



Konzepte zu Schmerzgedächtnis und Chronifizierung

Martin Schmelz

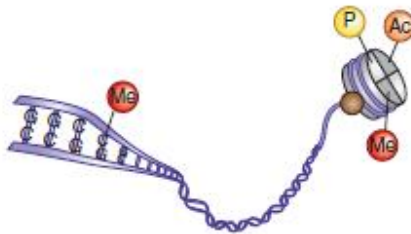
Experimentelle Schmerzforschung Mannheim,
Universität Heidelberg

Trauma(ta)

Adverse event(s) affect

Epigenetik

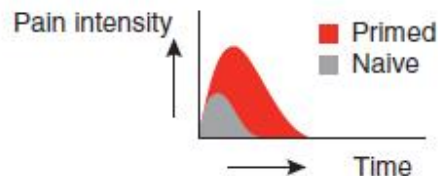
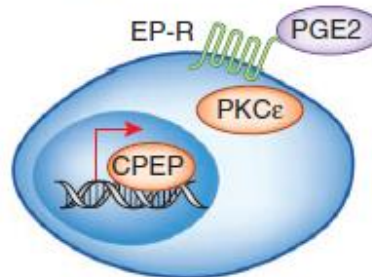
Example:
Depression
- Persistent alterations in histone methylation at the *BDNF* promoter



Long-term molecular memory:
risk factor for recurring
depression or other conditions
like chronic pain?

Zellbiologie

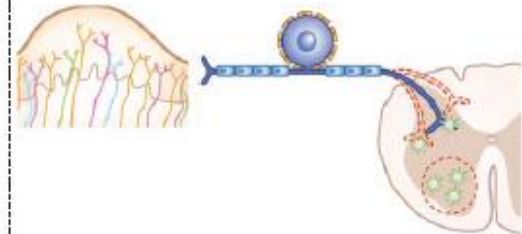
Example:
Repeated challenge with
inflammatory mediator
- Changes to cellular processes



Primed state, leading to increased
and longer lasting pain in
animal models

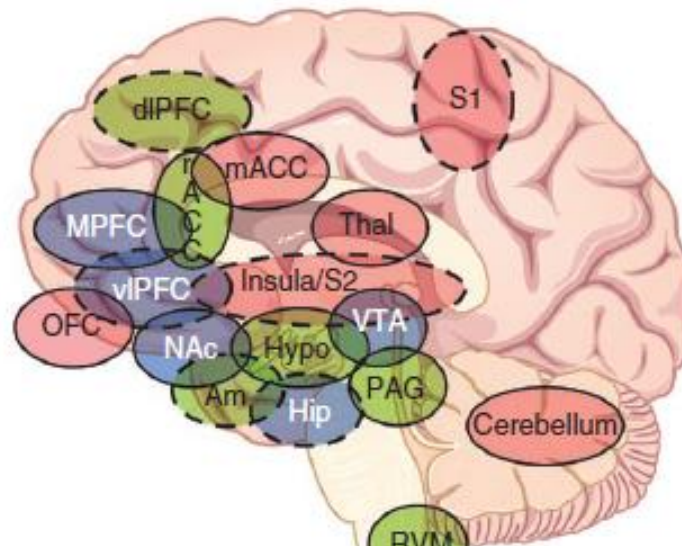
Systembiologie

Example:
Neonatal skin incision
- Altered innervation of skin and
spinal cord; altered glial responses



Zellbiologie
Epigenetik

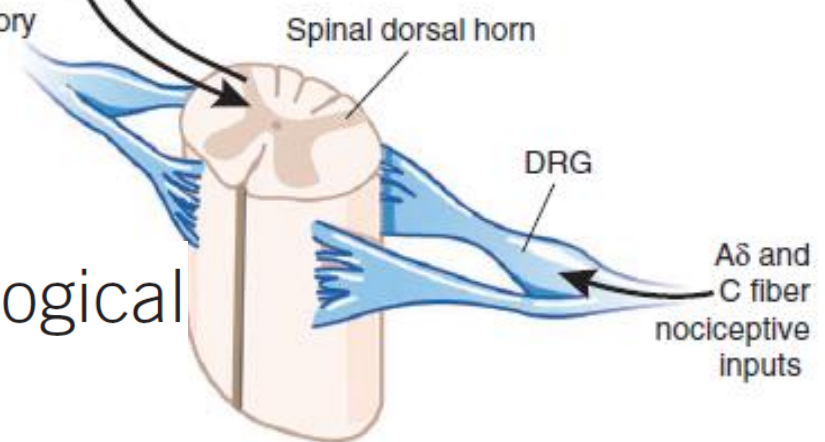
Altered pain sensitivity in adulthood



Networks with potential to affect risk for chronic pain

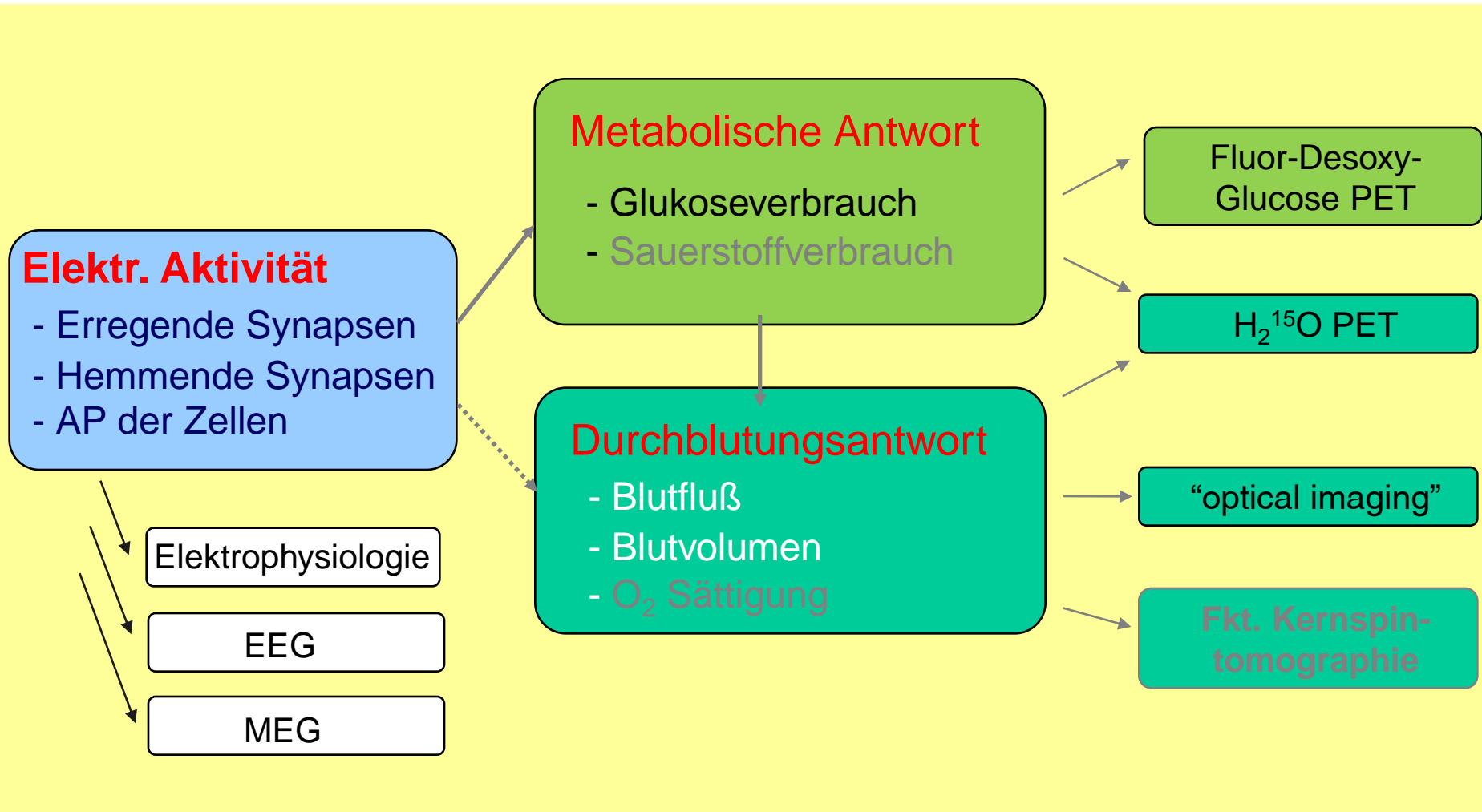
- Reward network „Belohnungsnetzwerk“
- DPMS „absteigende Hemmung“
- Areas also relevant to pain percept but that might not affect risk

Descending inhibitory and facilitatory influences

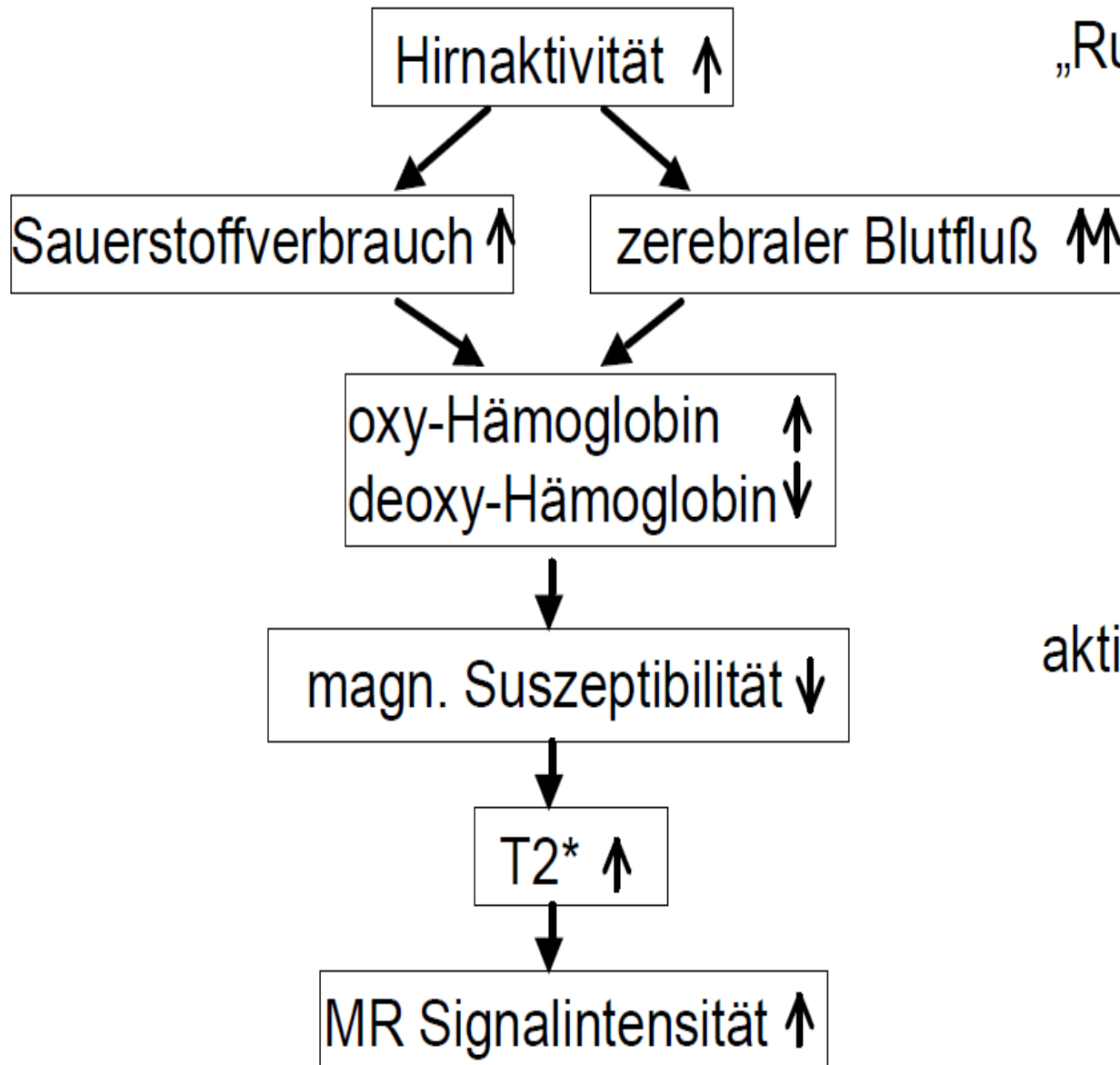


Pain vulnerability: a neurobiological perspective

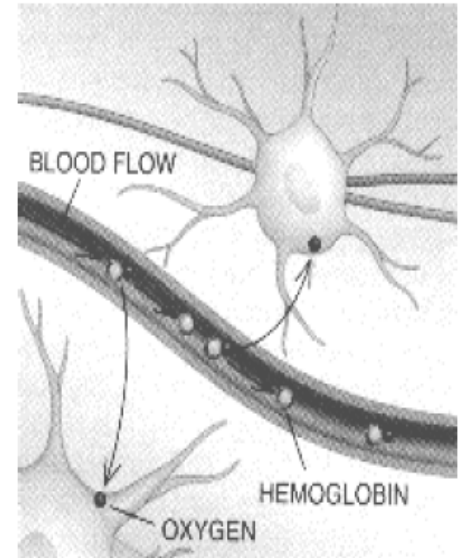
Physiologische Korrelate neuronaler Aktivität



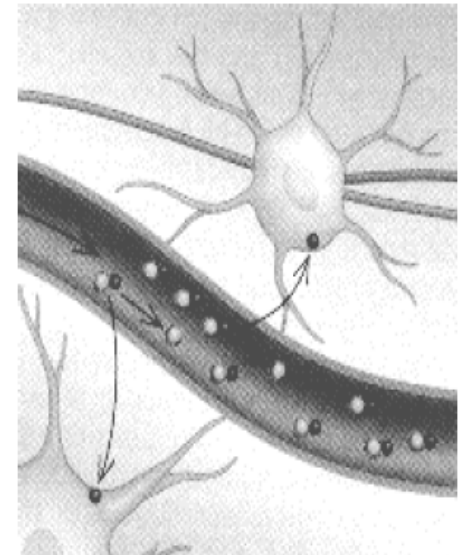
BOLD-fMRT als indirekte Messung neuronaler Aktivität



„Ruhe“



aktiviert



BOLD – fMRI Bildgebung

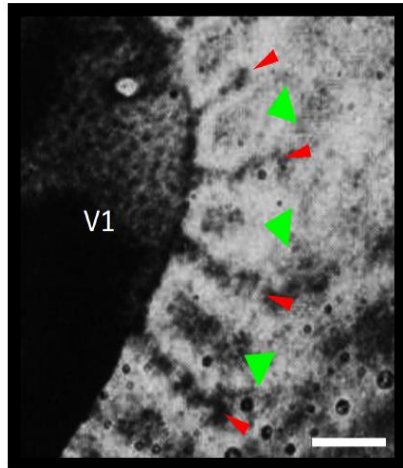
- Nicht invasiv
- in-vivo am Menschen
- Korrelationen zu natürlichen Reizen und Empfindungen
- gute Wiederholbarkeit bei „schnellen“ Reizen (optisch, akustisch)
- Relative Blutflussänderung
- Indirekte Beziehung zu neuronaler Aktivität
- Fragliche Unterscheidung von exzitatorischer vs. inhibitorischer Aktivität

Interdigitated Color- and Disparity-Selective Columns within Human Visual Cortical Areas V2 and V3

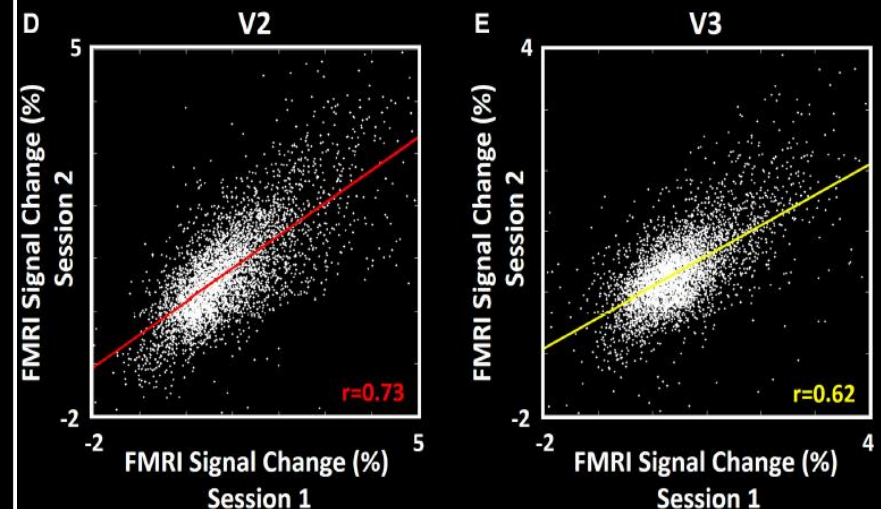
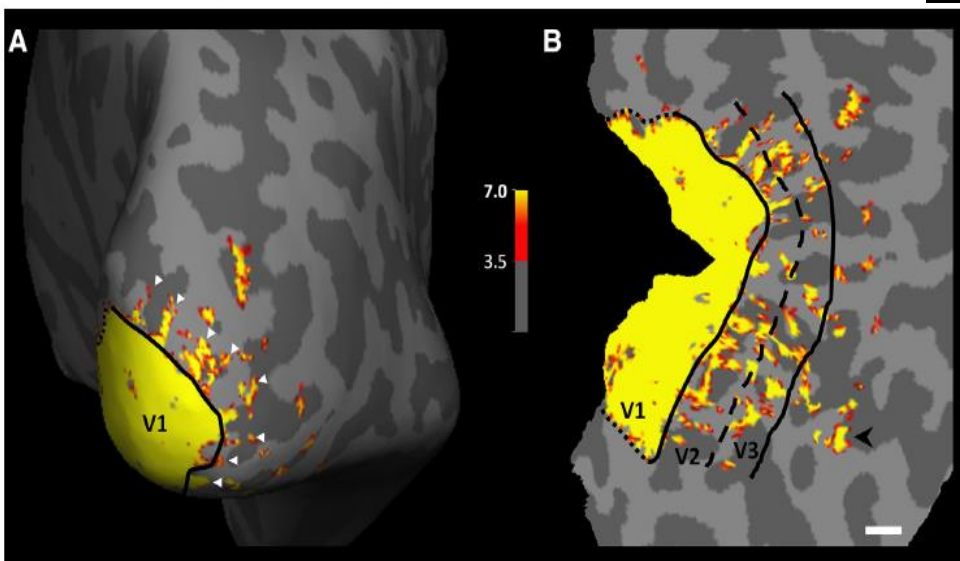
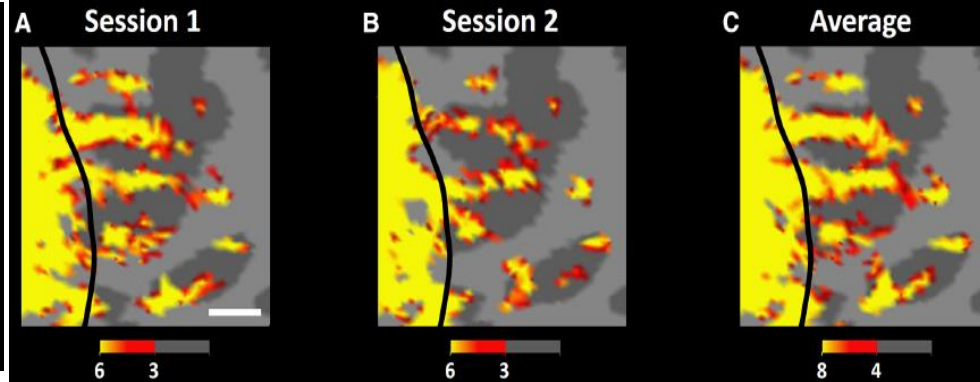
The Journal of Neuroscience, February 10, 2016 • 36(6):1841–1857 • 1841

Shahin Nasr,^{1,2} Jonathan R. Polimeni,^{1,2} and Roger B.H. Tootell^{1,2}

¹Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Charlestown, Massachusetts 02129, and ²Department of Radiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02114



Histologie und fMRI von abwechselnden Farb- und Binokular-Säulen im visuellen Kortex von Primaten und Mensch

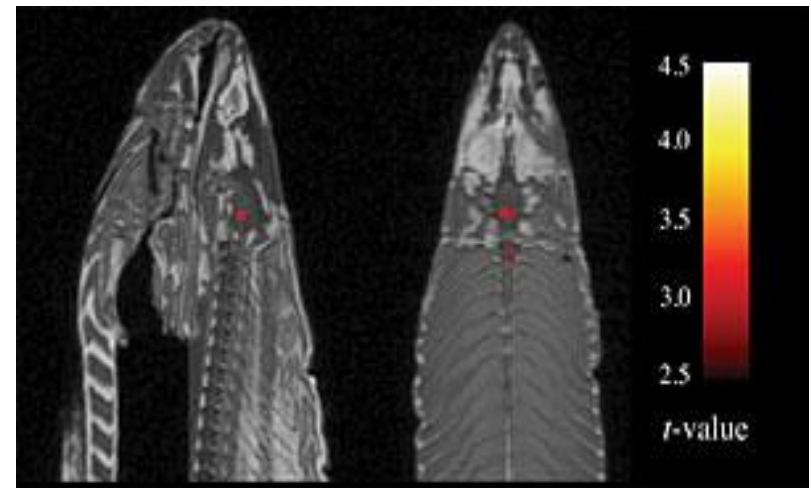
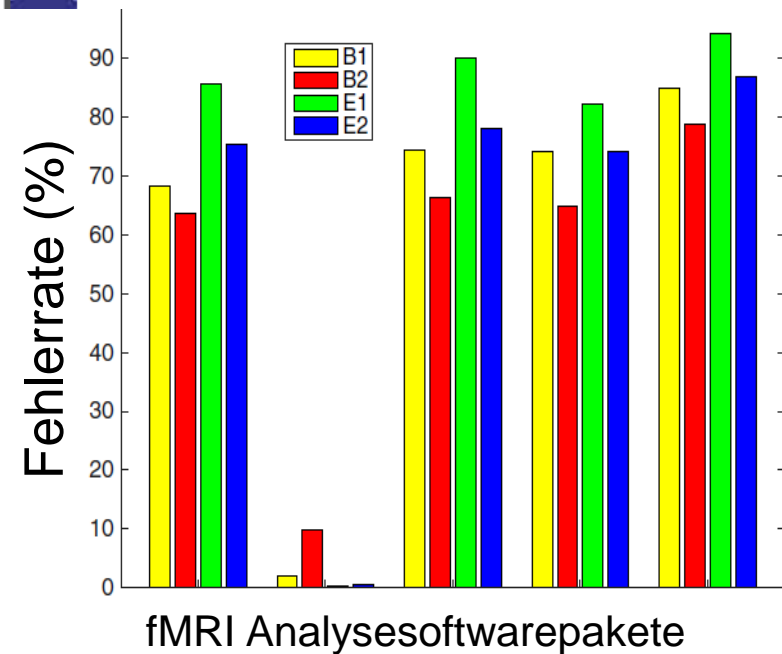


Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates

Anders Eklund^{a,b,c,1}, Thomas E. Nichols^{d,e}, and Hans Knutsson^{a,c}

^aDivision of Medical Informatics, Department of Biomedical Engineering, Linköping University, S-581 85 Linköping, Sweden; ^bDivision of Statistics and Machine Learning, Department of Computer and Information Science, Linköping University, S-581 83 Linköping, Sweden; ^cCenter for Medical Image Science and Visualization, Linköping University, S-581 83 Linköping, Sweden; ^dDepartment of Statistics, University of Warwick, Coventry CV4 7AL, United Kingdom; and ^eWMG, University of Warwick, Coventry CV4 7AL, United Kingdom

Edited by Emery N. Brown, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, and approved May 17, 2016 (received for review February 12, 2016)



Cluster von positiven fMRI Voxeln eines toten Lachs nach Präsentation von Bildern unterschiedlicher emotionaler Valenz; Bennett, Baird, Miller, Wolford, 2009



Neural correlates of interspecies perspective taking in the post-mortem Atlantic Salmon: An argument for multiple comparisons correction

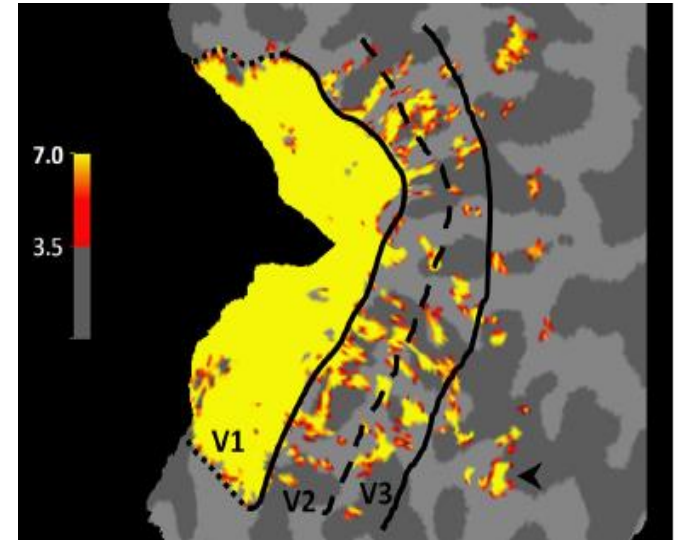
Craig M. Bennett¹, Abigail A. Baird², Michael B. Miller¹, and George L. Wolford³

¹ Psychology Department, University of California Santa Barbara, Santa Barbara, CA; ² Department of Psychology, Vassar College, Poughkeepsie, NY;

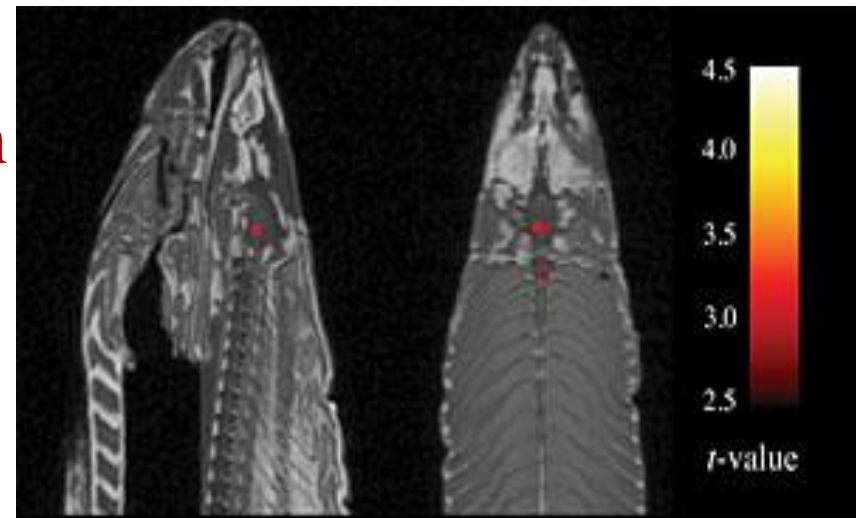
³ Department of Psychological & Brain Sciences, Dartmouth College, Hanover, NH

fMRI und Schmerz

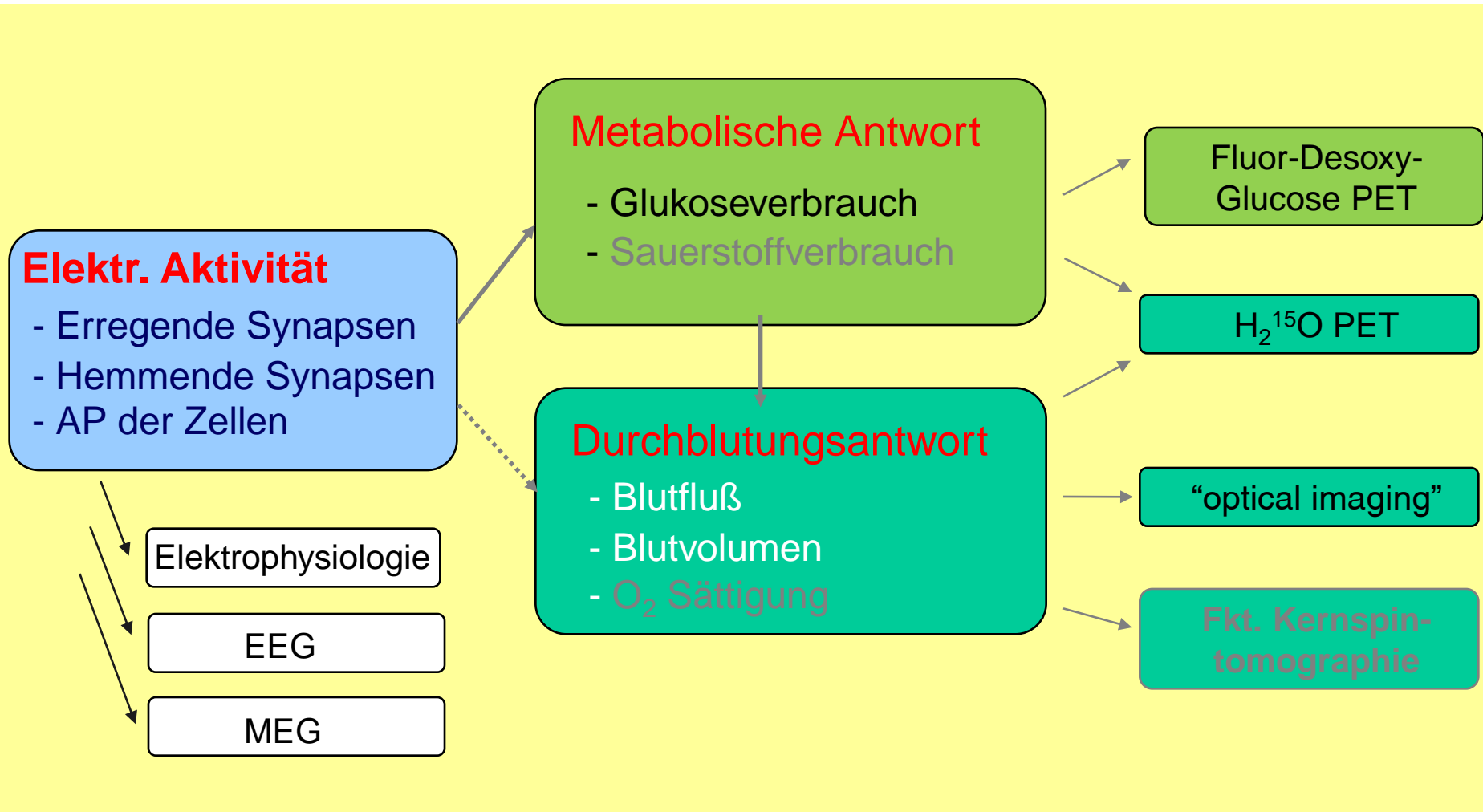
- ✓ Kurze induzierte experimentelle Schmerzreize
 - ✓ Synchronizität von Aktivität „Connectivity“
- aber..

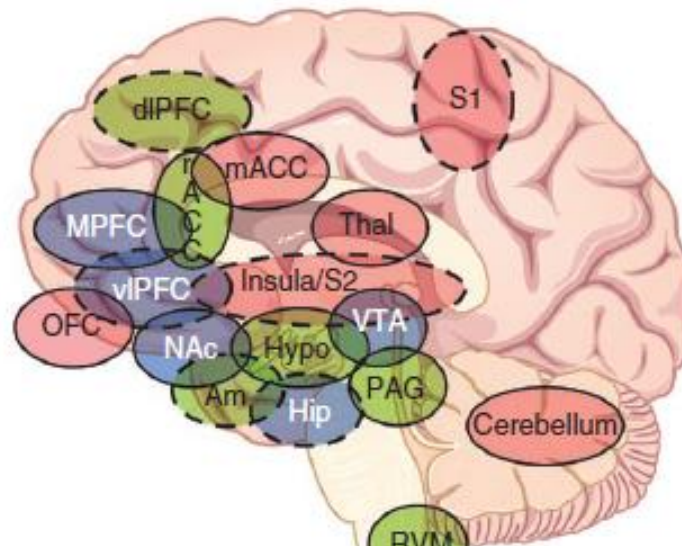


- Analyse von tonischem und Spontanschmerz (führende Beschwerden)
- Einzelfallanalyse problematisch
- Zentrale Kodierung von Schmerz unklar



Physiologische Korrelate neuronaler Aktivität

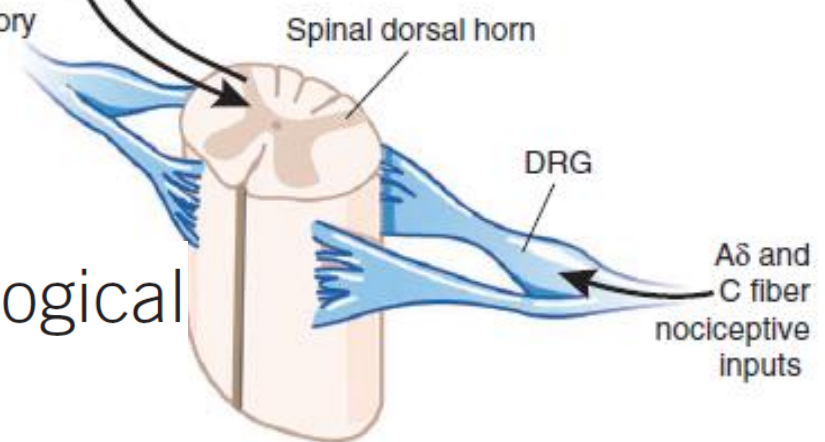




Networks with potential to affect risk for chronic pain

- Reward network „Belohnungsnetzwerk“
- DPMS „absteigende Hemmung“
- Areas also relevant to pain percept but that might not affect risk

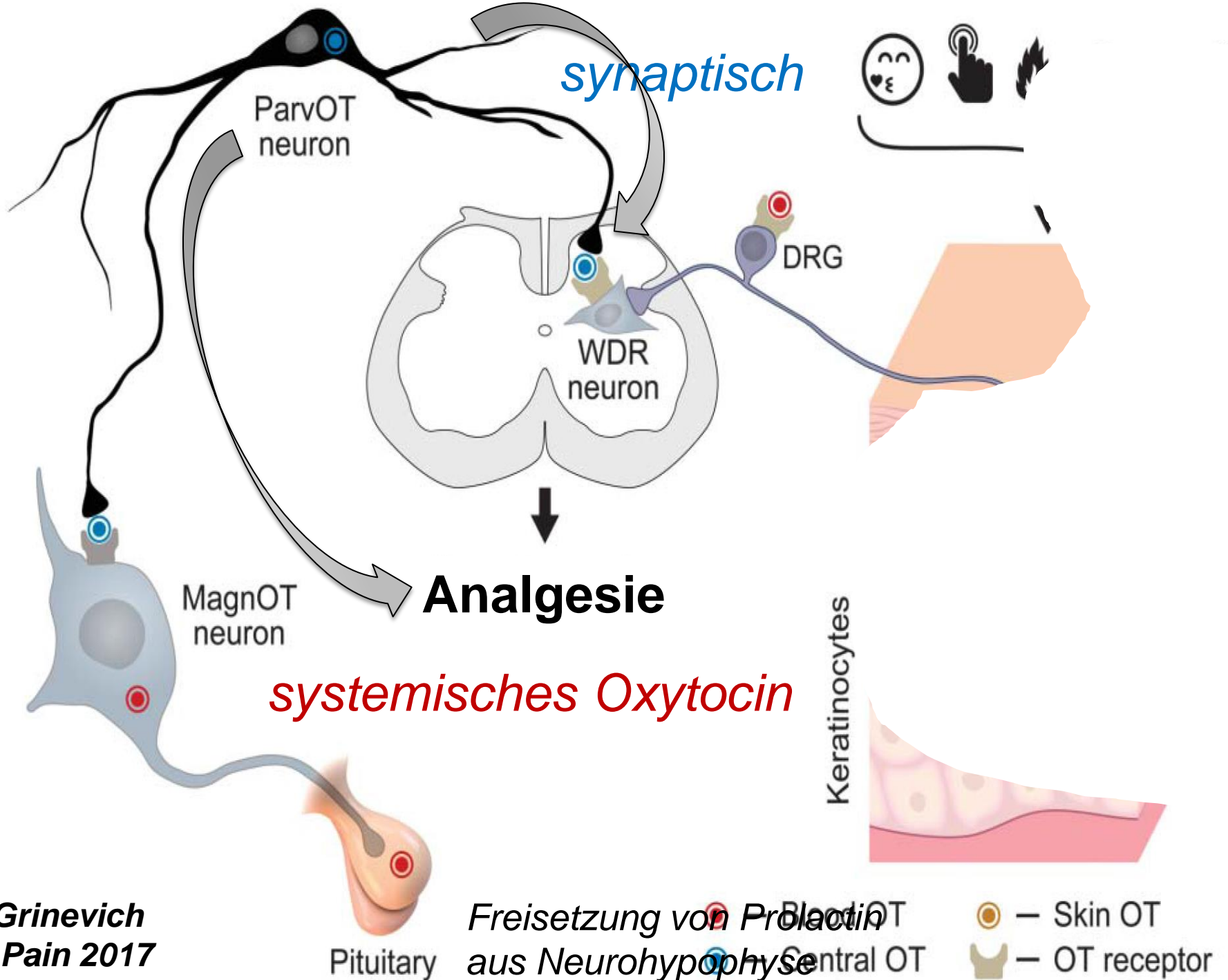
Descending inhibitory and facilitatory influences



Pain vulnerability: a neurobiological perspective

Absteigende Hemmung

- **Analgesie durch zentrale Aktivitätsmuster**
- **Ansatzpunkt für Therapie**
- **ungenügend experimentell modulierbar
(conditioned pain modulation „CPM“)**



**Grinevich
Pain 2017**

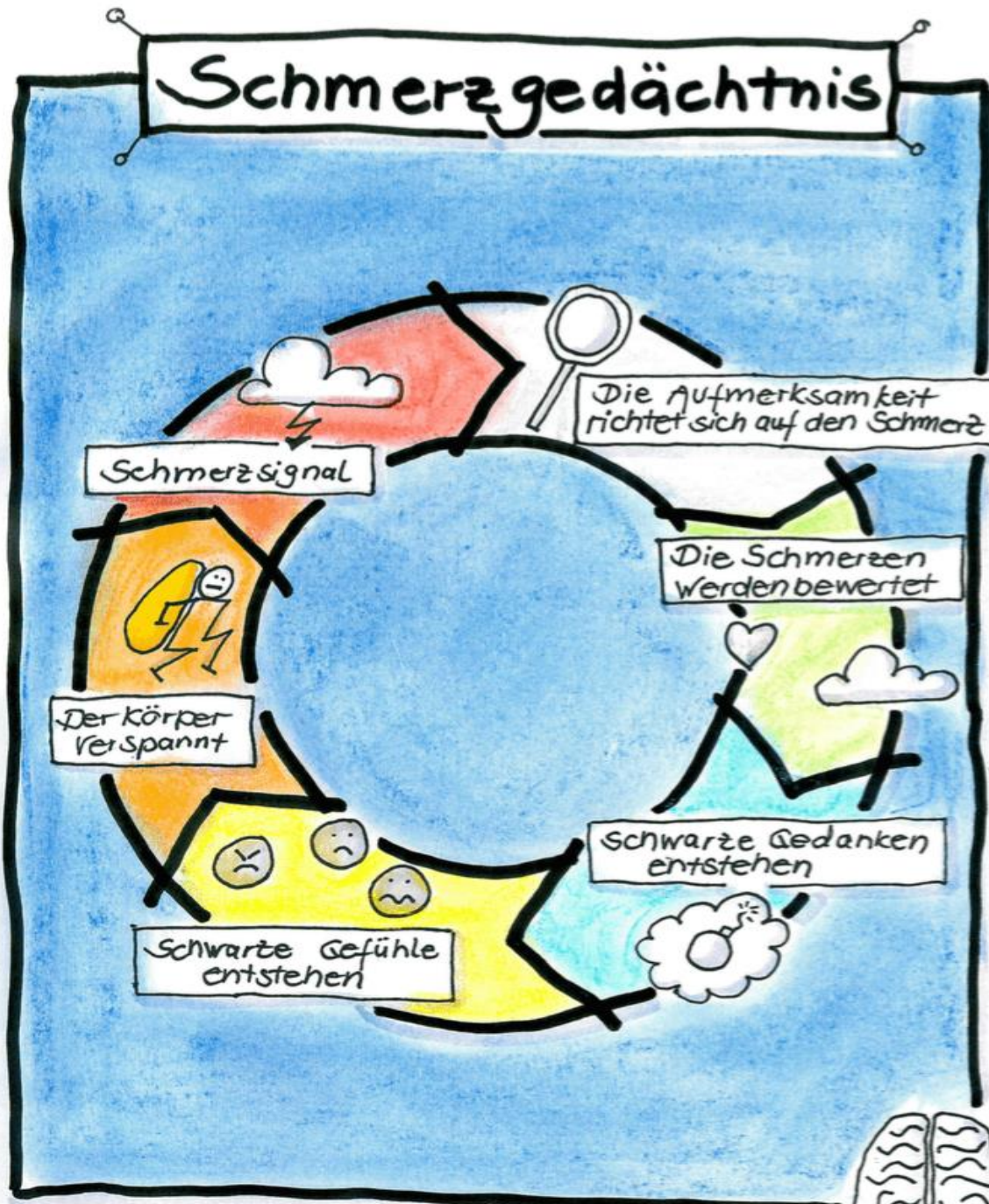
Absteigende Hemmung

- **real**
- **Oxytocin-Freisetzung durch soziale Interaktion**
- **Ansatzpunkt für Therapie**
- **in-vivo Messung bei „frei laufenden“ Ratten**

Schmerzgedächtnis, Lernen, neuronale Plastizität

- **dauerhaft erhöhte Schmerzempfindlichkeit**
- **Strukturveränderung, Proteinbiosynthese**
- **synaptische Plastizität**

Schmerzgedächtnis

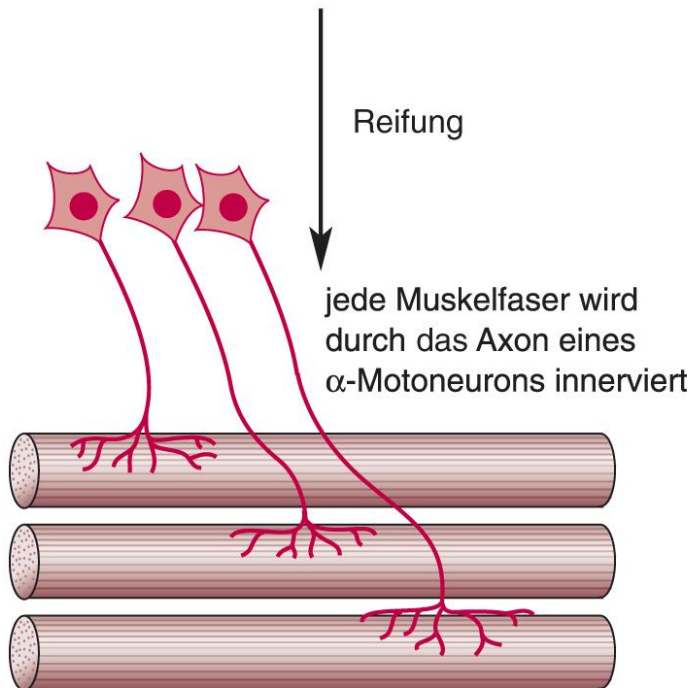
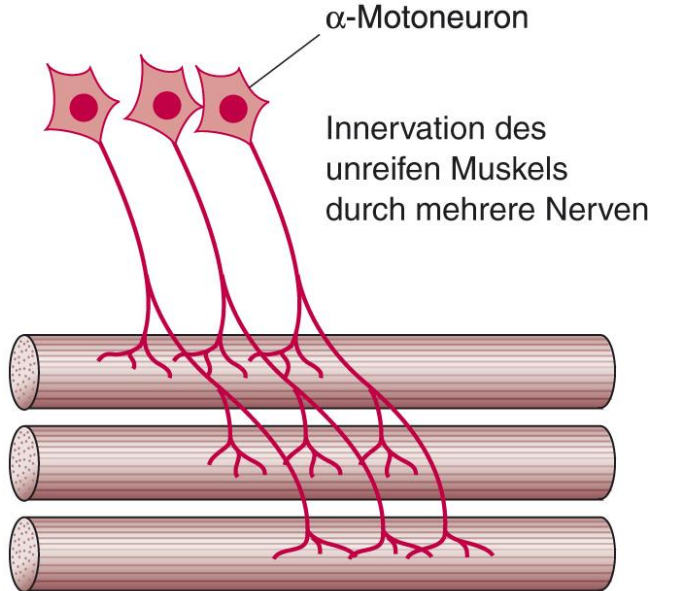




Worin besteht strukturell das Schmerzgedächtnis? Neuroplastizität „zum Anfassen“

- **neue Synapsen**
- **dauerhaft erhöhte Empfindlichkeit von Synapsen**

- **keine Mystik**
- **Implikationen für die Therapie**



Diskonnekt von prä- und postsynaptischer Aktivität

resultiert in „Abbau“ der Synapse

Zentrales Ordnungsprinzip der Synapsen

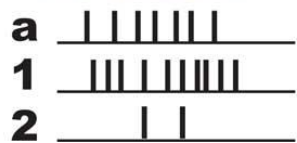
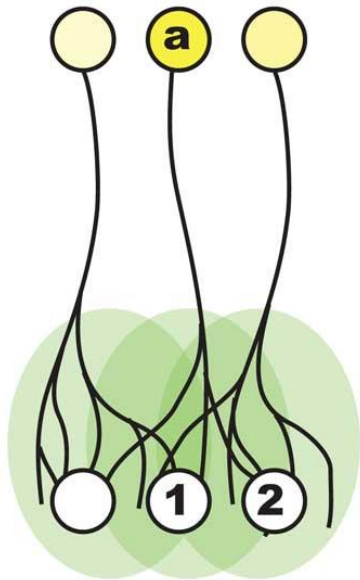
- **Synchronizität**
von präsynaptischer Aktivität und
postsynaptischen Aktionspotenzialen
zeigt funktionelle Bedeutung an:
„wie stark beeinflusst diese Synapse
das Entladungsmuster des postsynaptischen Neurons?“

hohe Synchronizität → wichtige Synapse → **verstärken!**

fehlende Synchronizität → unwichtige Synapse → **abbauen!**

Spike-Zeit abhängige Plastizität: Selbstorganisation von sinnvollen Synapsen

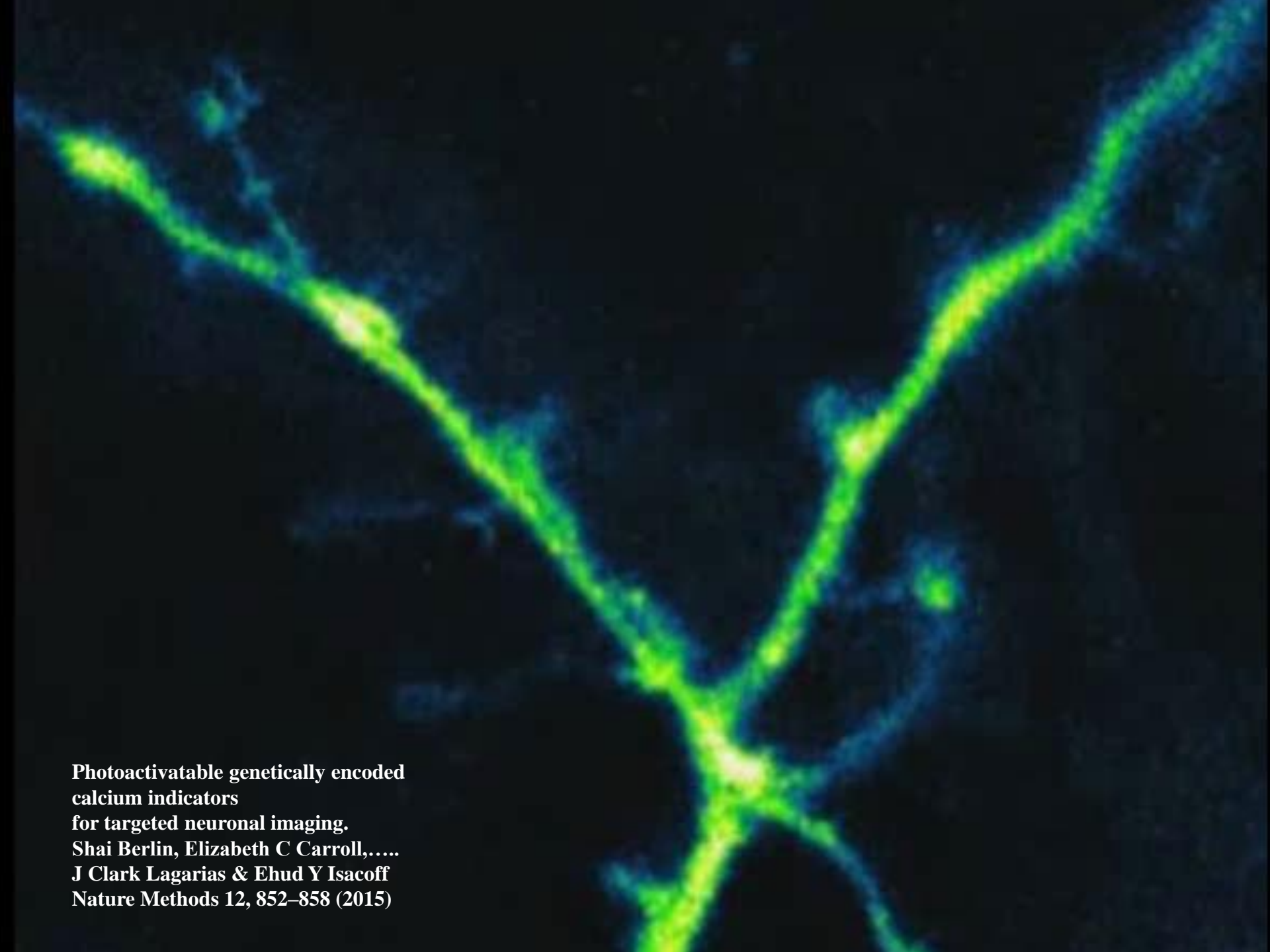
A



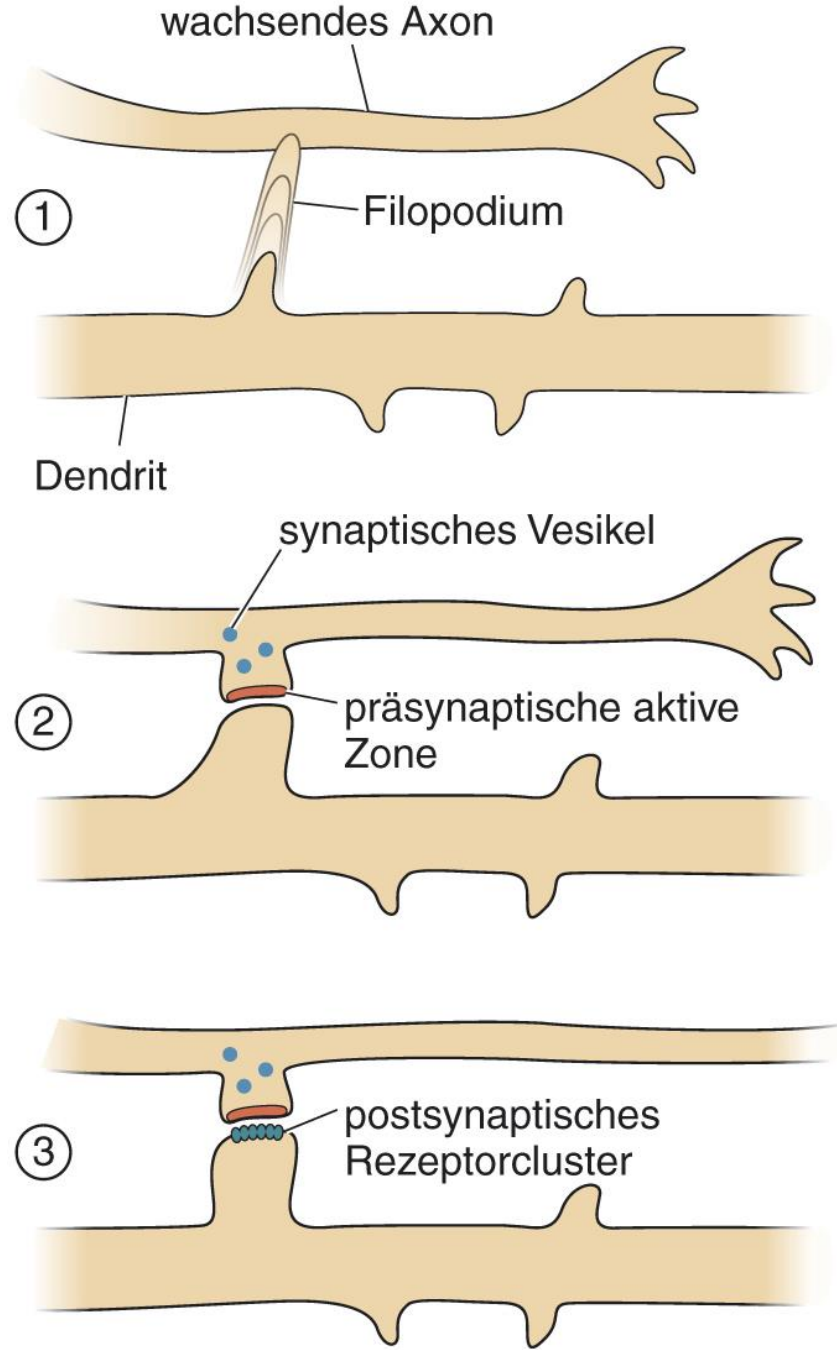
] unterschiedlich
starke Kopplung

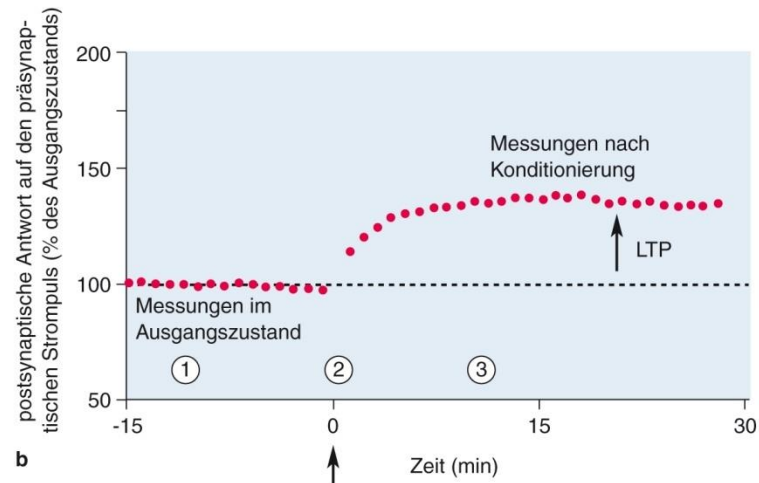
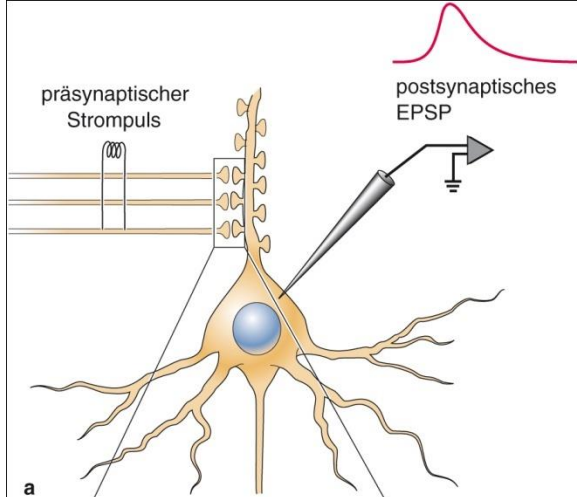
sinnvolle Aktivität bestimmt
Struktur von Synapsen:
„Selbstorganisation“



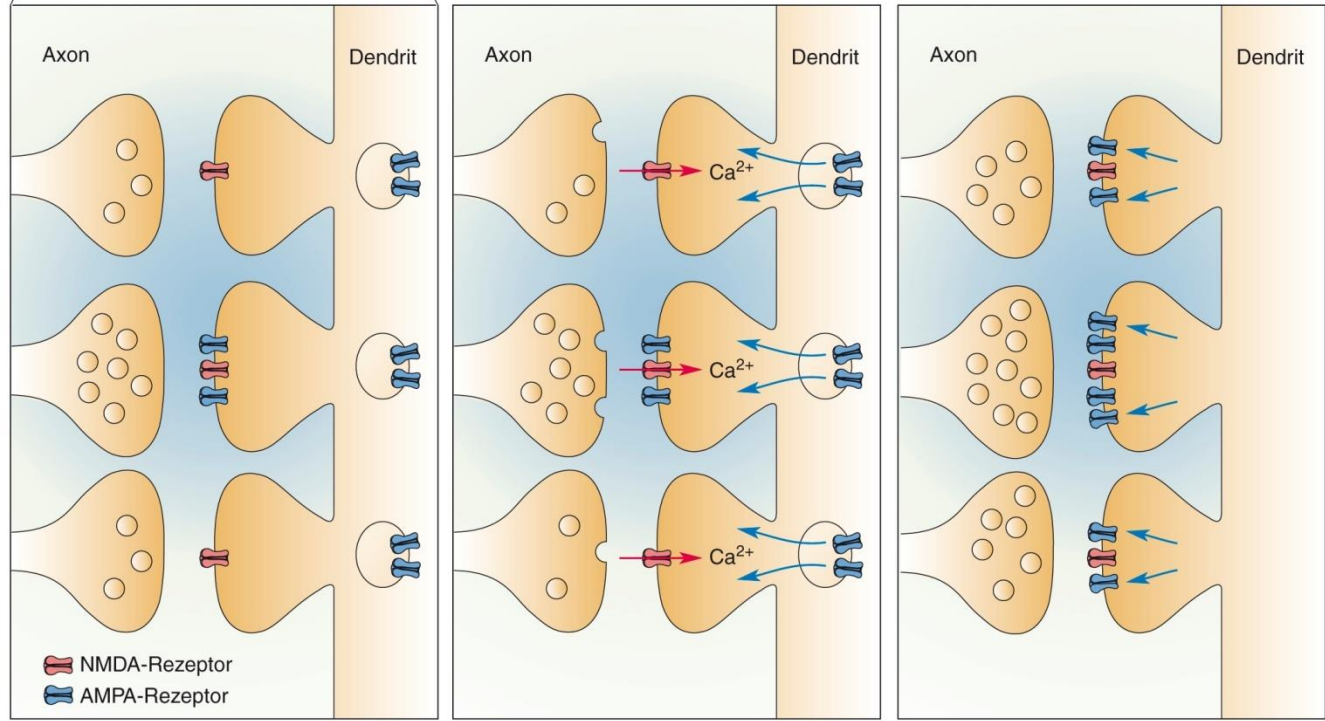
A fluorescence microscopy image of a neuron. The neuron's cell body and several branching processes are visible, glowing with a bright green-yellow light. The background is dark blue, with some faint, diffuse light spots. The neuron's structure is complex, with multiple branches extending from a central point.

**Photoactivatable genetically encoded
calcium indicators
for targeted neuronal imaging.
Shai Berlin, Elizabeth C Carroll,.....
J Clark Lagarias & Ehud Y Isacoff
Nature Methods 12, 852–858 (2015)**

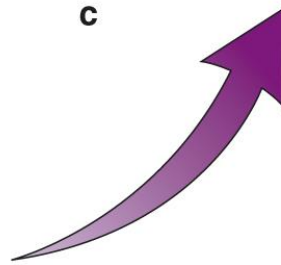
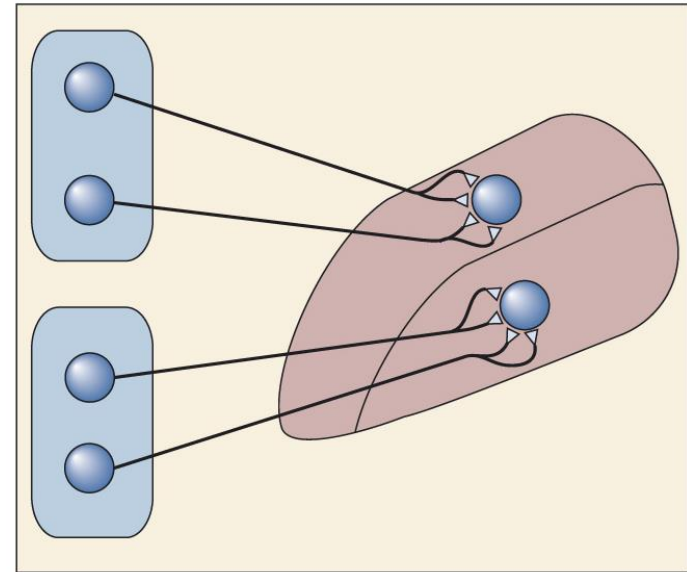
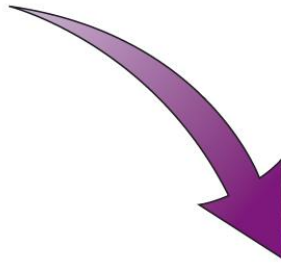
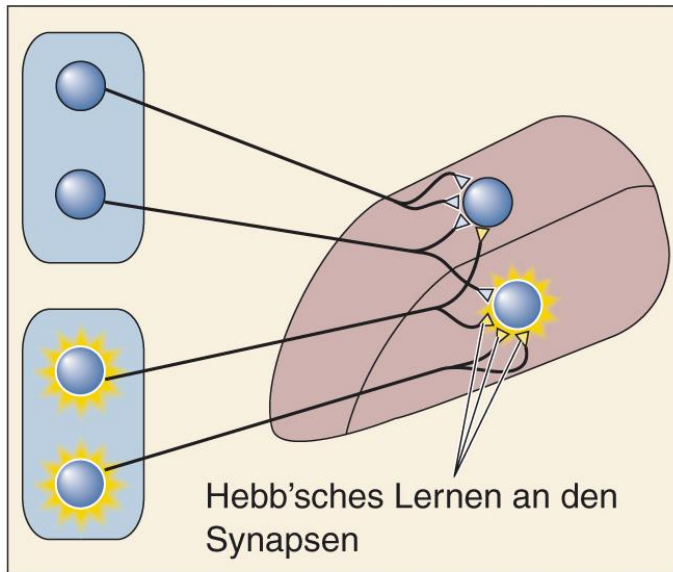
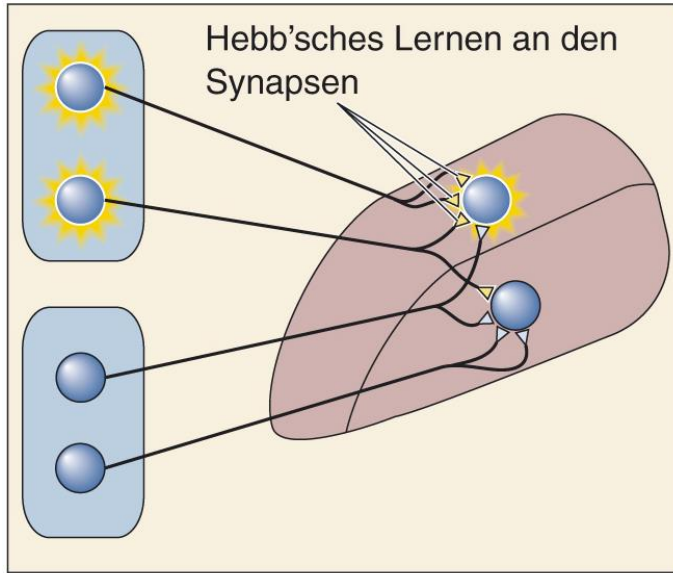




konditionierende Reizung, um eine starke Aktivierung der NMDA-Rezeptoren hervorzurufen



c ① vor der Induktion von LTP ② während der Induktion von LTP ③ nach der Induktion von LTP



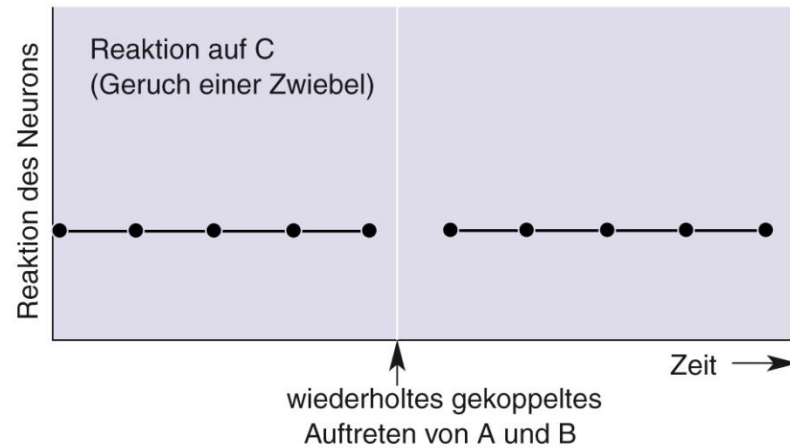
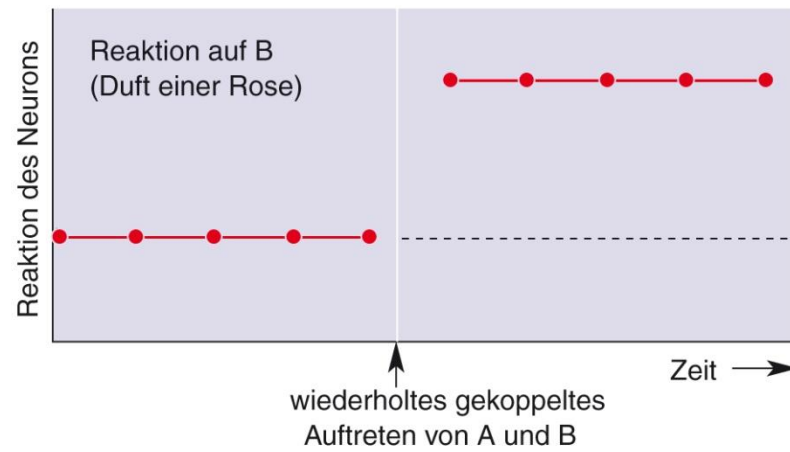
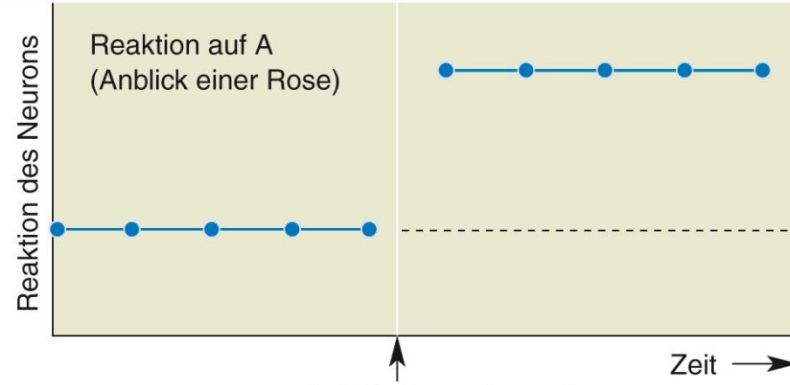
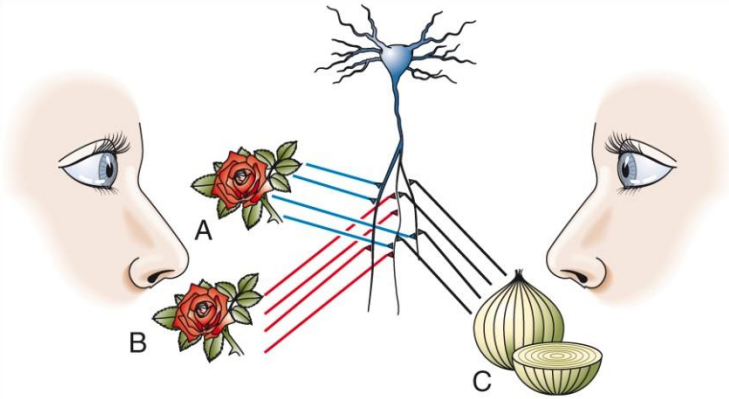
Anpassung der synaptischen Stärke

Long term potentiation – NMDA-Rezeptor

Long term depression – Calcium abhg. Hemmung

Wachsen und Stabilisierung von spines

Lokale Proteinbiosynthese in spines



Anblick oder
Duft = „Rose“



Anpassung der synaptischen Stärke

Long term potentiation – NMDA-Rezeptor

Long term depression – Calcium abhg. Hemmung

Wachsen und Stabilisierung von Synapsen

Lokale Proteinbiosynthese in Synapsen

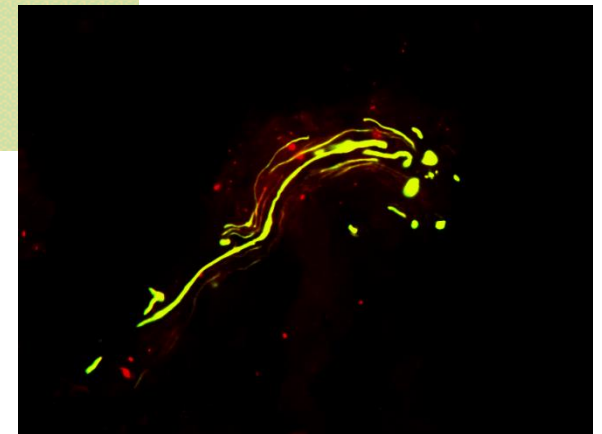
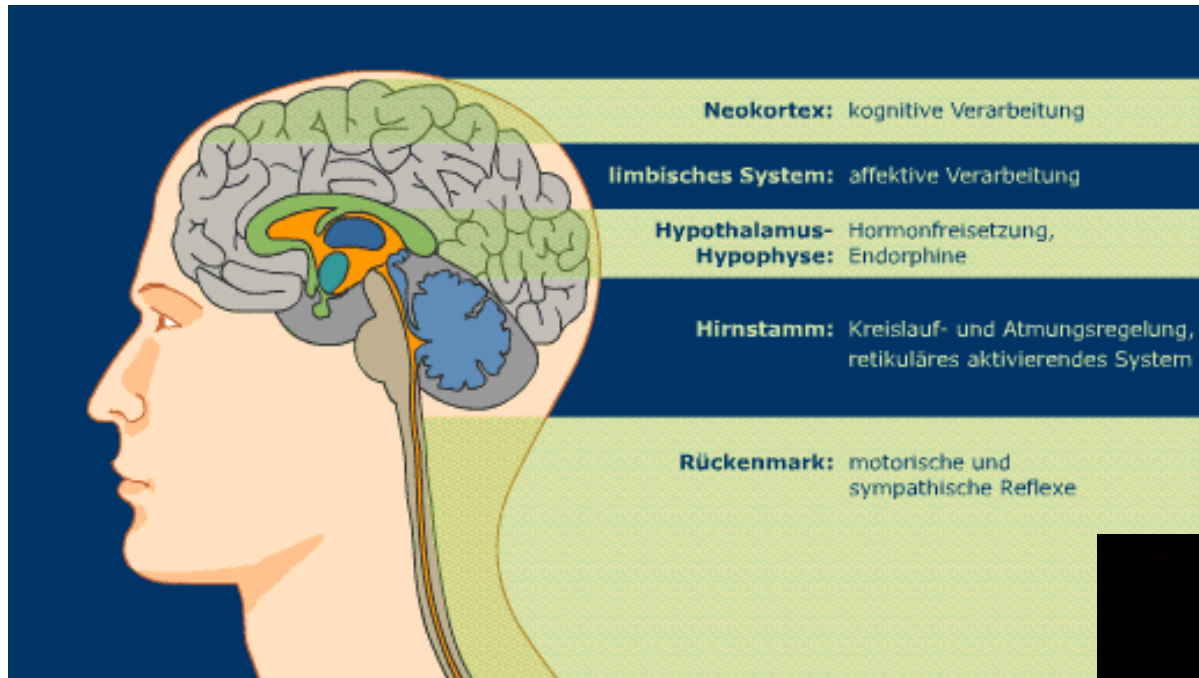
Klinische Implikationen:

„Neuromodulation und Epigenetik zum Anfassen“

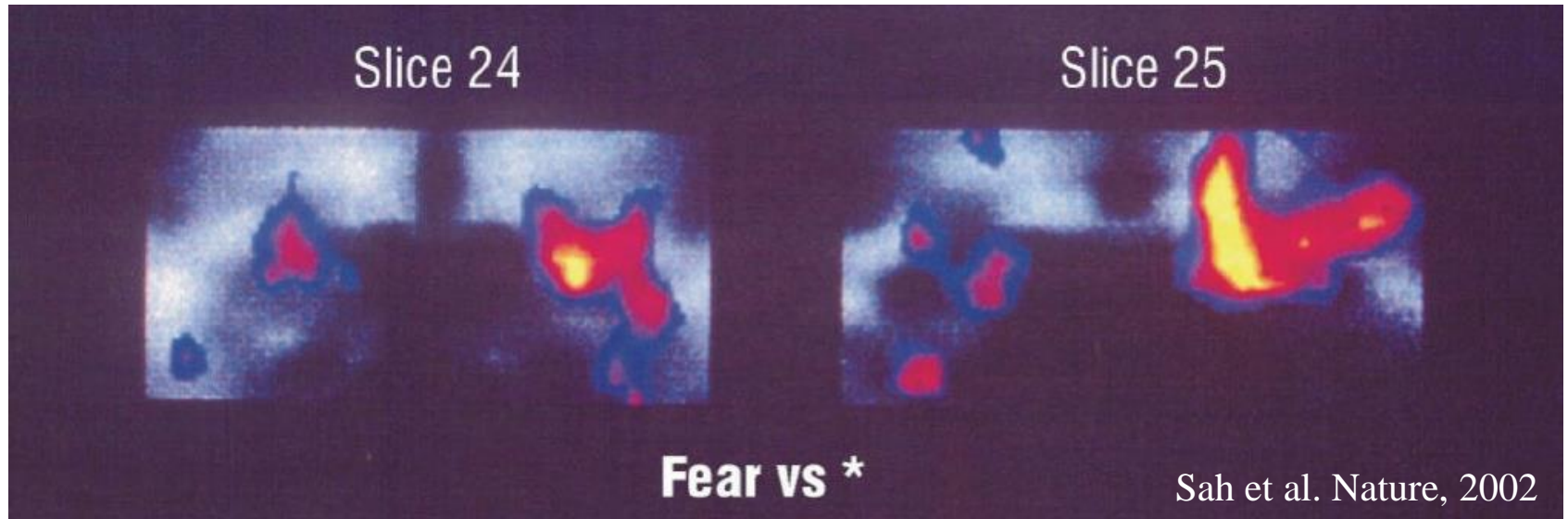
Verlernen von Schmerz?

- **kein passiver Prozess**
- **Neu-lernen von nicht schmerzhaften Inhalten verbunden mit neuen Synapsen (alternatives Netzwerk)**
- **dauerhaft erhöhte Empfindlichkeit von spezifischen Synapsen: so verbundenes Netzwerk von Zellen bestimmt Empfindungsmuster**
- **Wichtig: prinzipiell unterschiedliche Wirkungsweise von Pharmakotherapie (Gießkanne) vs. Verhaltenstherapie (Muster)**

CB Rezeptor Expression



Auslöschung aversiver Gedächtnisinhalte durch Cannabinoide, „Verlernen“



Extinktion aversiver Gedächtnisinhalte

Marsicano et al. Nature, 2002

Azad et al, Learn Mem 2003

Operanter Ansatz bei chron. Schmerzen

Schmerzverhalten (z.B. Stöhnen, Humpeln) wird aufrechterhalten durch kontingente Belohnung (z.B. Aufmerksamkeit, Ruhe)

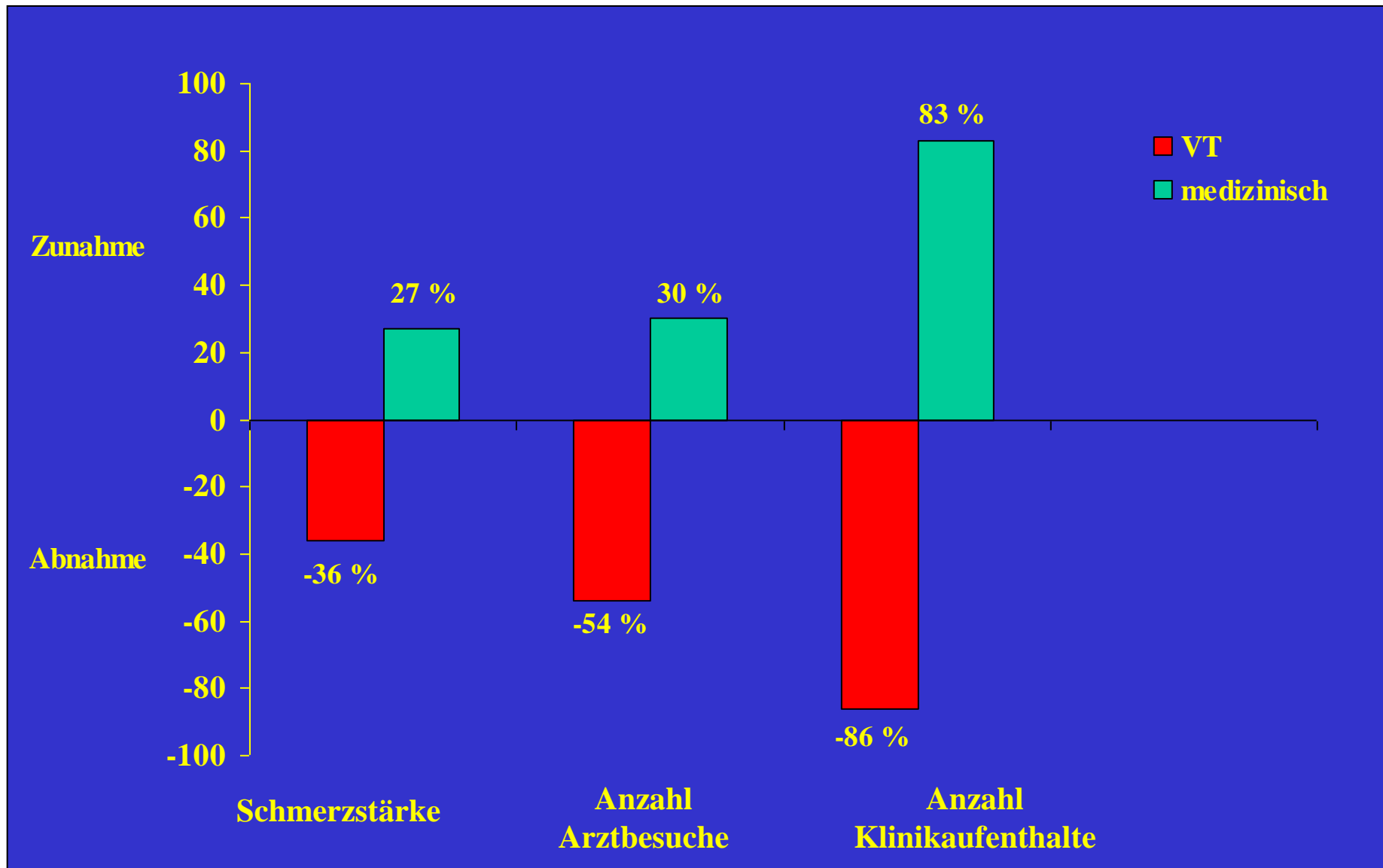
Behandlung:

- Belohnung gesunden Verhaltens
- Löschung des Schmerzverhaltens

Operante Schmerzbehandlung

- Abbau von Krankheitsverhalten
- Arbeit mit Bezugspersonen
- Aufbau von Aktivität
- Medikamentenreduktion
- Reduktion von Schmerzverhalten

VT versus Standardbehandlung



Symptombesserung

Operante Therapie	53 %
Biofeedback	46 %
multimodal	44 %
Entspannung	33 %
Kognitive VT	31 %

Versuchsansatz: Kombination VT + THC „Erleichtertes Verlernen von Schmerz“

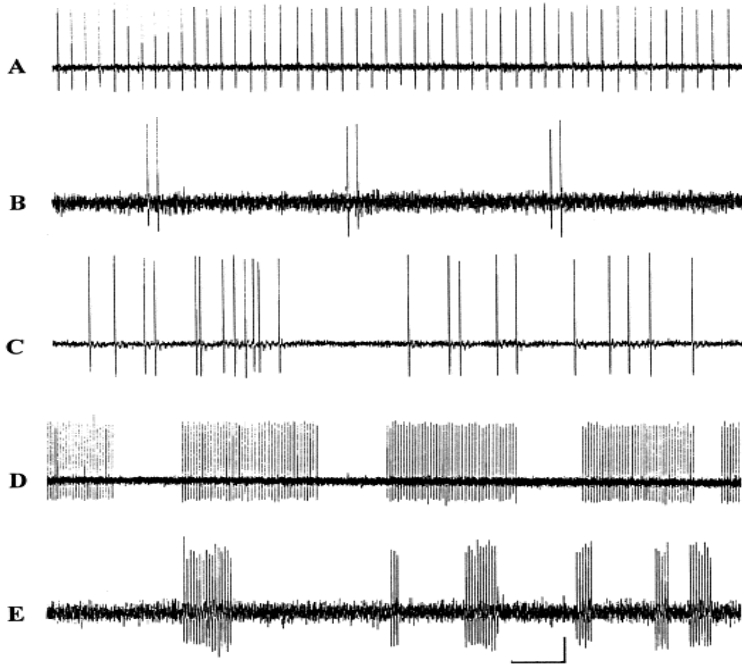
- 240 Patienten
- FM und chronischer Rückenschmerz
- VT, VT und THC(5mg), VT und Placebo, Standardtherapie ohne VT
- Behandlungsdauer 12 Wochen
- Multiaxiale Diagnostik
- Zielkriterien: Response
- Genetik, Toxikologie

Auslösen und Aufrechterhalten der Chronifizierung

- Spontanaktivität von peripheren Nozizeptoren

Tonische Aktivität in peripheren Nozizeptoren kann das Substrat für Spontanschmerzen sein

Spontanaktivität von Nozizeptoren nach Nervenläsionen



Hu et al (1998) Pain

Pain

Else

PAI



PAIN® 153 (2012) 42–55

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

P: Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats

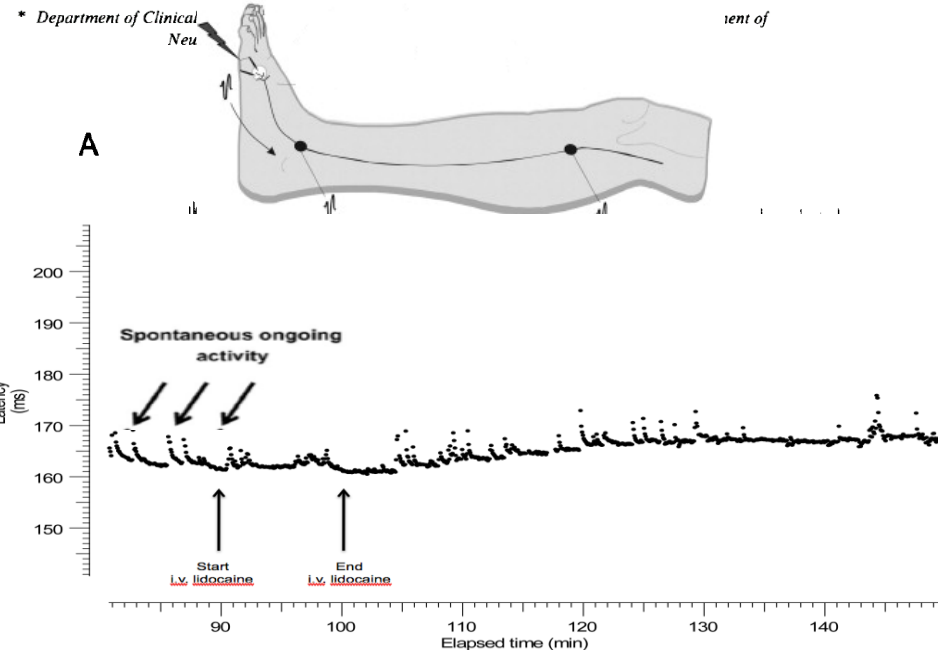
Jordi Serra^{a,b,*}, Hugh Bostock^{a,d}, Romà Solà^{a,b}, Jordi Aleu^{a,b}, Elizabeth García^{a,b}, Barbara Cokic^{a,b}, Xavier Navarro^c, Cristina Quiles^{a,b}

^a Neurosciences Technologies, Parc Científic de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Department of Neurology, MC Mutual, Barcelona, Spain

^c Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, Institute of Neurosciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

^d Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, University College London, London, UK



... können periphere Nervenblockaden chronischen Schmerz blockieren?



PAIN® 155 (2014) 1272–1279

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy



Simon Haroutounian^{a,*}, Lone Nikolajsen^{a,b}, Thomas F. Bendtsen^b, Nanna B. Finnerup^a, Anders D. Kristensen^b, Jørgen B. Hasselstrøm^c, Troels S. Jensen^{a,d}

^a Danish Pain Research Center, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

^b Department of Anesthesiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

^c Section for Toxicology and Drug Analysis, Department of Forensic Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark

^d Department of Neurology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark



PAIN® 155 (2014) 1189–1191

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Commentary

A sore spot: Central or peripheral generation of chronic neurospontaneous pain?



PAIN® 155 (2014) 1384–1391

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Peripheral nervous system origin of phantom limb pain



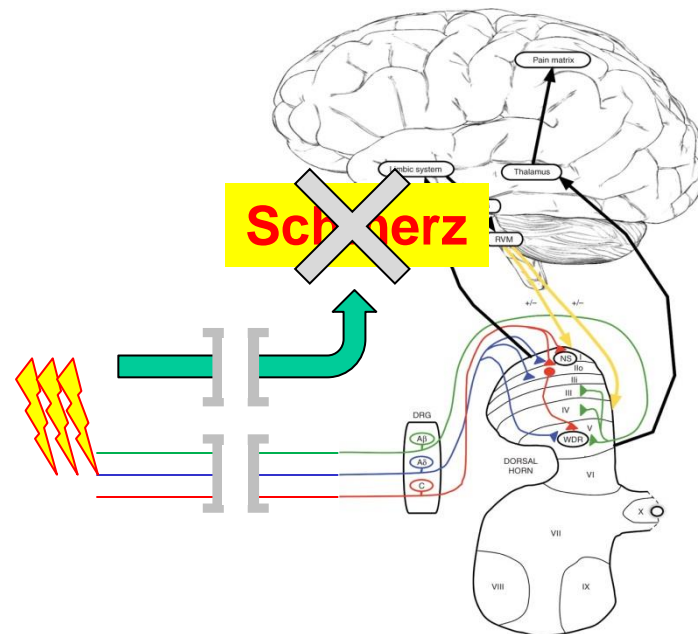
Apostol Vaso^a, Haim-Moshe Adahan^b, Artan Gjika^a, Skerdi Zahaj^a, Tefik Zhurda^a, Gentian Vyshka^c, Marshall Devor^{d,*}

^a Pain and Rehabilitation Clinic, National Trauma Center, Trauma University Hospital and Galenus Clinic, Tirana, Albania

^b Pain Rehabilitation Unit, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel

^c Biomedical and Experimental Department, Faculty of Medicine, University of Medicine, Tirana, Albania

^d Department of Cell and Developmental Biology, Institute of Life Sciences and Center for Research on Pain, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91904, Israel





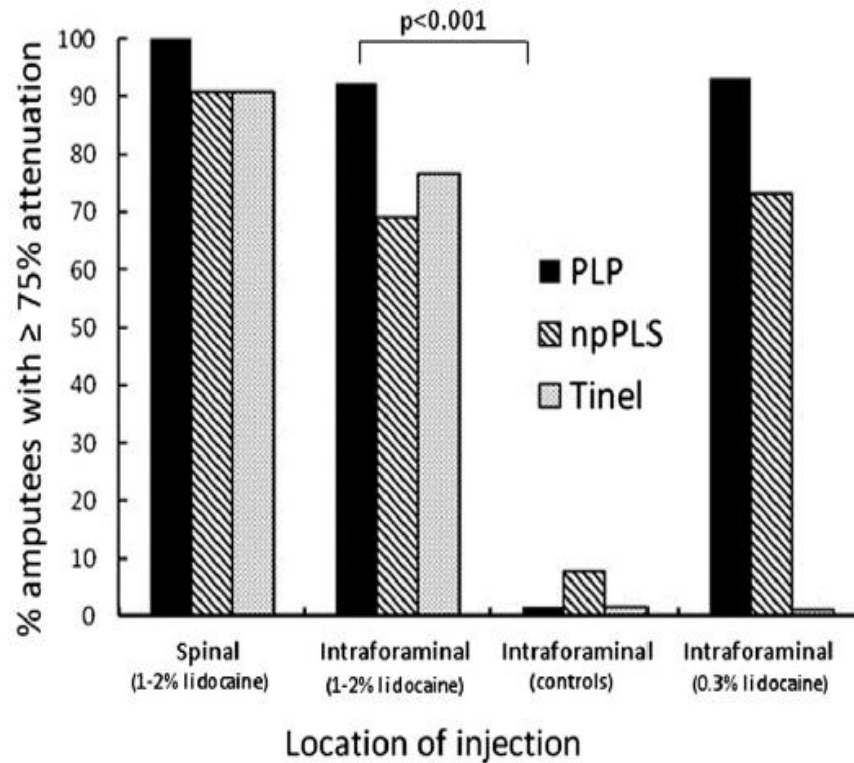
IASP®



CrossMark

Peripheral nervous system origin of phantom limb pain

Apostol Vaso^a, Haim-Moshe Adahan^b, Artan Gjika^a, Skerdi Zahaj^a, Tefik Zhurda^a, Gentian Vyshka^c, Marshall Devor^{d,*}





IASP®

PAIN® 155 (2014) 1272–1279

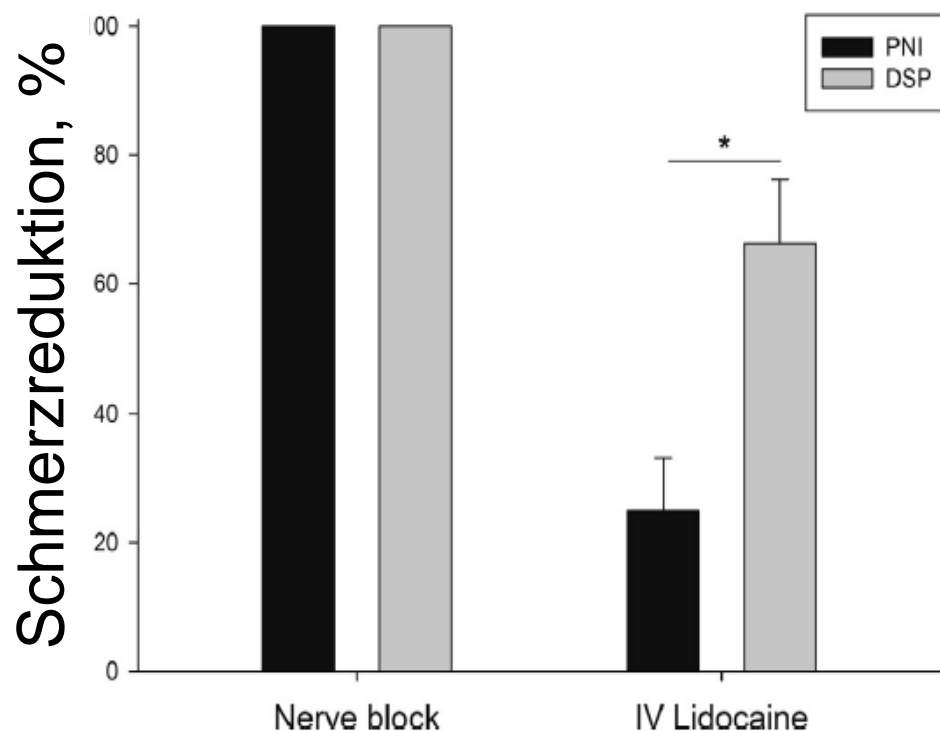
PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy



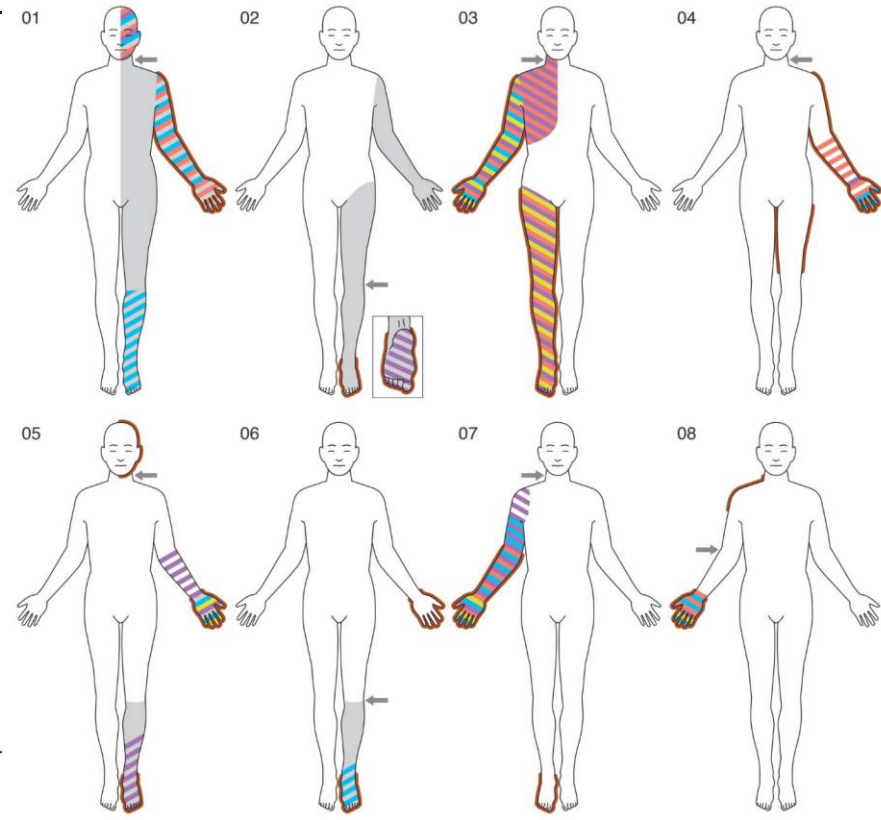
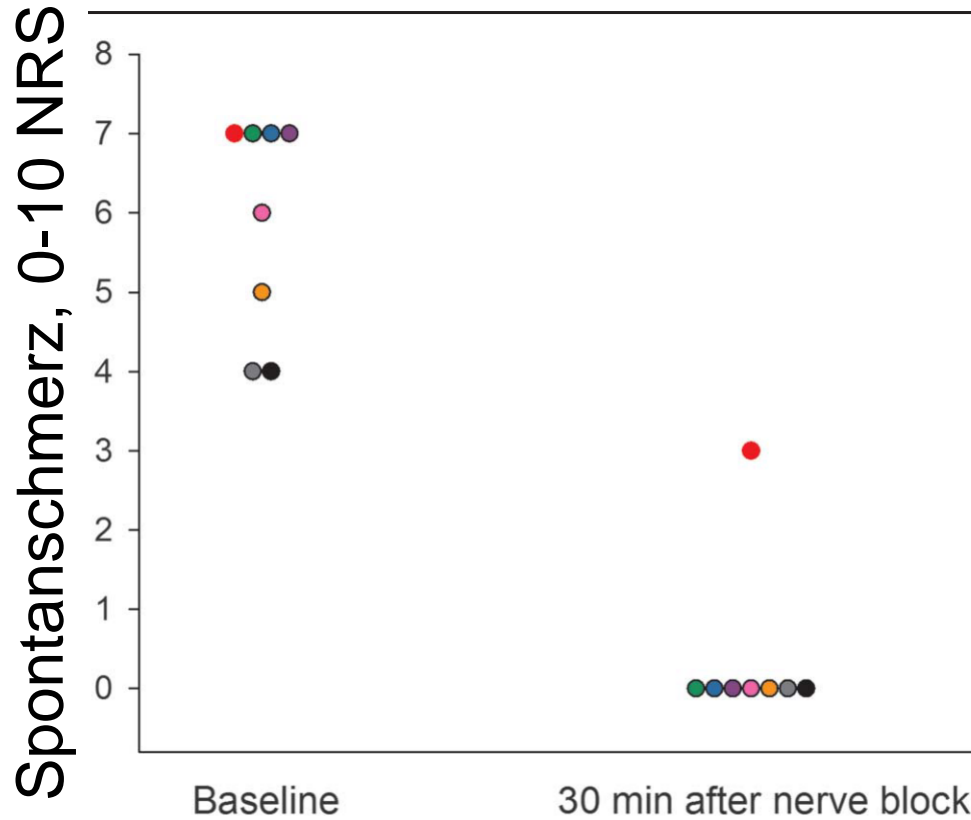
Simon Haroutounian^{a,*}, Lone Nikolajsen^{a,b}, Thomas F. Bendtsen^b, Nanna B. Finnerup^a, Anders D. Kristensen^b, Jørgen B. Hasselstrøm^c, Troels S. Jensen^{a,d}



periphere vs. zentrale
Mechanismen zur Entstehung von
chronischen Schmerzen?

How central is central poststroke pain? The role of afferent input in poststroke neuropathic pain: a prospective, open-label pilot study

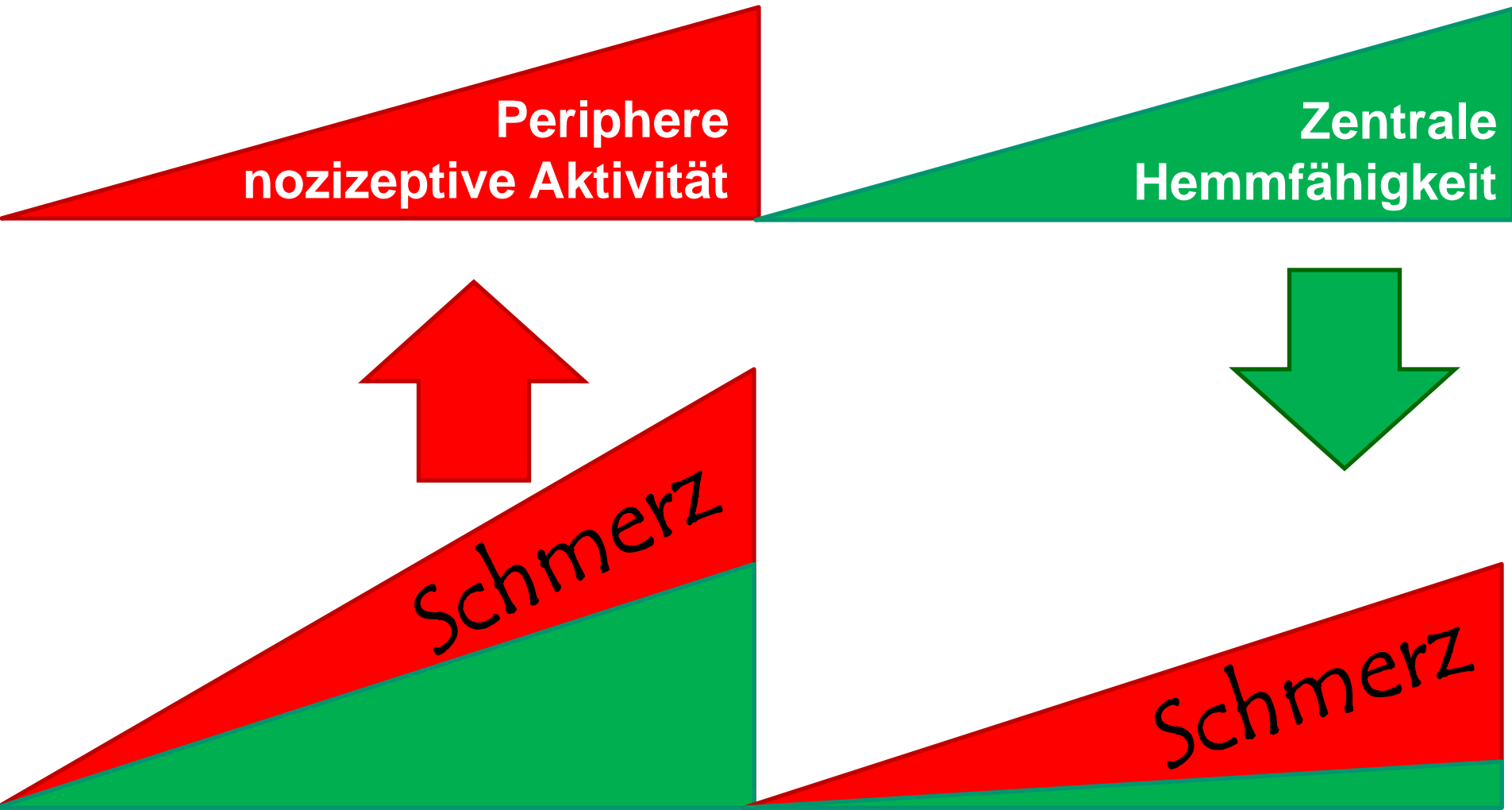
Simon Haroutounian^{a,b,*}, Andria L. Ford^c, Karen Frey^a, Lone Nikolajsen^{d,e}, Nanna B. Finnerup^{d,f}, Alicia Neiner^a, Evan D. Kharasch^{b,g}, Pall Karlsson^d, Michael M. Bottros^{a,b}



periphere vs. zentrale
Mechanismen zur Entstehung von
chronischen Schmerzen?

- Keine Frage von entweder oder!

Gleichgewicht zwischen peripherem nozizeptivem Input und Zentralen Hemmmechanismen



Zusammenfassung

- Struktur des Schmerzgedächtnisses abhängig von neuronaler Aktivität
- Aktiver Prozess der „Reprogrammierung“
- Starke periphere Nozizeptoraktivität oder schwache zentrale Hemmung können Ursache chronischer Schmerzen sein
- Die klinisch relevanten Mechanismen für chronischen Schmerz sind bislang unbekannt

**SAME
PLAYER**

**SHOOTS
AGAIN**

3000

3000

3000

3000

1000

1000

5000

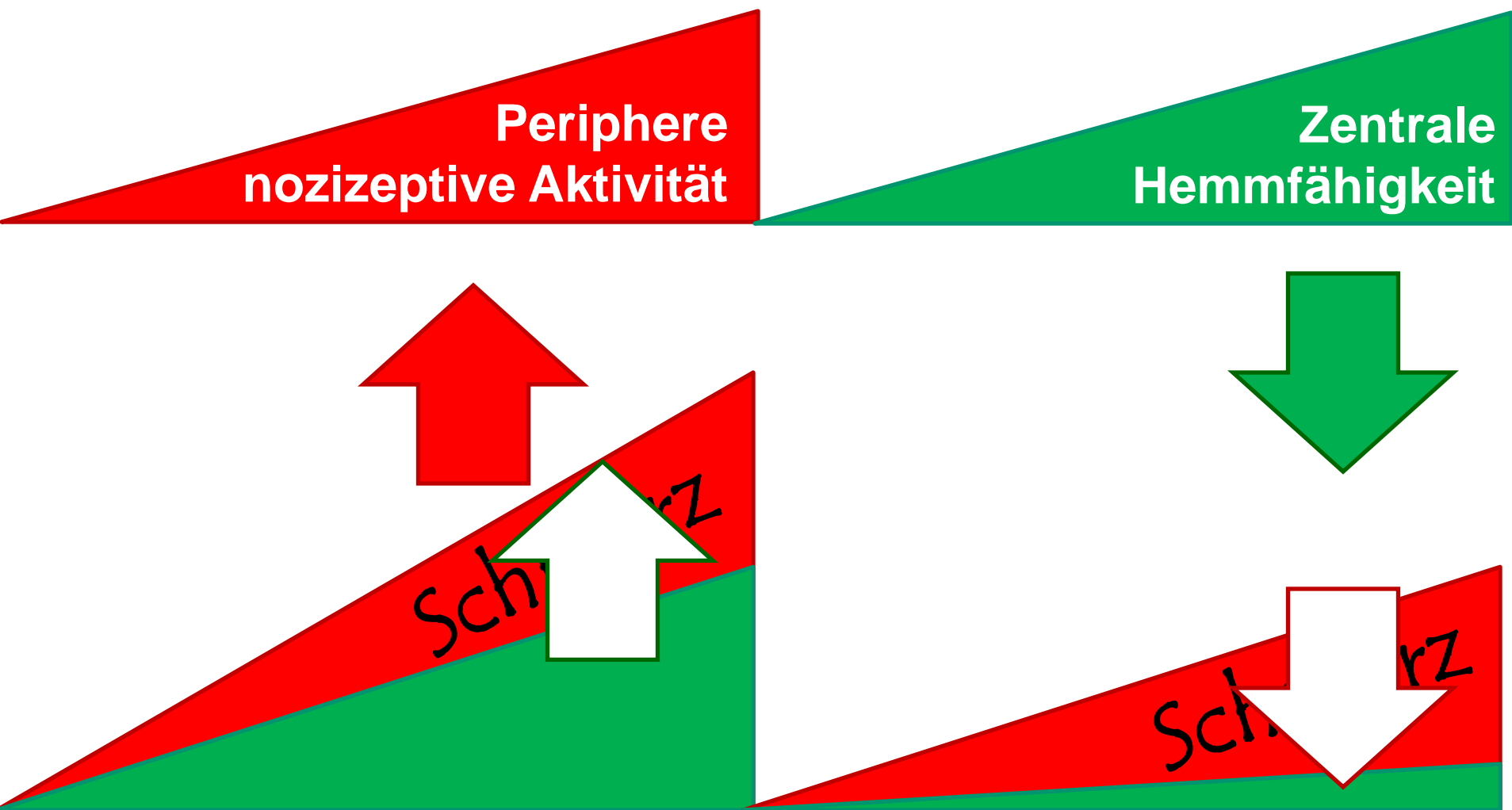
5000

3000

3000

1000

1000



Nicht Mechanismen-orientierte Therapie:

**Stärkung der
zentralen Hemmung**

Anti-Depressiva beim Neurom?

**Hemmung des
Peripheren Inputs**

Anti-NGF bei chronischem Rückenschmerz?