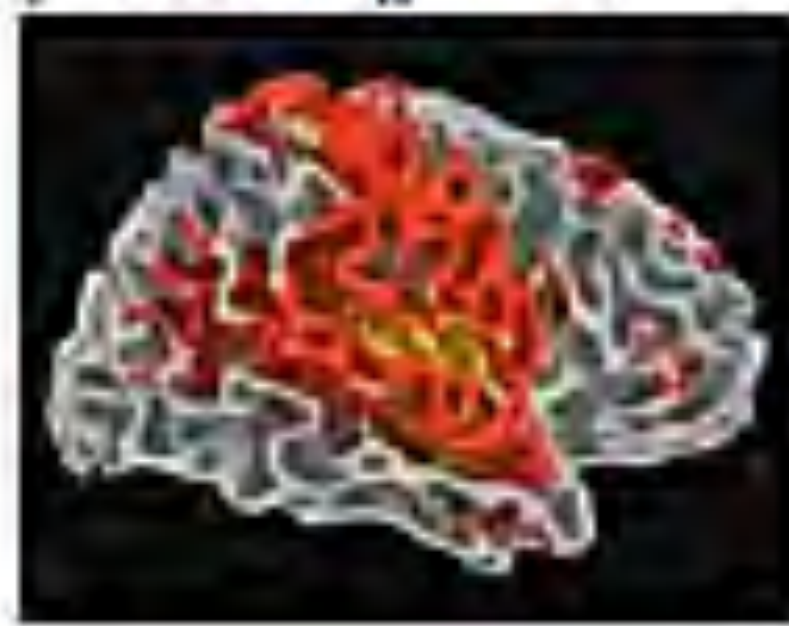
Schmerztheorien

(C) Pain as a homeostatic emotion model

Craig



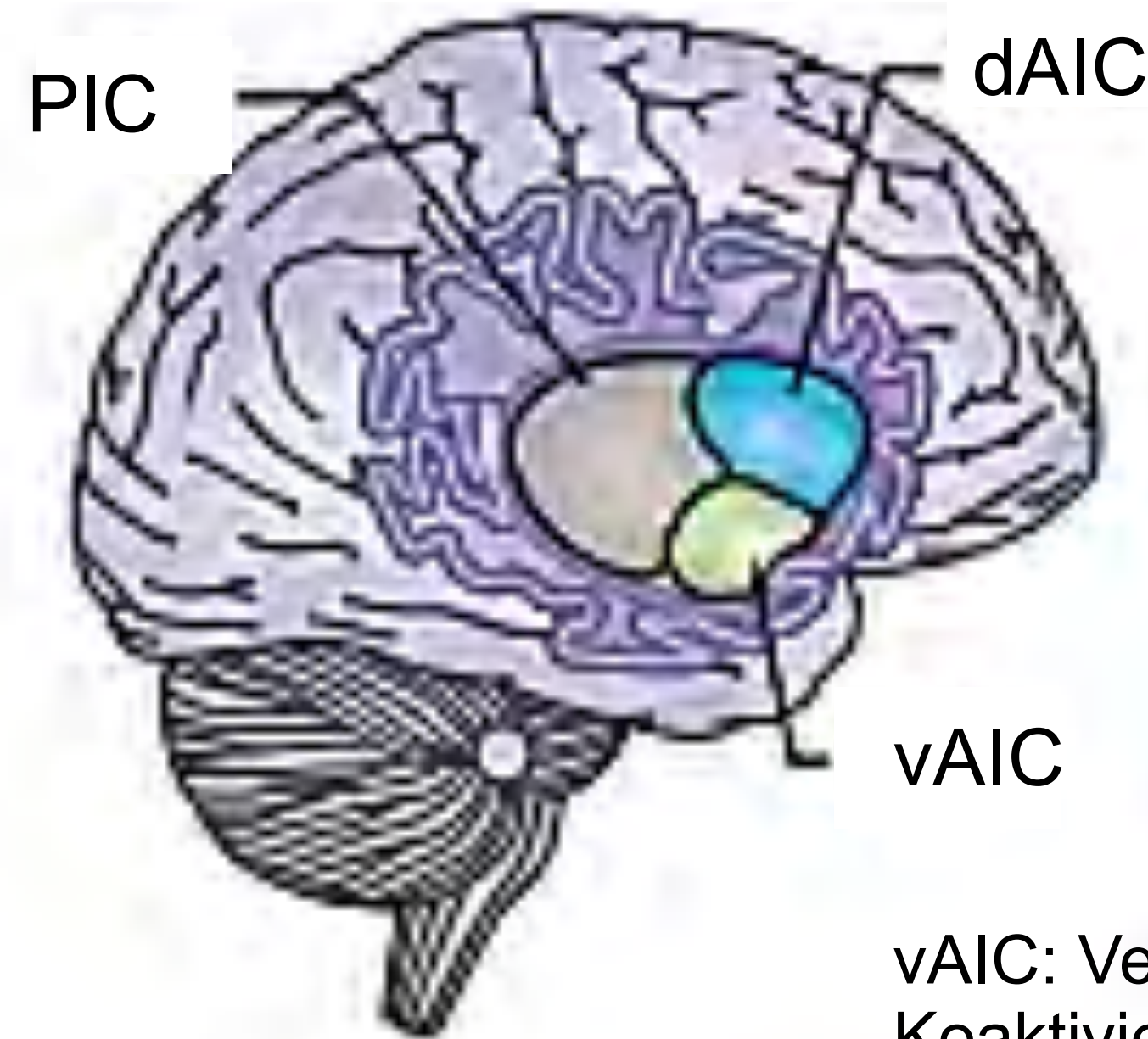
Saliency processing and insular cortical function



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

Repräsentation des Stimulus

Insula subdivisions



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

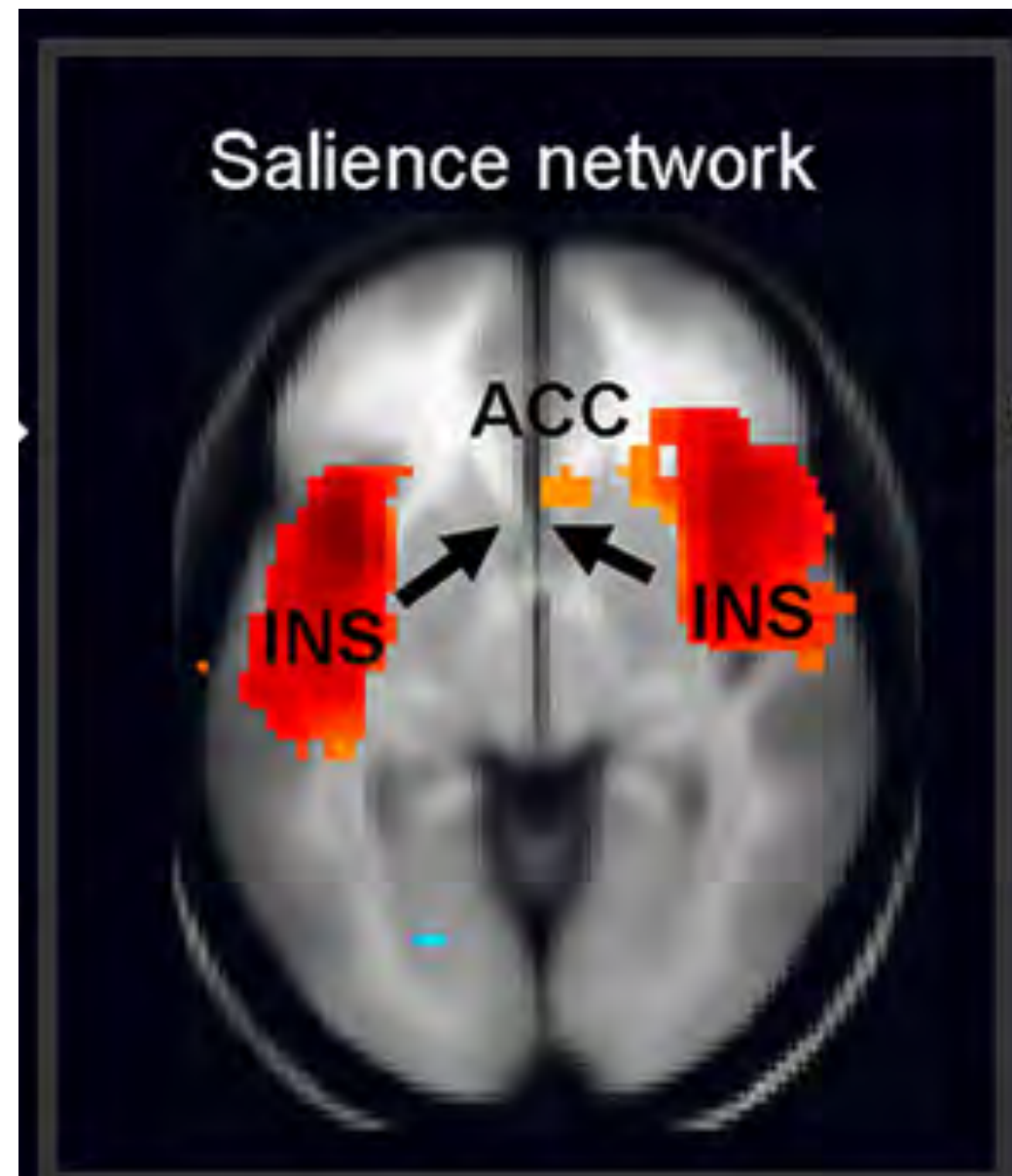
Repräsentation der Empfindung

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

Repräsentation der Empfindung



Saliency processing and insular cortical function



Funktionen des Salienznetzwerks

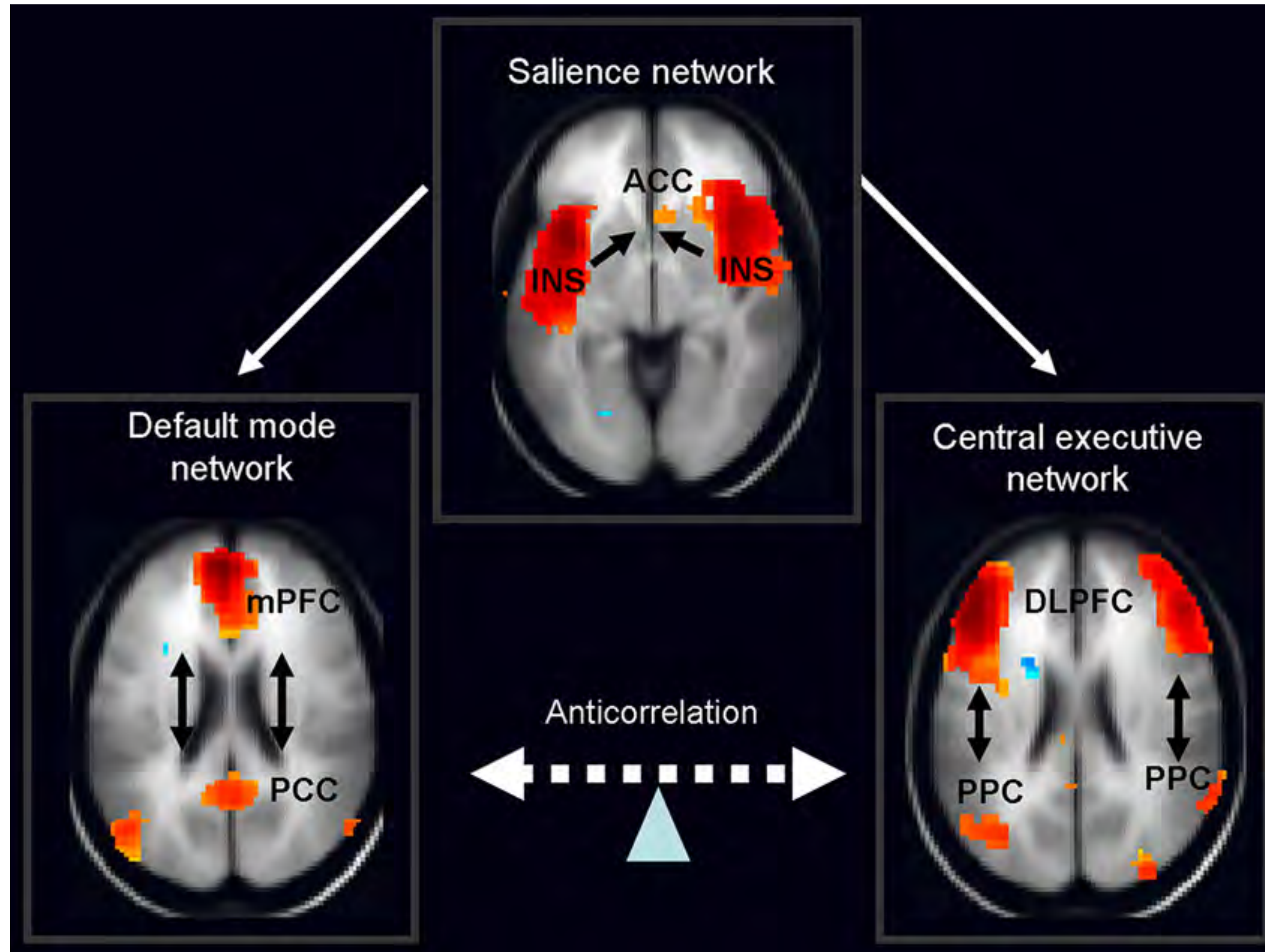
- Filtert die Reize heraus, die unsere Aufmerksamkeit verdienen.
- Hilft dabei, geeignete Handlungen zu entwerfen.
- Vermittelt zwischen verschiedenen Netzwerken z.B. zwischen dem Default Mode Network (DMN) und dem Zentralen Exekutivnetzwerk (CEN)

Salience processing and insular cortical function

DMN:

Ist aktiv,
wenn man
nichts macht

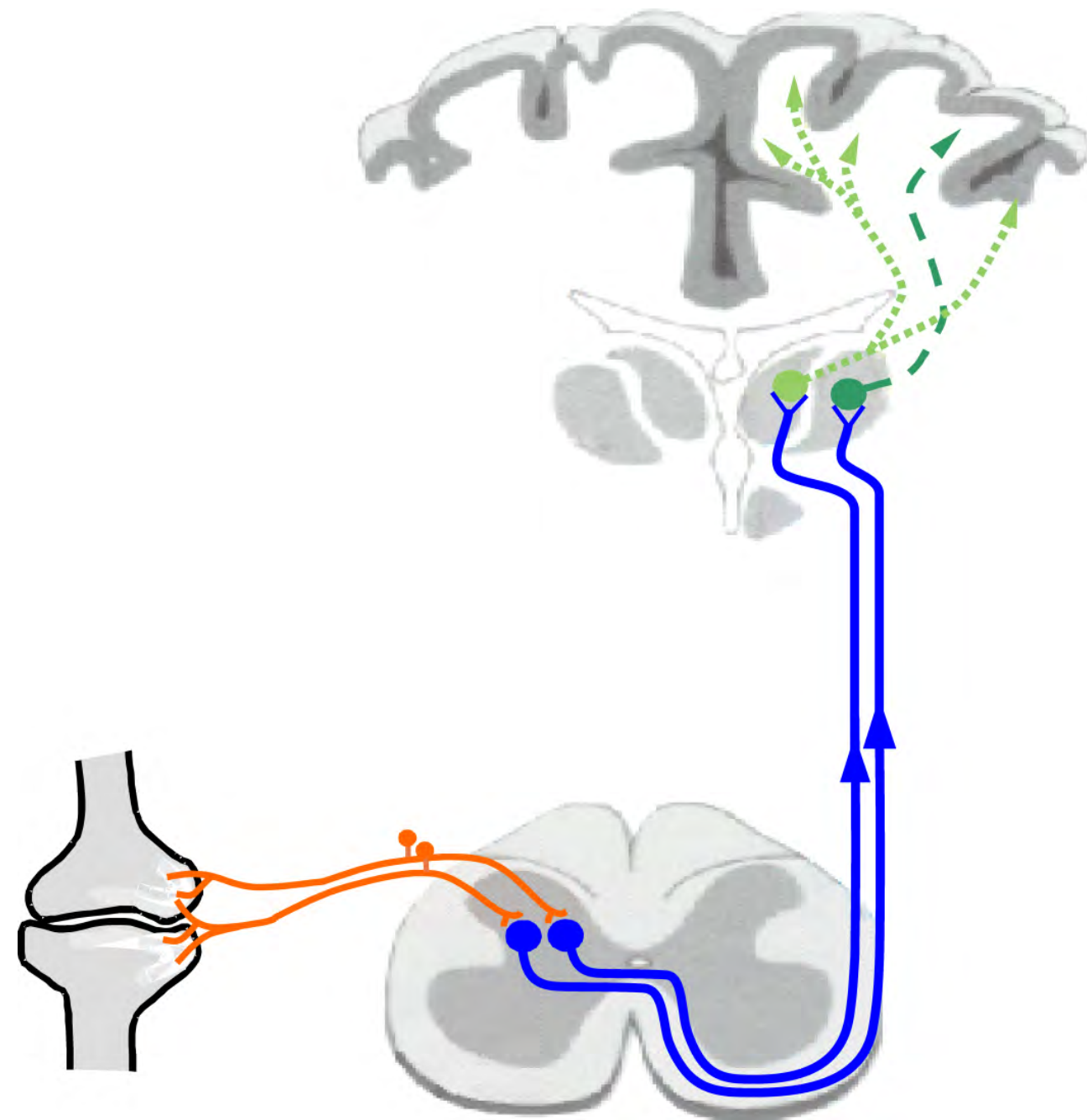
(Selbst-
wahrnehmung)



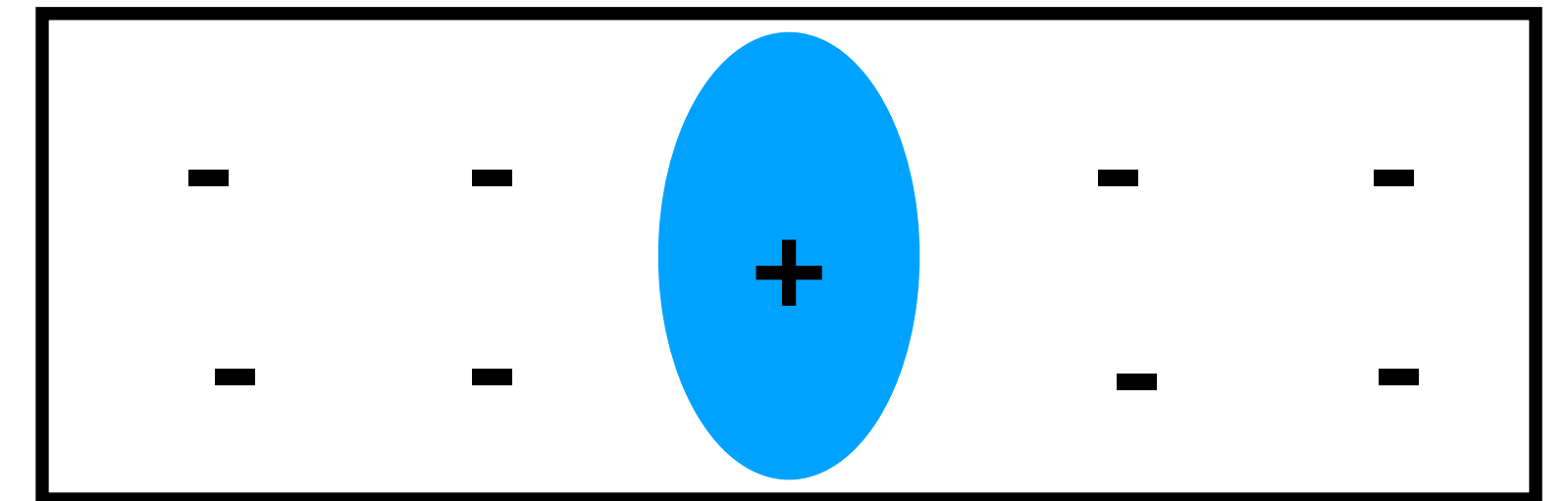
CEN:

Wird aktiv,
wenn man
etwas plant
und macht

Funktionsprinzipien der Hirnaktivität

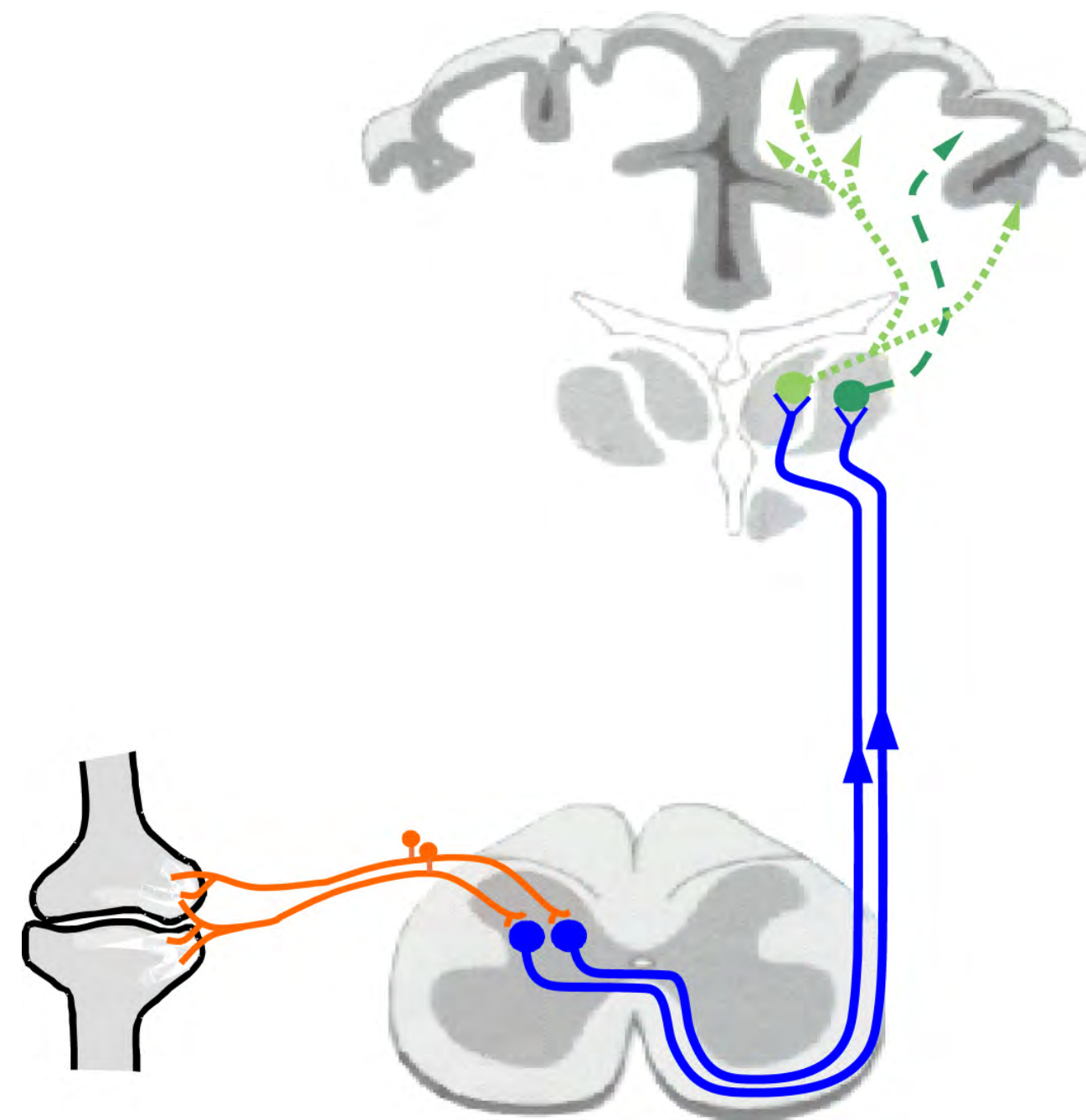


Bottom - up

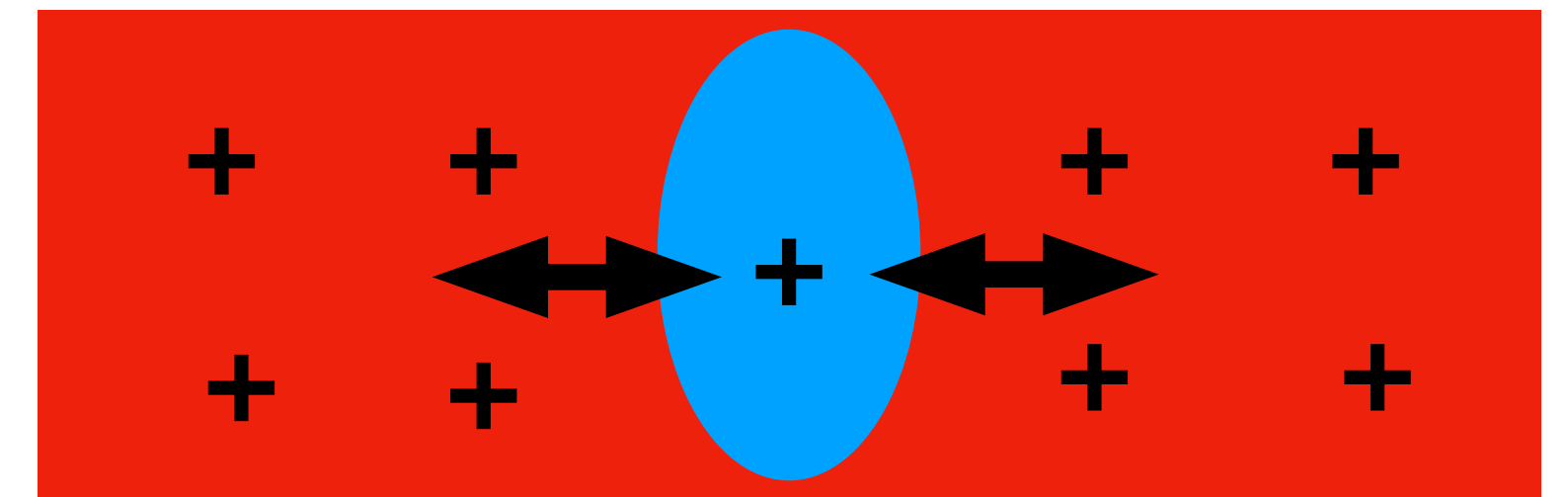


Sensorischer Input

Funktionsprinzipien der Hirnaktivität

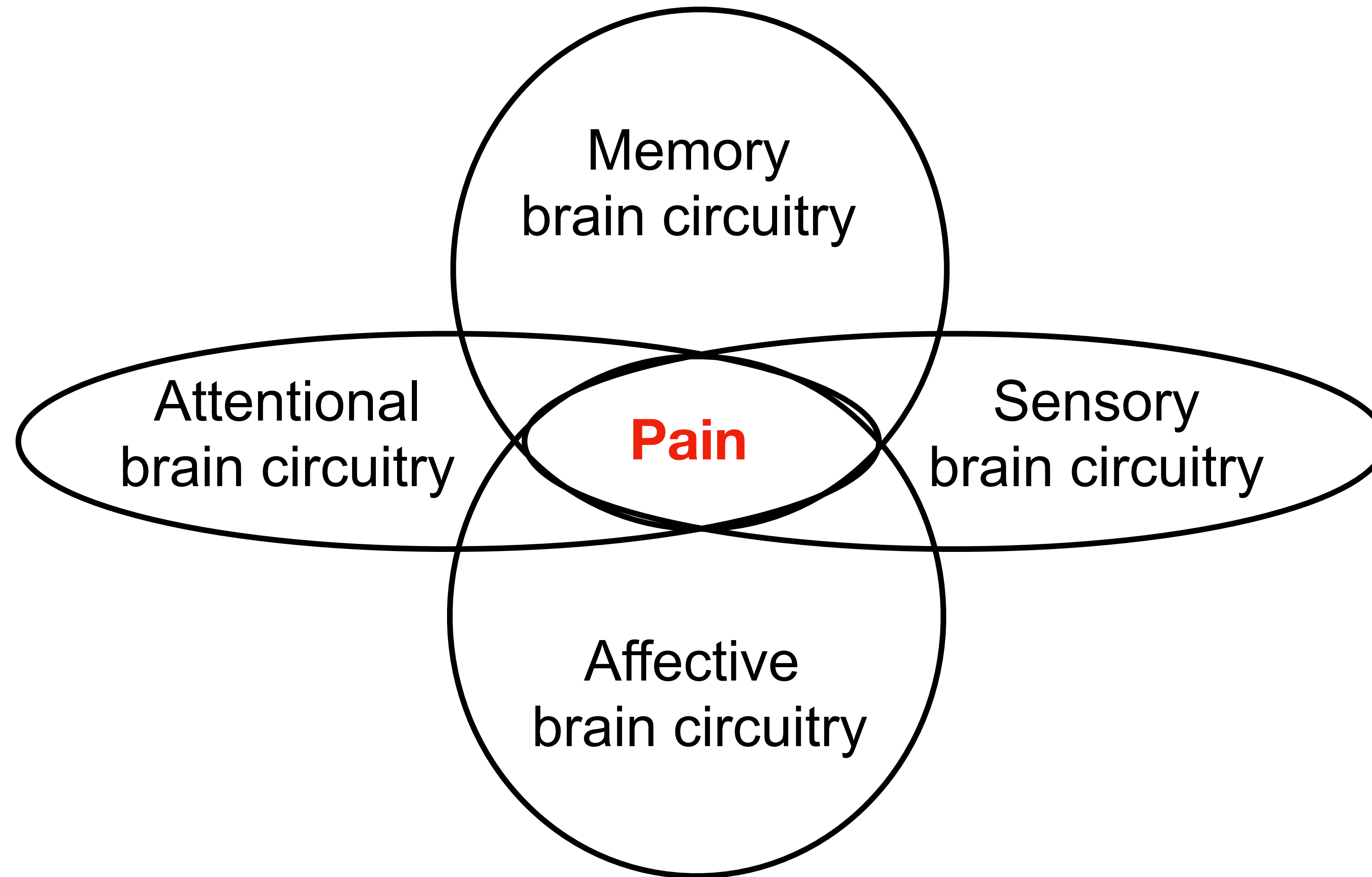


Bottom - up



Sensorischer Input

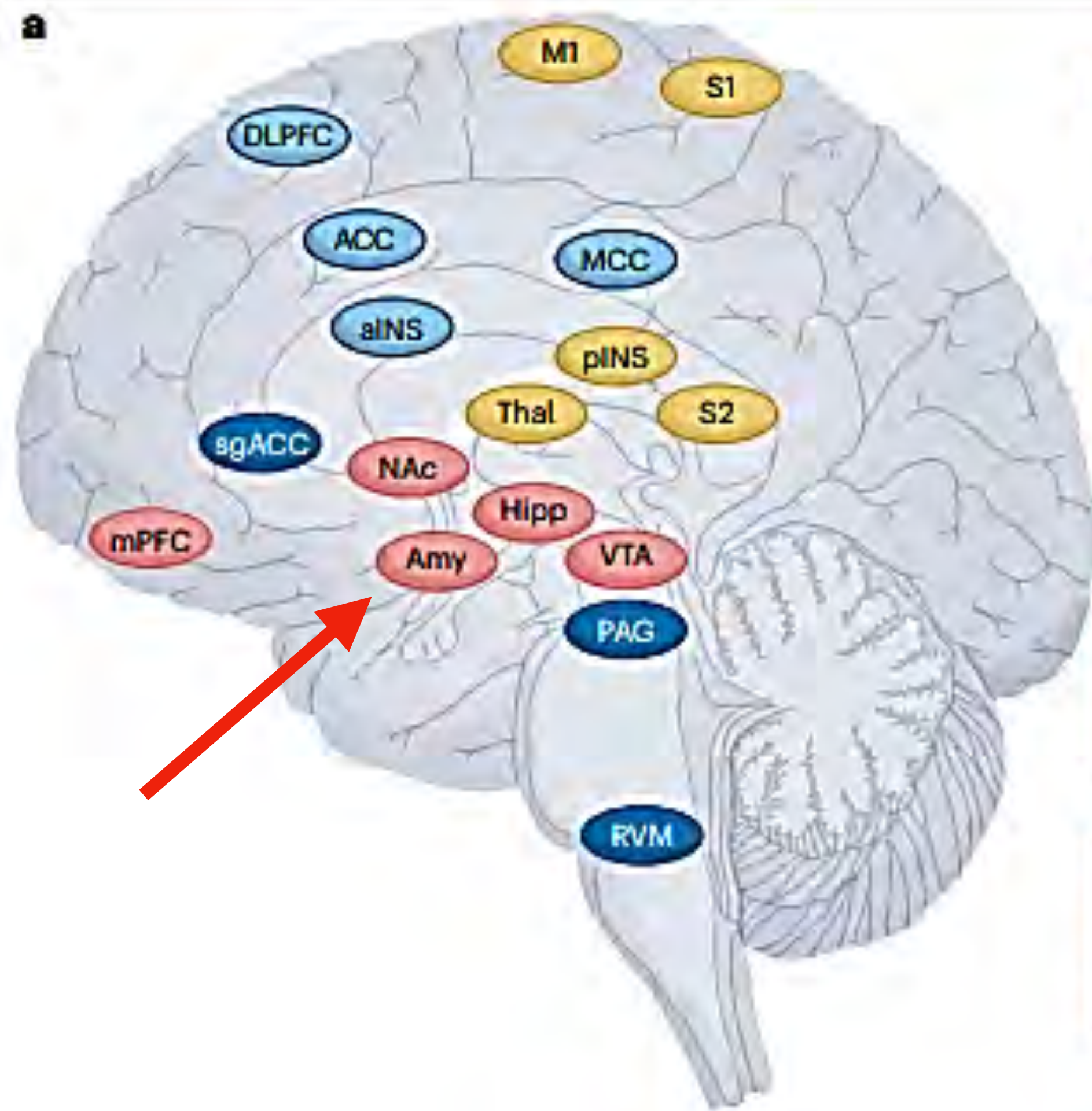
Integration of brain activity for the perception of pain



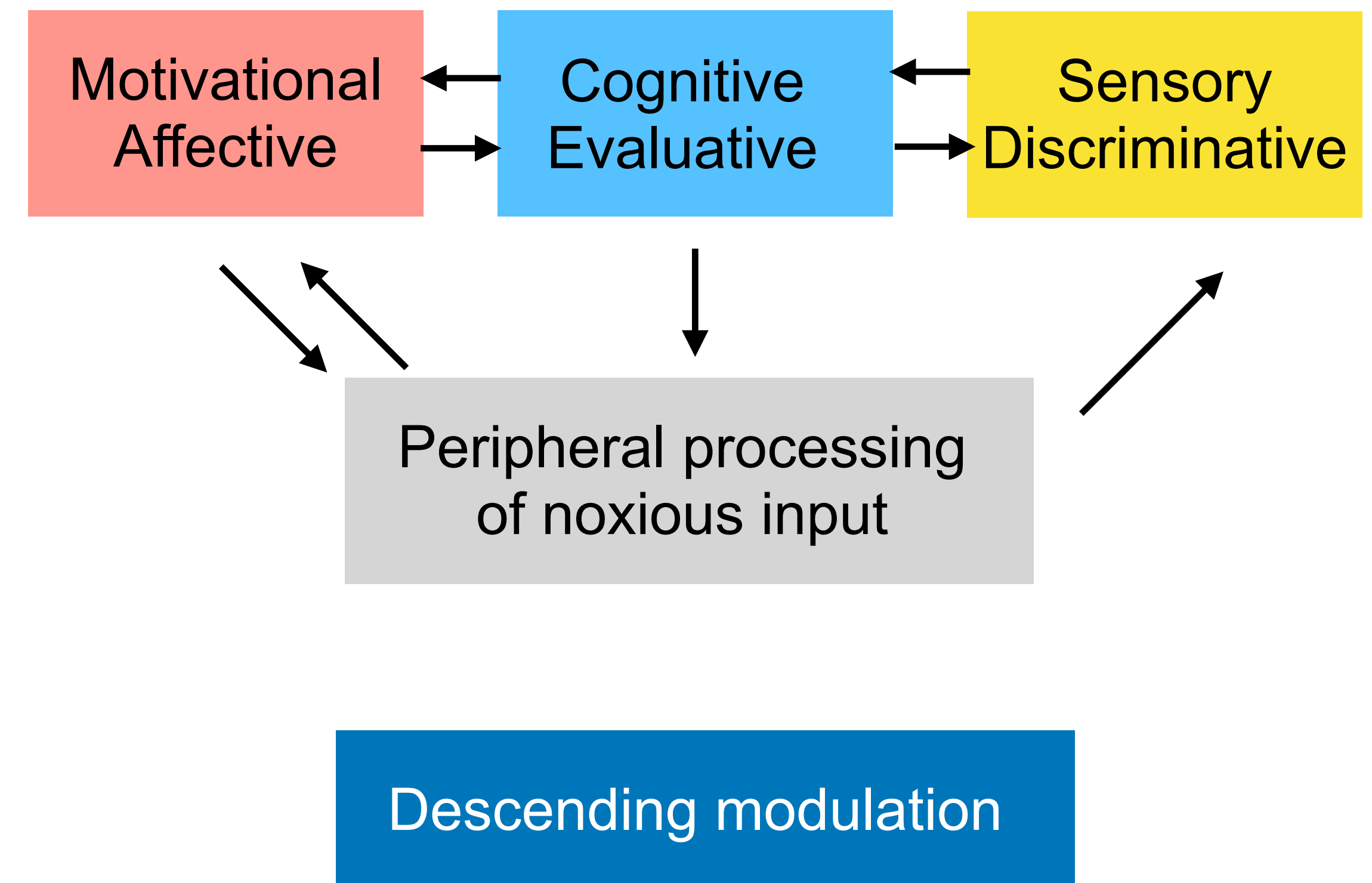
! Key message:

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.

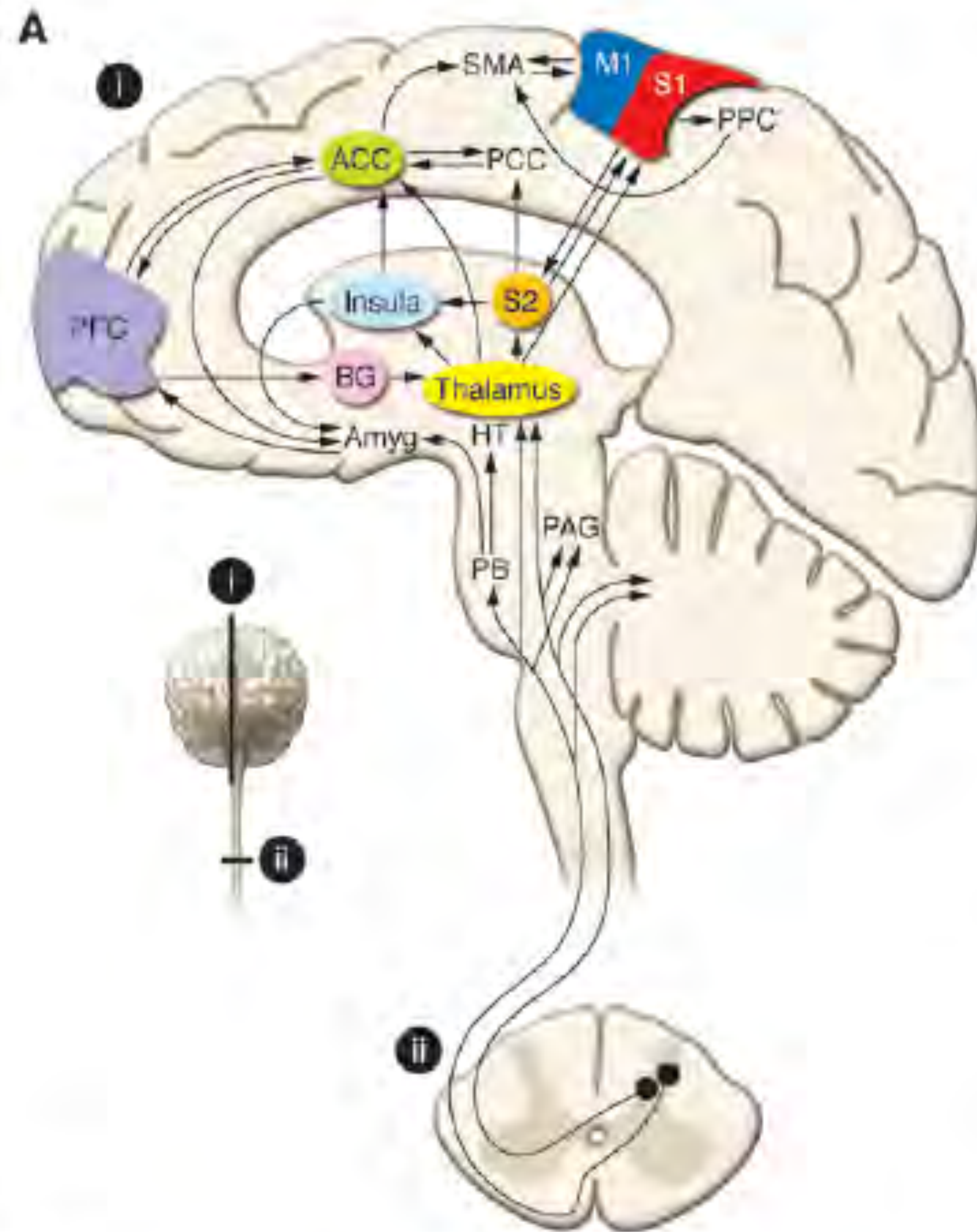
Pain processing in the brain



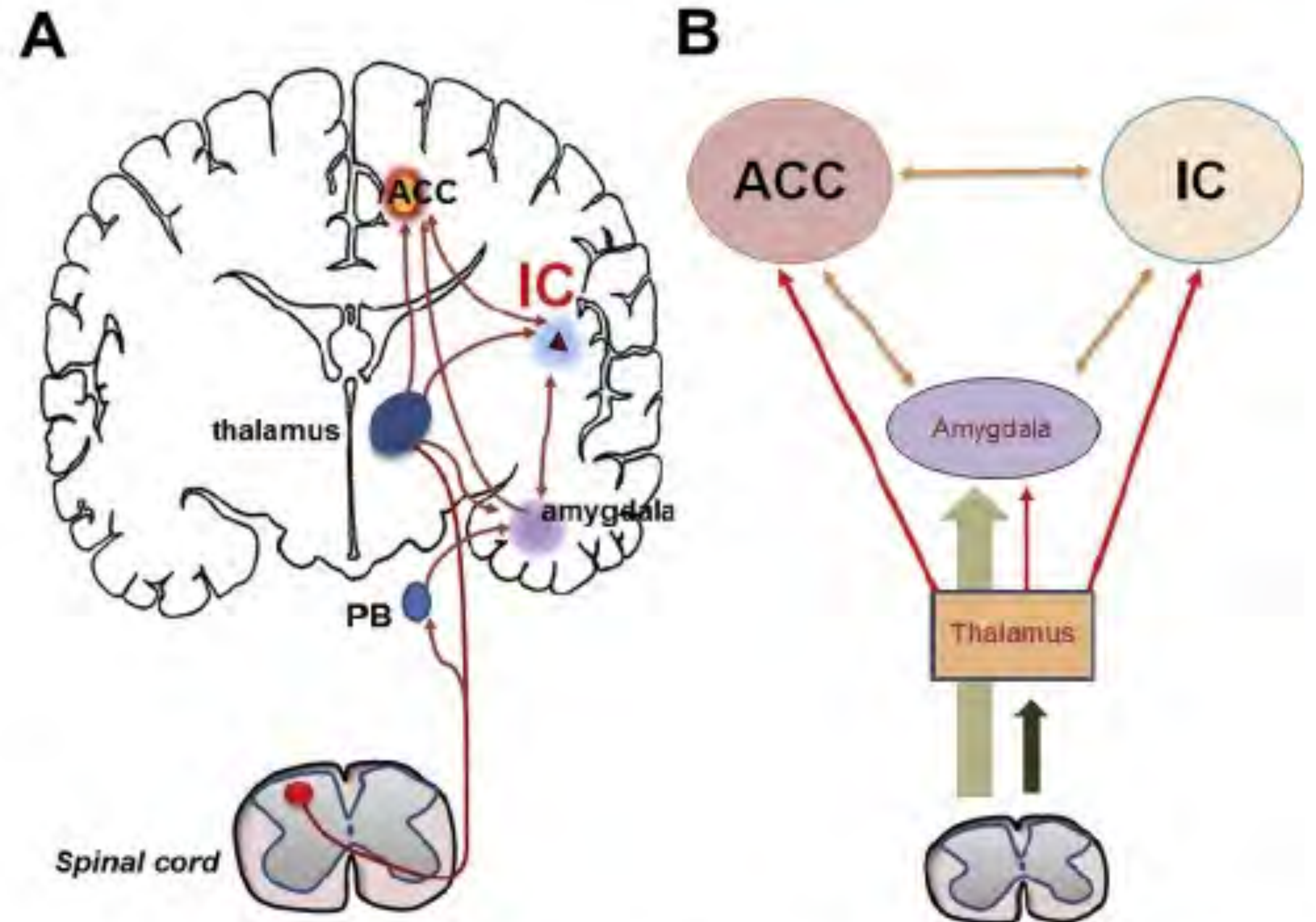
The tripartite model of pain



Zentrale Schmerzverarbeitung und Amygdala

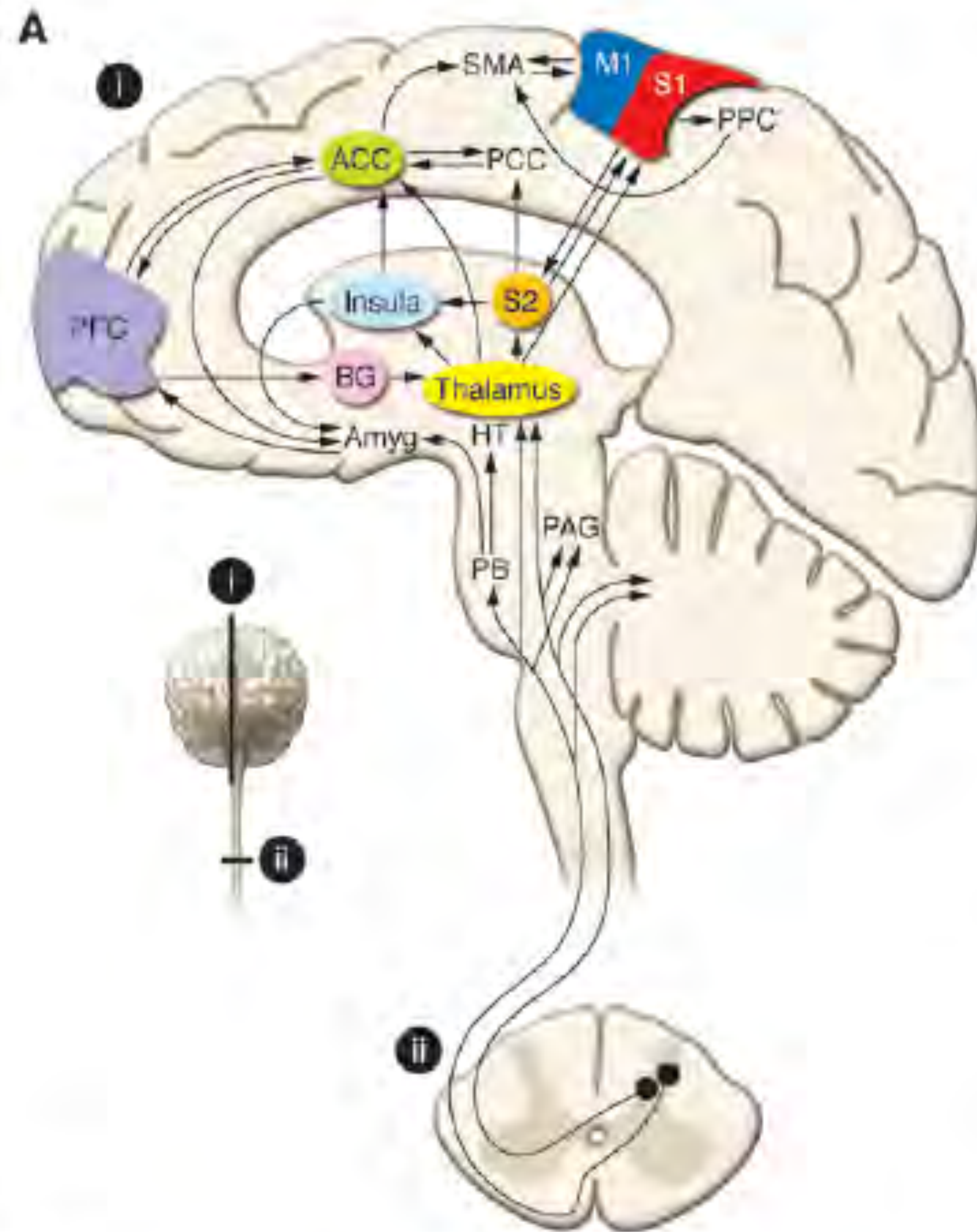


Schweinhart and Bushnell,
J Clin Invest 120, 3788-3797 (2010)

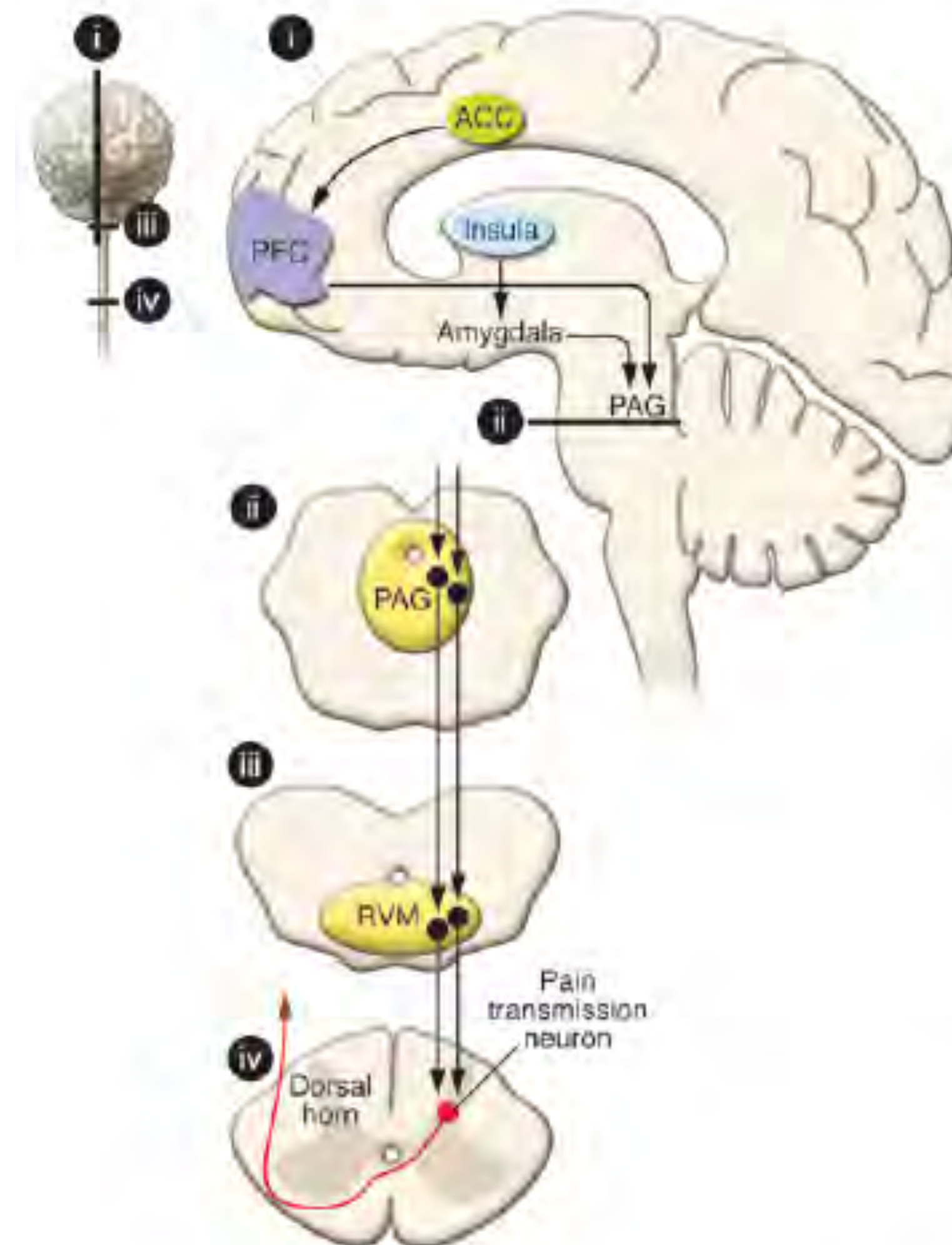


Zhuo, Neuroscience 338, 220-229 (2016)

Nozizeption, Schmerzerzeugung, Schmerzkontrolle

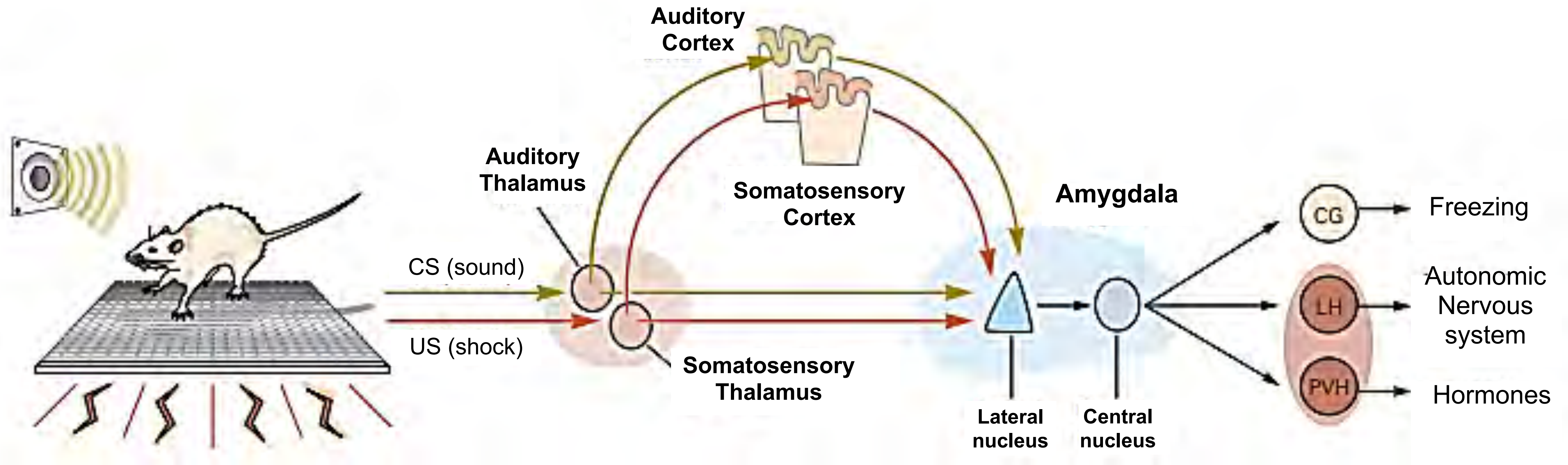


Schweinhart and Bushnell,
J Clin Invest 120, 3788-3797 (2010)



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

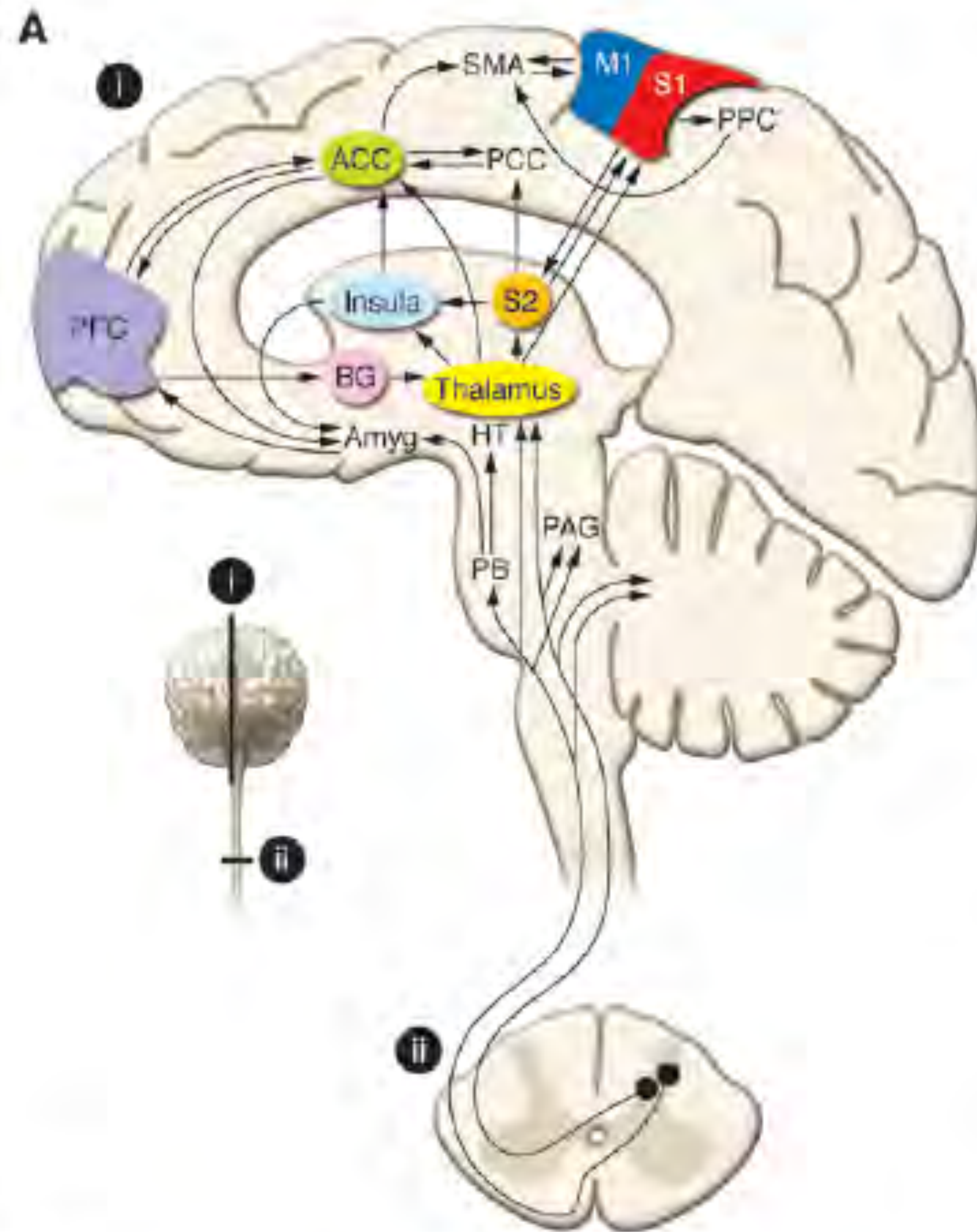
Associative learning of fear in the amygdala



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.

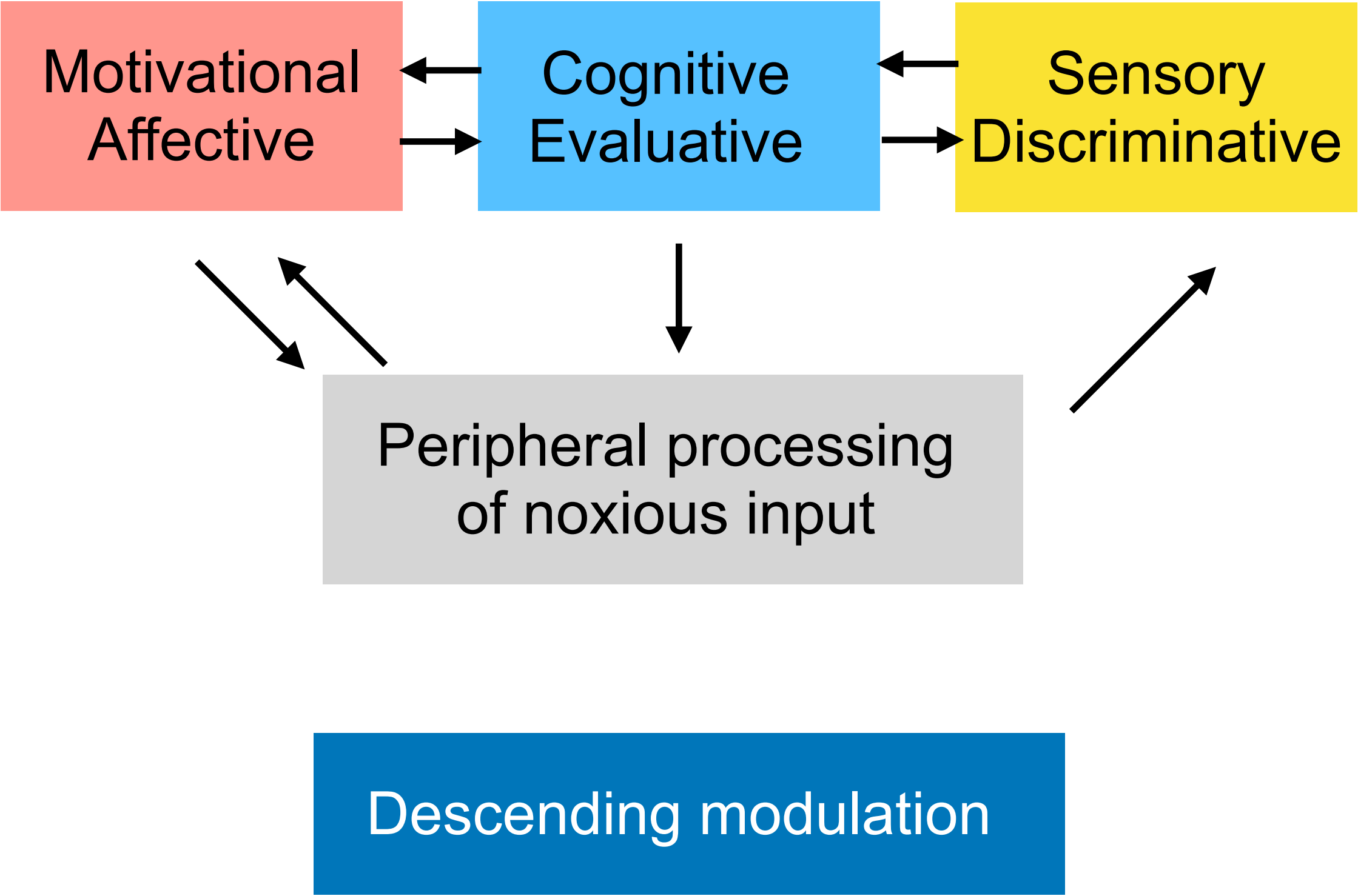
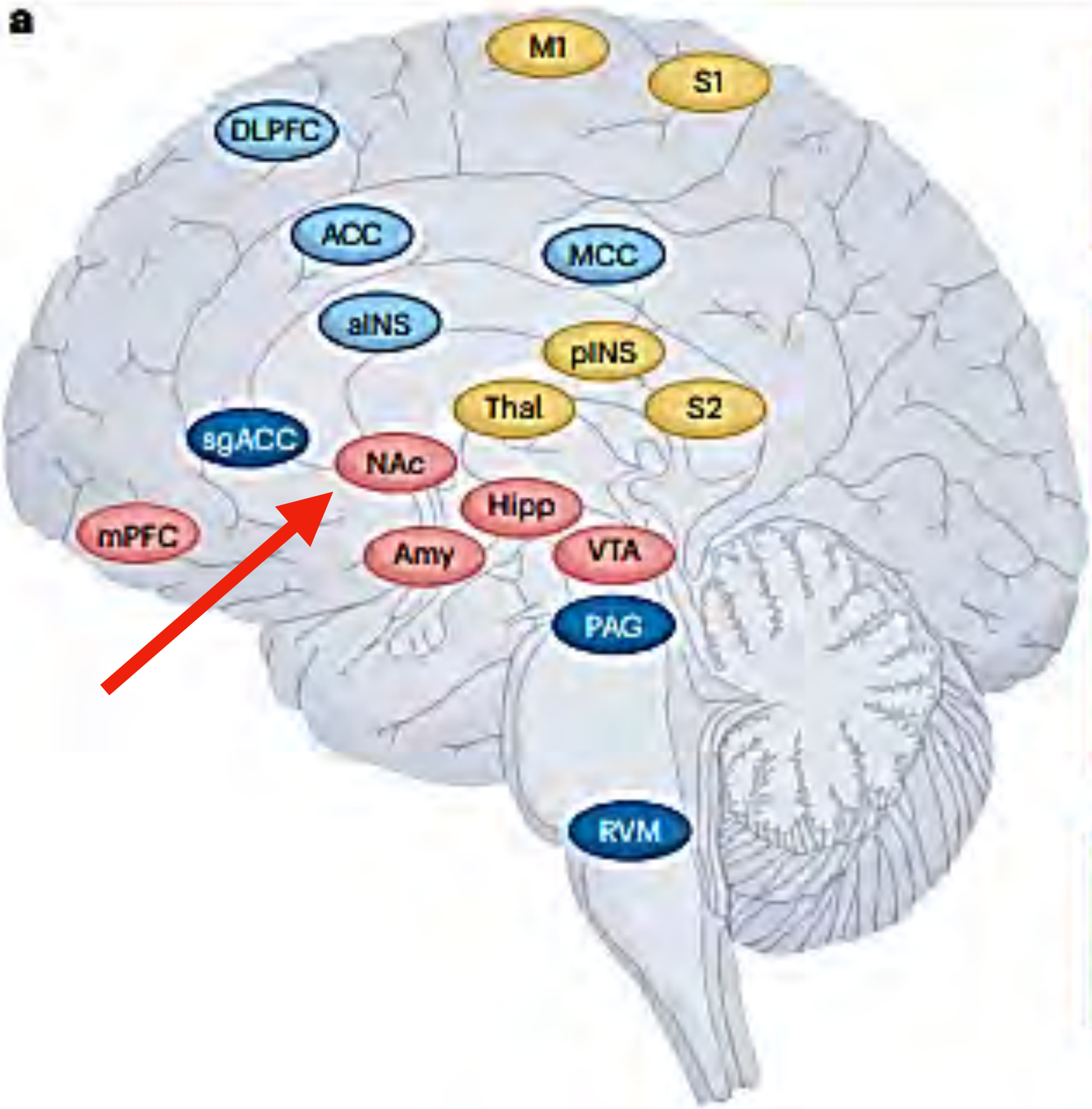
Positive Emotionen können die Amygdala deaktivieren.

! 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

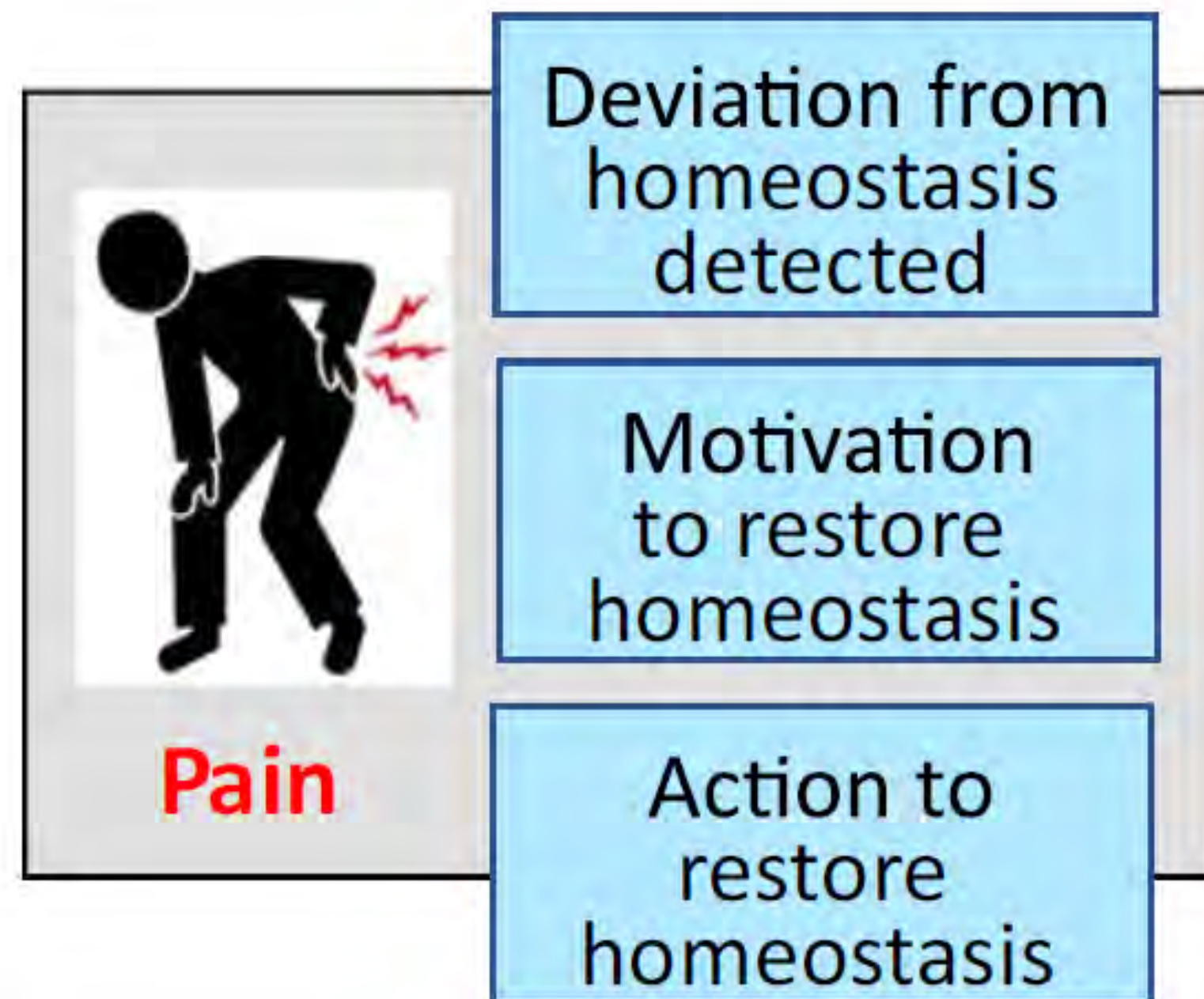
The tripartite model of pain



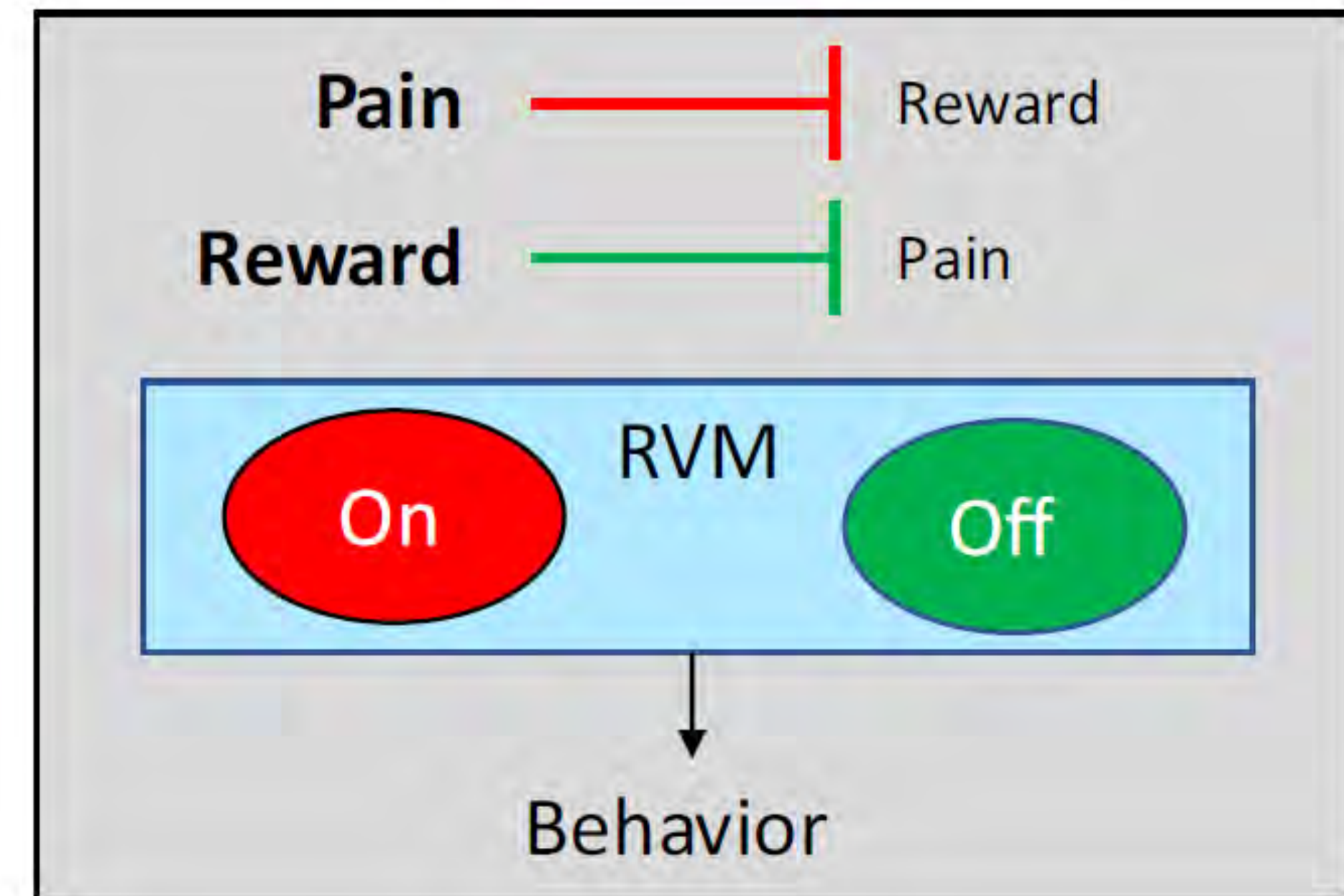
Schmerztheorien

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

Craig



Fields



Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection

Marwan N. Baliki^{1,*} and A. Vania Apkarian^{1,2,3,*}

¹Department of Physiology

²Department of Anesthesia

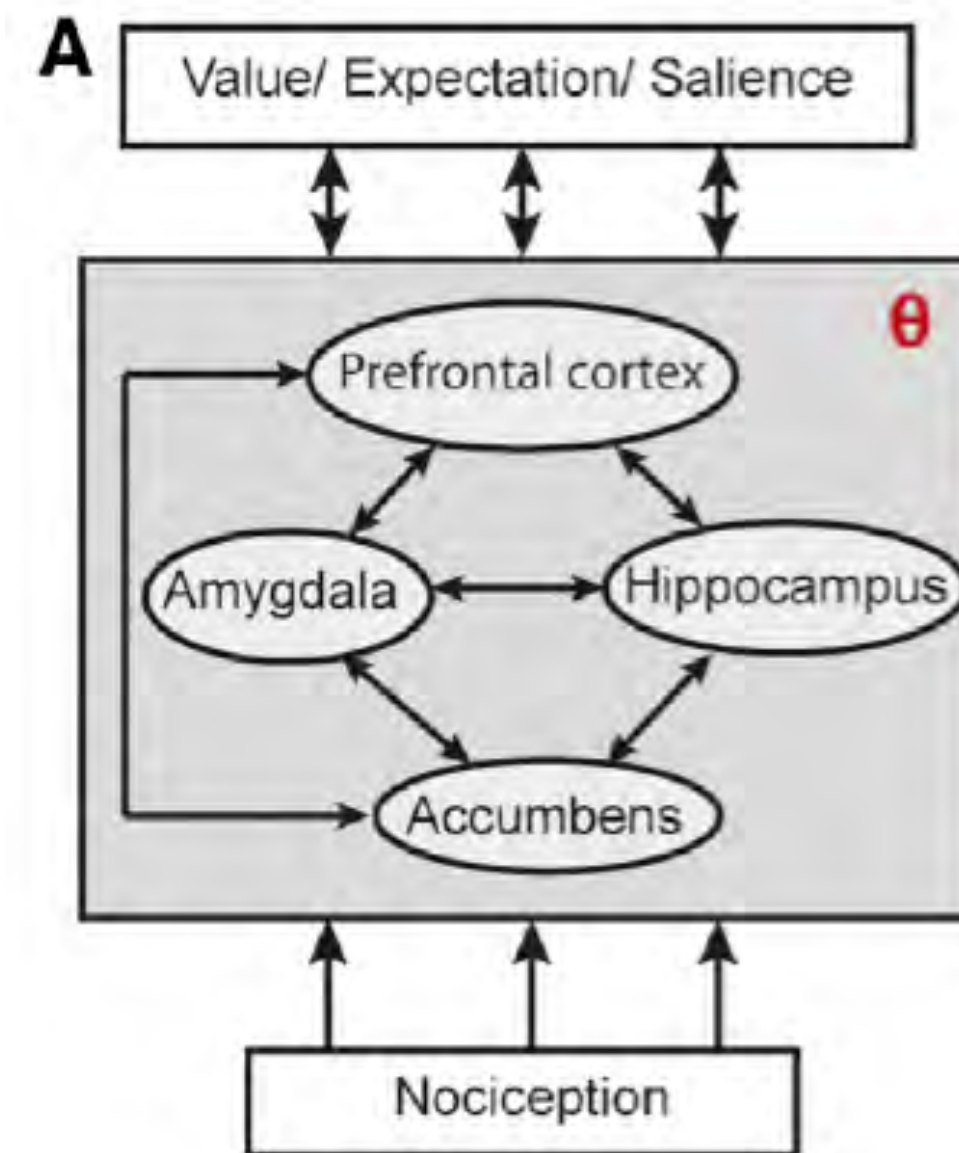
³Department of Physical Medicine and Rehabilitation

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

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

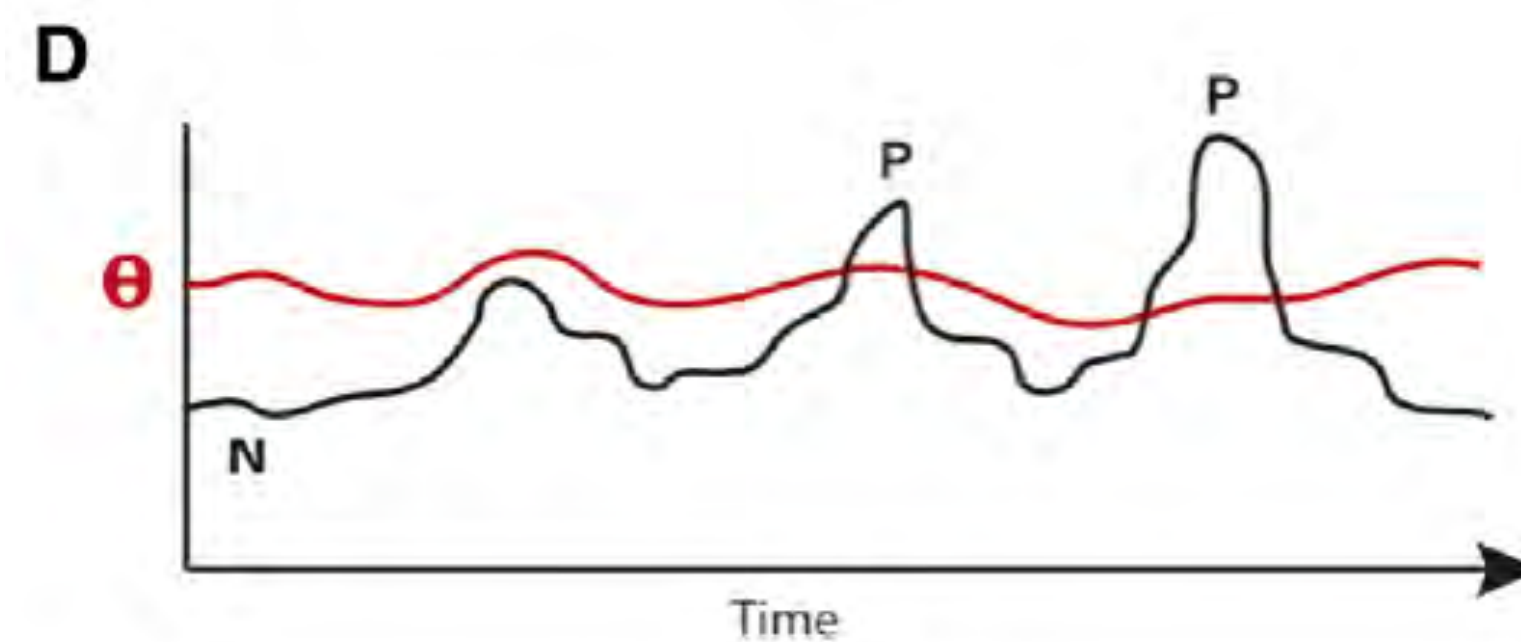
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.005>

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



Wann wird aus Nozizeption Schmerz?

Limbsches System → „Corticolimbic threshold“

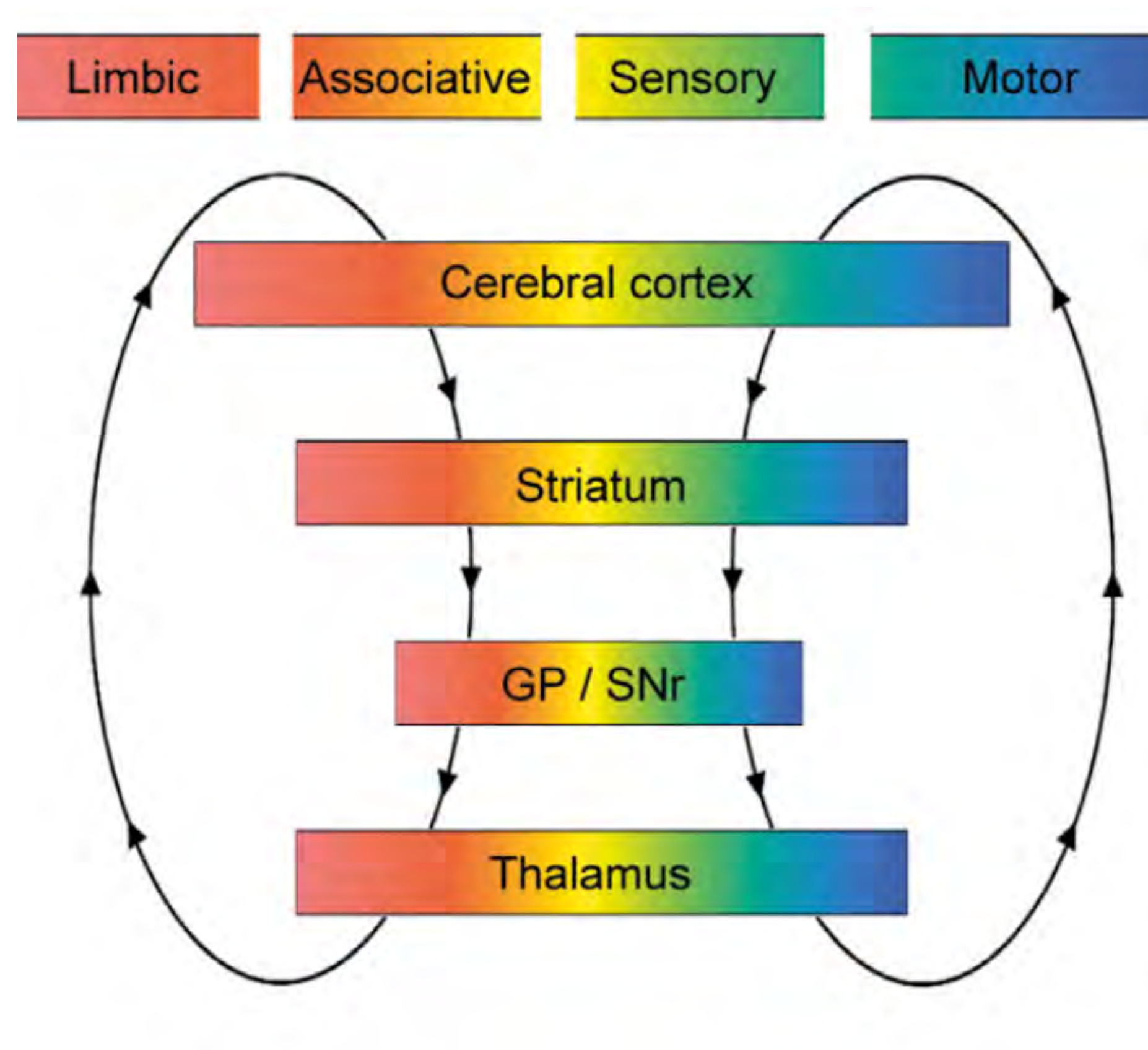


P: Pain

Schwelle

N: Nociception

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.

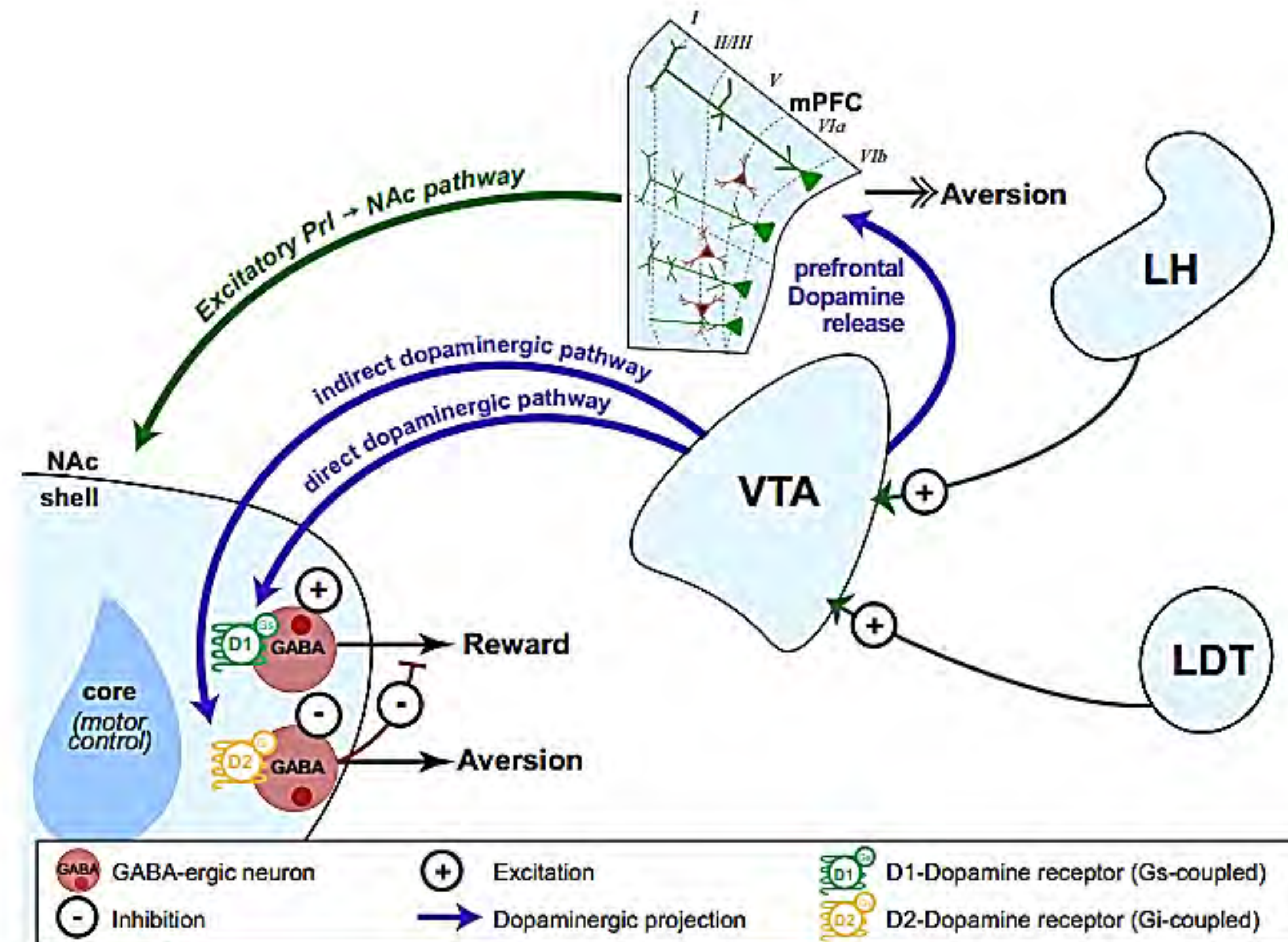
Die Balance zwischen Reward und Aversion ist hierbei entscheidend

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

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

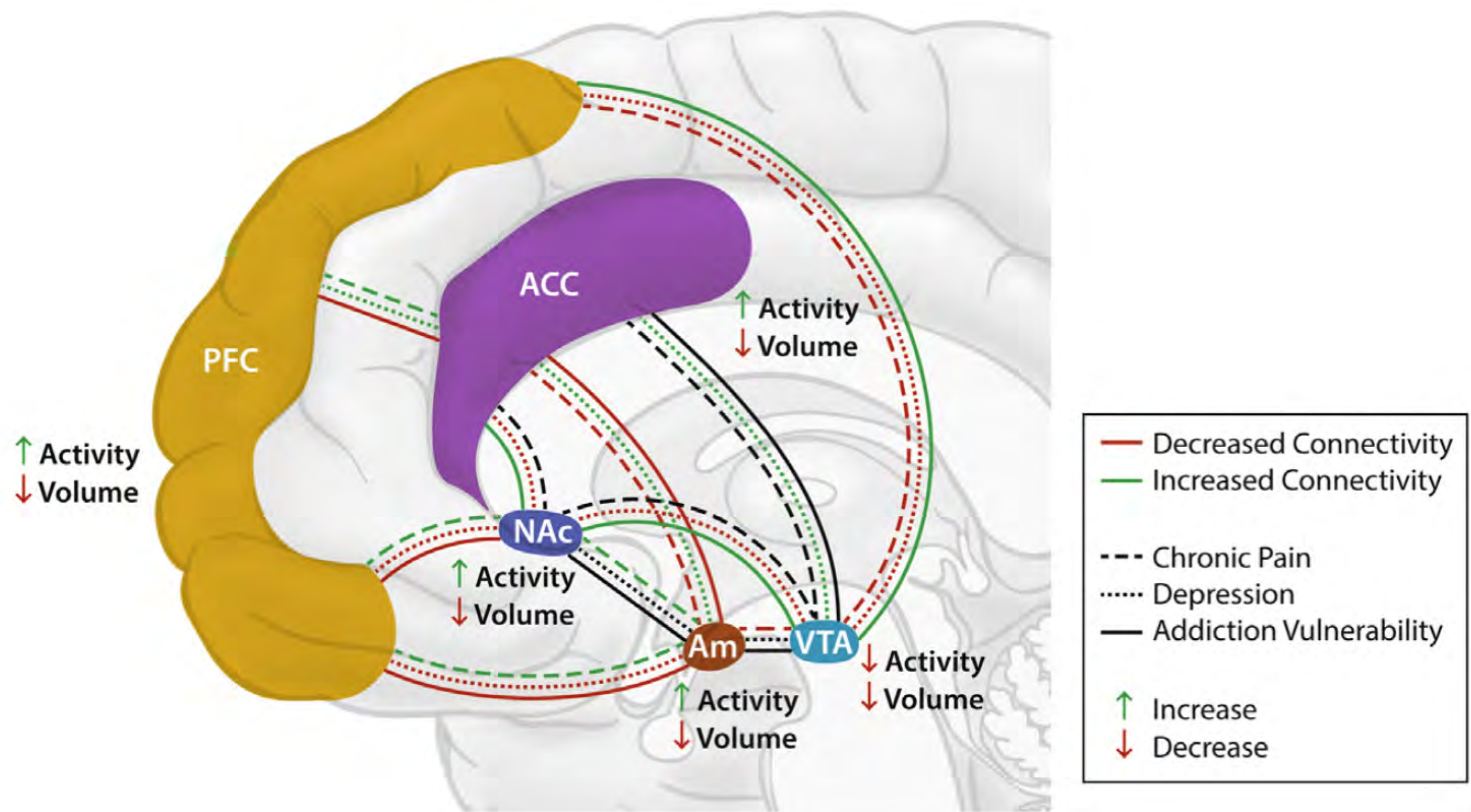
Schmerzerzeugung im Gehirn: Neuronale Steuerung des Übergangs von Nozizeption zu Schmerz

NAc:
Nucleus
accumbens



VTA:
Area tegmentalis
Ventralis

The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities



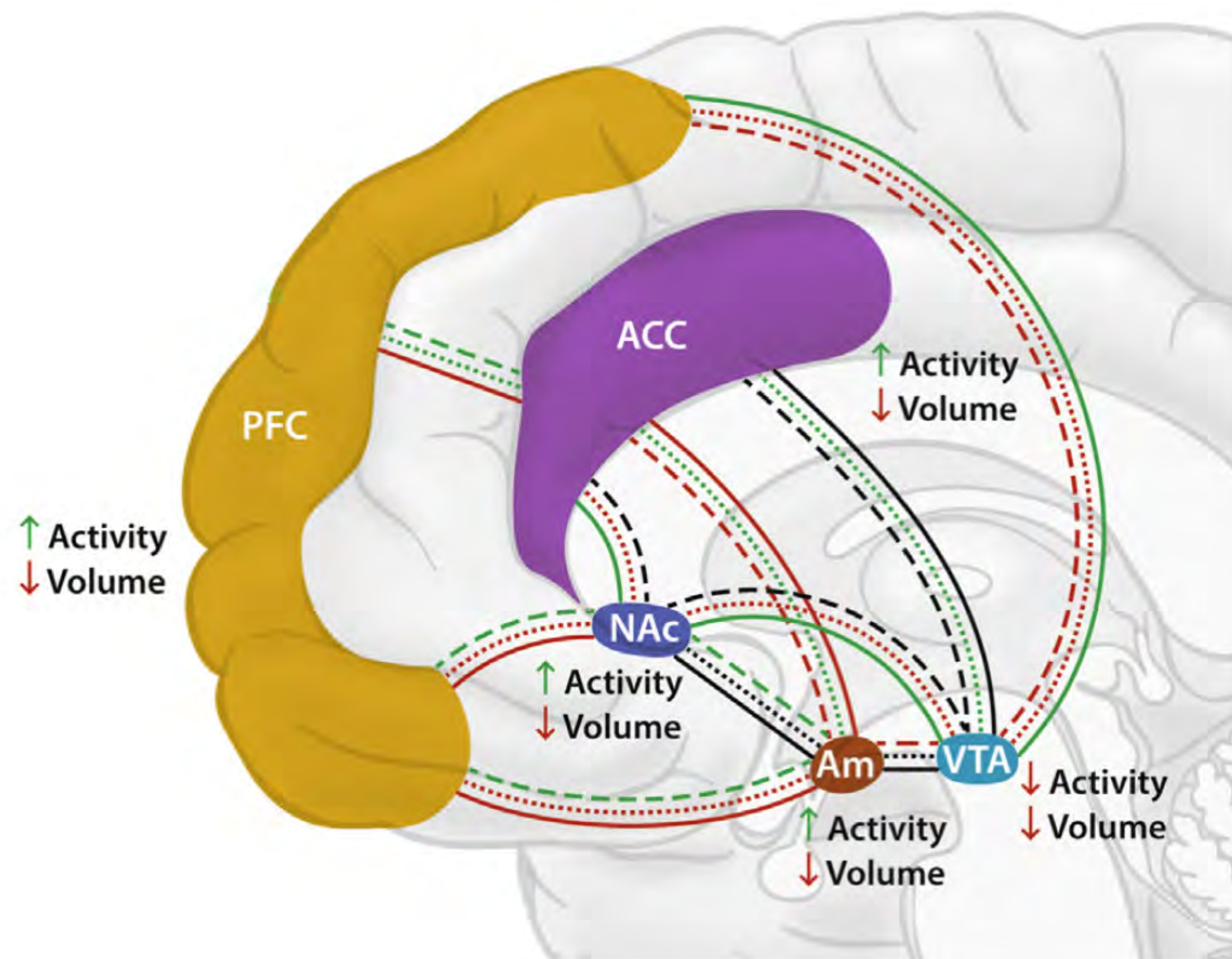
The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities

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

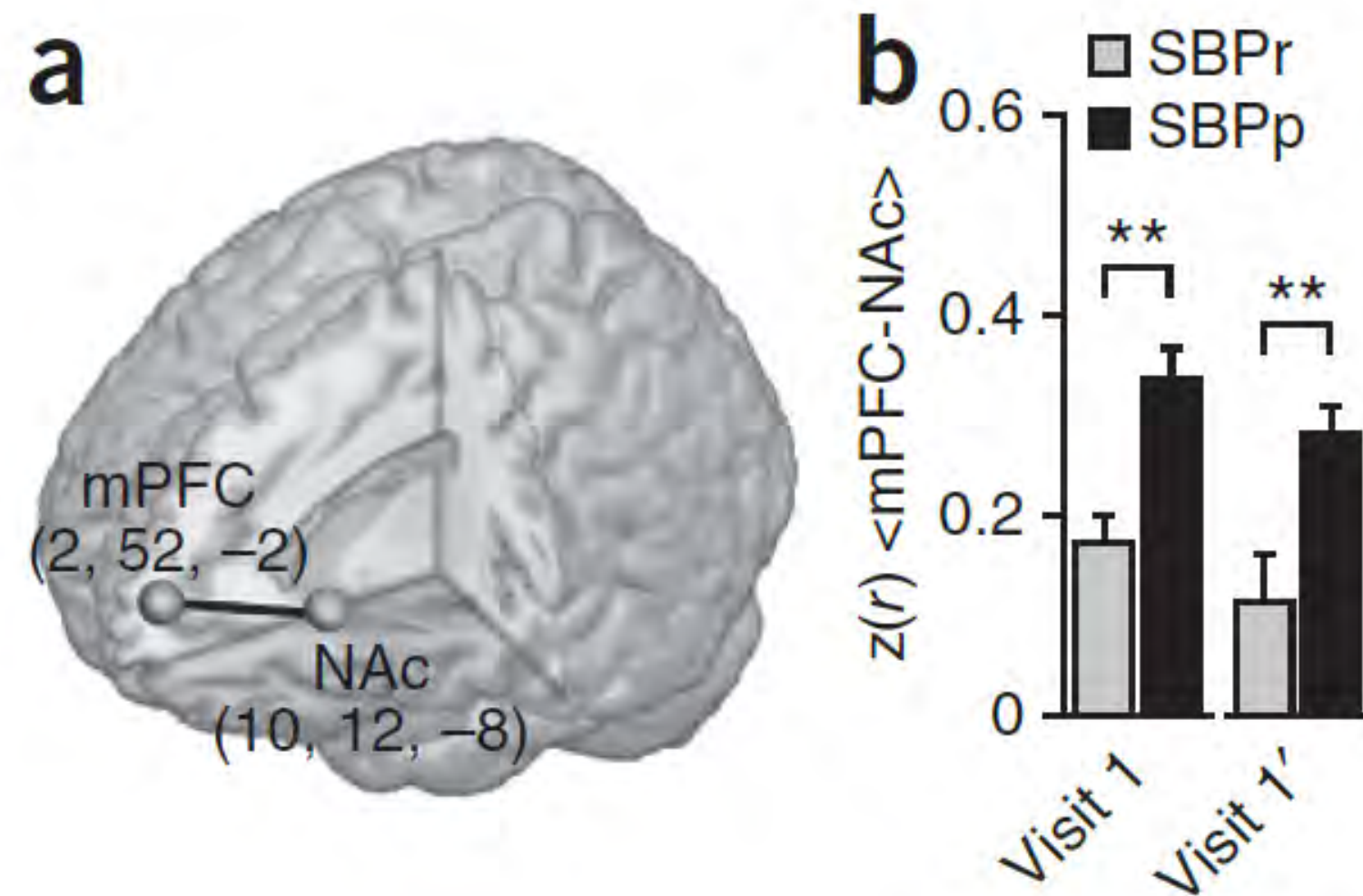
- des Nucleus accumbens (NAc)
- des präfrontalen Kortex (PFC)
- des Gyrus cinguli anterior (ACC)
- der Amygdala

kann der Schmerz moduliert werden

Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain

Marwan N Baliki¹, Bogdan Petre¹, Souraya Torbey¹,
Kristina M Herrmann¹, Lejian Huang¹, Thomas J Schnitzer²,
Howard L Fields³ & A Vania Apkarian^{1,4}

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



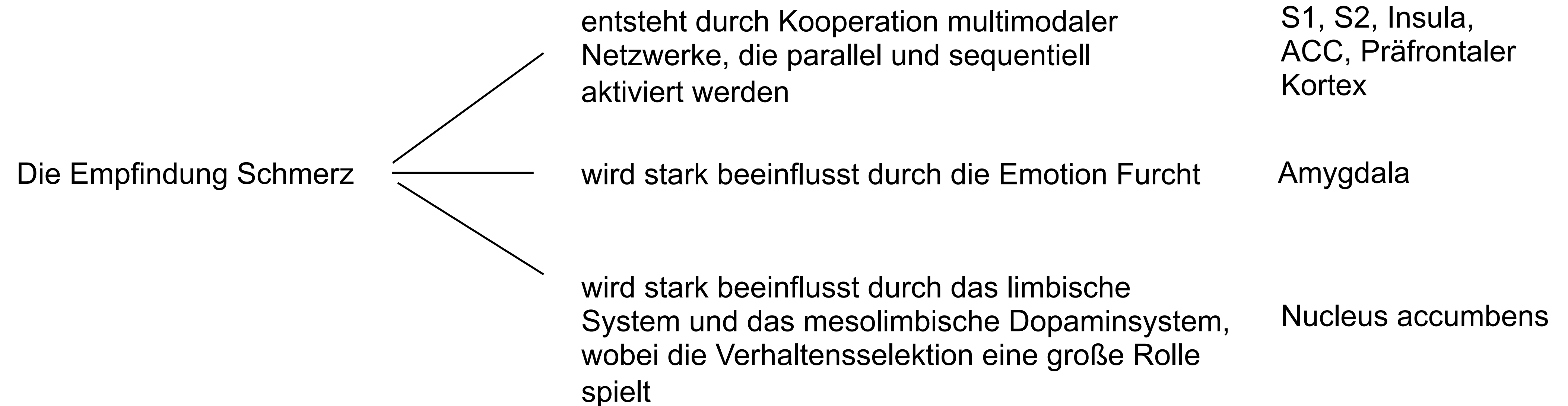
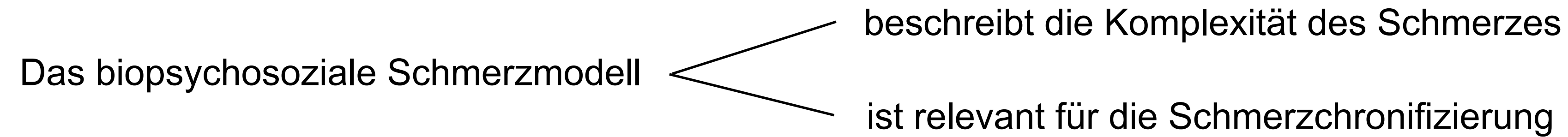
SBPr: Patienten, bei denen sich die Rückenschmerzen innerhalb eines Jahres zurückbilden

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



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!