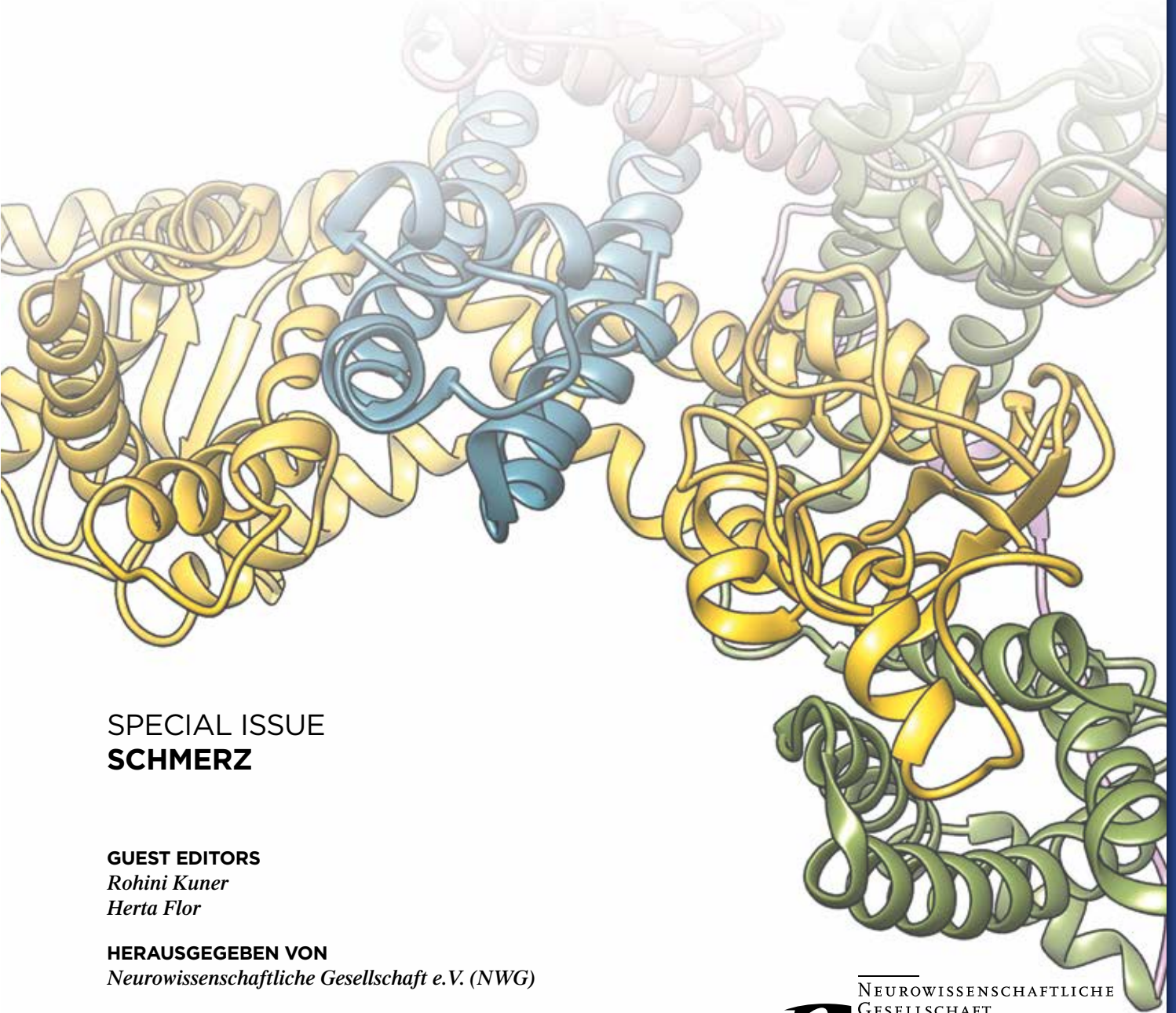


NEUROFORUM

ORGAN DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT



SPECIAL ISSUE
SCHMERZ

GUEST EDITORS

Rohini Kuner
Herta Flor

HERAUSGEGEBEN VON

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG)

CHEFREDAKTEUR

Heiko J. Luhmann, Mainz

NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT



Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited.

The applicant should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives to increase the proportion of women as organizers and speakers of symposia.

The gender distribution within each proposal will therefore be one selection criterion. The application must be submitted via the Society's website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Deadline for submission of a symposium proposal: February 15, 2018

Thirteenth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

March 20–23, 2019

Stipends:

The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at www.nwg-goettingen.de/2019/

The programmes of the

last meetings are available at www.nwg-info.de/meetings/jahrestagung/archive

Program Committee:

Prof. Dr. Eckhard Friauf (Chair)
Prof. Dr. Ansgar Büschges
Prof. Dr. Ricarda Diem
Prof. Dr. Martin Göpfert
Prof. Dr. Benedikt Grothe
Prof. Dr. Matthias Kneussel
Prof. Dr. Hanspeter Mallot
Prof. Dr. Albert Christian Ludolph
Prof. Dr. Angelika Richter
Prof. Dr. Christine Rose
Prof. Dr. Stefan Rotter
Prof. Dr. Christian Steinhäuser
Prof. Dr. Petra Wahle
Prof. Dr. Christian Wegener

Local Organizer:

Prof. Dr. Martin Göpfert
Zelluläre Neurobiologie
Schwann-Schleiden-Forschungszentrum
Julia-Lermontowa-Weg 3
37077 Göttingen
mgoepfe@gwdg.de

Organization:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine (MDC)
Berlin-Buch
Robert Roessle Str. 10
13092 Berlin
Germany
Phone: +49 30 9406 3127
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: korthals@mdc-berlin.de
Homepage: www.nwg-info.de

NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT



NEUROFORUM

HERAUSGEGEBEN VON

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG)

CHEFREDAKTEUR

Heiko J. Luhmann, Mainz

REDAKTION

Meino Alexandra Gibson, Susanne Hannig, Berlin

REDAKTIONSGREMIUM

*Mathias Bähr, Göttingen
Niels Birbaumer, Tübingen
Alexander Borst, Martinsried
Sebastian Brandner, London, US
Katharina Braun, Magdeburg
Nils Brose, Göttingen
Ansgar Büschges, Köln
Thomas Deller, Frankfurt/M.
Ricarda Diem, Heidelberg
Ulrich Dirnagl, Berlin
Andreas Draguhn, Heidelberg
Jens Eilers, Leipzig
Herta Flor, Mannheim
Eckhard Friauf, Kaiserslautern
Giovanni Galizia, Konstanz
Magdalena Götz, München
Benedikt Grothe, München
Sonja Grün, Jülich
Onur Güntürkün, Bochum
Eckhart Gundelfinger, Magdeburg
Ileana Hanganu-Opatz, Hamburg
Andreas Heinz, Berlin
Charlotte Helfrich-Förster, Würzburg
Moritz Helmstädter, Frankfurt/M.*

*Michael Heneka, Bonn
Anton Hermann, Salzburg, Österreich
Andreas Herz, München
Isabella Heuser, Berlin
Sigismund Huck, Wien, Österreich
Mark Hübener, Martinsried
Reinhard Jahn, Göttingen
Sabine Kastner, Princeton, USA
Peter Jonas, Klosterneuburg,
Österreich
Helmut Kettenmann, Berlin
Frank Kirchhoff, Homburg
Christian Klämbt, Münster
Thomas Klockgether, Bonn
Matthias Kneussel, Hamburg
Michael Koch, Bremen
Arthur Konnerth, München
Sigrun Korsching, Köln
Kerstin Kriegelstein, Freiburg
Trese Leinders-Zufall, Homburg
Wolfgang Löscher, Hannover
Siegrid Löwel, Göttingen
Albert Ludolph, Ulm
Hanspeter Mallot, Tübingen*

*Denise Manahan-Vaughan, Bochum
Thomas Möller, Cambridge, USA
Ulrike Müller, Heidelberg
Thomas Münte, Lübeck
Roger Nitsch, Zürich, Schweiz
Christian Pape, Münster
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Josef Rauschecker, Washington, USA
Angelika Richter, Leipzig
Christine Rose, Düsseldorf
Stefan Rotter, Freiburg
Susanne Schoch-McGovern, Bonn
Rainer Schwarting, Marburg
Mikael Simons, Göttingen
Christian Steinhäuser, Bonn
Monika Stengl, Kassel
Christiane Thiel, Oldenburg
Stefan Treue, Göttingen
Petra Wahle, Bochum
Bernd Weber, Bonn
Christian Wegener, Würzburg
Florentin Wörgötter, Göttingen*

ABSTRACTED/INDEXED IN Baidu Scholar · Case · Celdes · CNKI Scholar (China National Knowledge Infrastructure) · CNPIEC · EBSCO Discovery Service · Elsevier: SCOPUS · Google Scholar · J-Gate · JournalGuide · JournalTOCs · KESLI-NDSL (Korean National Discovery for Science Leaders) · Microsoft Academic · Naviga (Softweco) · Primo Central (ExLibris) · ReadCube · SCImago (SJR) · Summon (Serials Solutions/ProQuest) · TDNet · Ulrich's Periodicals Directory/ulrichsweb · WanFang Data · WorldCat (OCLC)

ISSN 0947-0875 · e-ISSN 1868-856X

Alle Informationen zur Zeitschrift, wie Hinweise für Autoren, Open Access, Bezugsbedingungen und Bestellformulare, sind online zu finden unter <https://www.degruyter.com/view/j/nf>

CHEFREDAKTEUR Prof. Dr. Heiko J. Luhmann, Institute of Physiology, University Medical Center, Duesbergweg 6, D-55128 Mainz (Germany), Phone: +49 (0)6131 39 26070, <http://physiologie.uni-mainz.de/physio/luhmann/index.htm>

REDAKTION Meino Alexandra Gibson, Susanne Hannig, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin (Germany), Tel.: +49 (0)30 9406 3336, gibson@mdc-berlin.de

JOURNAL MANAGER Torsten Krüger, De Gruyter, Genthiner Straße 13, 10785 Berlin, Germany. Tel.: +49 (0)30 260 05-173, Fax: +49 (0)30 260 05-250, E-Mail: Neuroforum.Editorial@degruyter.com

ANZEIGENVERANTWORTLICHE top-ad Bernd Beutel, Schlossergäßchen 10, 69469 Weinheim, Tel.: +49 (0)6201 290 92-0, Fax +49 (0)6201 290 92-20

© 2017 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

COVER ILLUSTRATION Dreidimensionales Strukturmodell (5X0M.pdb) der α -Untereinheit des spannungsgesteuerten Natriumkanals NaVPaS aus *Periplaneta americana* (Shen et al., 2017, Science). Das Modell zeigt die Sicht von oben auf die vier homologen Kanaldomänen (DI-DIV) ohne die verbindenden intrazellulären Strukturen. Ausgeprägte Sequenzhomologien zwischen NaVPaS und humanen spannungsgesteuerten Natriumkanälen NaV1.1-1.9 legen ähnliche Strukturen der humanen Kanalproteine nahe. (Carla Nau, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Lübeck; Enrico Leipold, Zentrum für Molekulare Biomedizin, Jena, S. 163 ff.)

SATZ fidus Publikations-Service GmbH, Nördlingen

DRUCK Franz X. Stückle Druck und Verlag e.K., Ettenheim
Printed in Germany



VORSTAND DER AMTSPERIODE 2017–2019

PRÄSIDENT

Eckhard Friauf, Kaiserslautern

Kognitive Neurowissenschaften

Hanspeter A. Mallot, Tübingen

VIZEPRÄSIDENT

Albert Christian Ludolph, Ulm

Molekulare Neurobiologie

Matthias Kneussel, Hamburg

GENERALSEKRETÄR

Christian Steinhäuser, Bonn

Neuropharmakologie/-toxikologie

Angelika Richter, Leipzig

SCHATZMEISTER

Ansgar Büschges, Köln

Systemneurobiologie

Benedikt Grothe, Martinsried

SEKTIONSPRECHER

Computational Neuroscience

Stefan Rotter, Freiburg

Verhaltensneurowissenschaften

Christian Wegener, Würzburg

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Petra Wahle, Bochum

Zelluläre Neurowissenschaften

Christine R. Rose, Düsseldorf

Klinische Neurowissenschaften

Ricarda Diem, Heidelberg

Inhalt

Special Issue „Schmerz“

Guest Editors: Rohini Kuner und Herta Flor

Editorial — 139

Editorial — A103

Übersichtsartikel

Sigrid Elsenbruch, Adriane Icenhour und Paul Enck
**Viszeraler Schmerz – eine biopsychologische
 Perspektive — 141**

Sigrid Elsenbruch, Adriane Icenhour and Paul Enck
Visceral pain – a biopsychological perspective — A105

Herta Flor und Jamila Andoh
**Ursache der Phantomschmerzen: Eine dynamische
 Netzwerkperspektive — 149**

Herta Flor and Jamila Andoh
**Origin of phantom limb pain: A dynamic network
 perspective — A111**

Alexander Groh, Rebecca A. Mease und Patrik Krieger
**Wo der Schmerz in das Bewusstsein tritt: das thalamo-
 kortikale System bei der Schmerzverarbeitung — 157**

Alexander Groh, Rebecca A. Mease and Patrik Krieger
Pain processing in the thalamocortical system — A117

Carla Nau und Enrico Leipold
**Spannungsgesteuerte Natriumkanäle und
 Schmerz — 164**

Carla Nau and Enrico Leipold
Voltage-gated sodium channels and pain — A123

Stefan G. Lechner
**Neue Einsichten in die spinalen und peripheren
 Signalwege der Schmerzentstehung — 173**

Stefan G. Lechner
**An update on the spinal and peripheral pathways of pain
 signalling — A131**

Rohini Kuner
**Das plastische Rückenmark: funktionelle und
 strukturelle Plastizität bei der Chronifizierung von
 Schmerzen — 179**

Rohini Kuner
**The plastic spinal cord: functional and structural
 plasticity in the transition from acute to chronic
 pain — A137**

Rezension

Anja Hoffmann
Unser geheimnisvolles Ich — 186

Editorial

Editorial der NWG-Präsidenten zum Amtsantritt — 188

Nachrichten

Protokoll der Mitgliederversammlung — 189

Neueintritte — 192

**Jugend forscht – Sonderpreis der
 Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017 — 194**

Ausblick — 195

Editorial

Editorial

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0031>

Lieber Leser,

die Fähigkeit noxische Bedrohungen wahrzunehmen (Nozizeption) ist eine wichtige physiologische Funktion unseres Körpers. Schmerz ist die bewusste Erfahrung, die aus dem nozizeptiven Einstrom und modulierenden Faktoren entsteht. Der Schmerz verliert oft seine protektive Funktion und wird chronisch, was mit starken Einschränkungen und Leid verbunden ist. Wir gehen davon aus, dass maladaptive Plastizität, die von vielen Faktoren, einschließlich strukturellen und funktionellen und psychosozialen Variablen, getriggert wird, die Grundlage chronischer Schmerzen ist. Ein primäres Ziel der Forschung ist es deshalb, die Mechanismen zu verstehen, die den Übergang vom akuten physiologischen zum chronischen pathologischen Schmerz bedingen.

Trotz großer Fortschritte in unserem Verständnis der molekularen Prozesse und der spezifischen Signalwege in der Neurobiologie der Nozizeption, verstehen wir das Phänomen des chronischen Schmerzes und seiner adäquaten Behandlung nur teilweise. Dabei hat sich insbesondere das Verständnis der neuralen Schaltkreise, die die sensorischen und emotionalen Komponenten des sehr subjektiven Schmerzerlebens bestimmen, als Engstelle herausgestellt. Obwohl wir wissen, dass maladaptive Plastizität ein führendes Erklärungsmodell chronischer Schmerzen ist und es bekannt ist, dass neurale Schaltkreise, die Belohnung, Furcht und Depression medieren, mit nozizeptiven Schaltkreisen interagieren, wissen wir noch wenig über die kausale Rolle dieser neuralen Veränderungen. Der Sonderforschungsbereich (SFB) 1158 „Struktur-Funktions-Merkmale neuraler Bahnen und deren Reorganisation bei chronischen Schmerzen“ hat sich als Ziel gesetzt, die neuralen Schaltkreise und Netzwerke, die Kausalität und Spezifität der Schmerzerfahrung bedingen, zu verstehen, deren Modulation durch psychologische Faktoren zu untersuchen und deren Reorganisation bei chronischem Schmerz zu beleuchten.

Diese Sonderausgabe hat sich zum Ziel gesetzt einige dieser wichtigen Fragestellungen aufzugreifen und behandelt zentrale Fragen zum Verständnis und der Behandlung chronischer Schmerzen. Sie enthält Beiträge von Mitgliedern des SFB1158 sowie von Personen außerhalb des SFB, die wichtige Forschung zu diesem Thema beigetragen haben.

Der Übersichtartikel von Enrico Leipold und Carla Nau gibt einen Überblick über die Rolle von Natriumkanälen, die eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung nozizeptiver Reize an den primären afferenten Nervenendigungen spielen. Die Autoren diskutieren deren Mutationen im Zusammenhang mit wichtigen Schmerzsyndromen und die therapeutischen Möglichkeiten und Herausforderungen, die bei der Gabe von Natriumkanalblockern auftreten. Der Artikel von Stefan Lechner fasst die neuesten Erkenntnisse zur Vielfalt und der sich herauskristallisierenden molekularen und funktionellen Spezifität peripherer Afferenzen zusammen. Er diskutiert die spinalen Neurone, mit denen sie verbunden sind und wie sie die unterschiedlichen Modalitäten der Nozizeption und taktilen sensorischen Information trennen.

Rohini Kuner gibt einen Überblick über die molekularen Mechanismen, die der nozizeptiven Verarbeitung an der ersten Synapse der nozizeptiven Bahnen zugrunde liegen. Sie diskutiert die zunehmenden Belege dafür, dass strukturelle und funktionelle Plastizität spinaler Synapsen beim Übergang vom akuten zum chronischen Schmerz zusammenwirken.

Der Artikel von Patrik Krieger, Rebecca A. Mease und Alexander Groh befasst sich mit der nächsten Station der nozizeptiven Bahn und beleuchtet unser derzeitiges Wissen über thalamokortikales Gating und Schmerzmodulation. Hier wird deutlich, dass der Thalamus nicht nur eine Umschaltstation und Filter ist, sondern eine wichtige Rolle in der Schmerzmodulation spielt.

Der Artikel von Sigrid Elsenbruch gibt einen Überblick darüber, wie viszerale Organe sensorische Reize verarbeiten und diskutiert die Details der reziproken Kommunikation zwischen dem Gehirn und den Viszera, wie diese bei Zuständen der Hypervigilanz moduliert wird und wie diese das sehr weit verbreitete Problem des viszeralen Schmerzes beeinflusst. Schließlich diskutieren Jamila Andoh und Herta Flor die neuesten Befunde zu den Mechanismen von Phantomschmerz, erläutern kritisch periphere und zentrale Einflussfaktoren und zeigen neue Perspektiven auf, wie sich der Schmerz und die gestörten Empfindungen bei Patienten mit Phantomschmerzen beeinflussen lassen.

Wir hoffen, dass diese Beiträge nicht nur das Wissen der neurowissenschaftlichen Gemeinschaft über Schmerz

erhöhen, sondern auch aufzeigen, dass die nozizeptiven Bahnen und das Schmerzsystem ein ausgezeichnetes Modell darstellen, um die Grundzüge der Funktion und Dysfunktion des Nervensystems zu verstehen.

Wir danken der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft und dem Herausgeberteam des Neuroforums, dass sie dieses wissenschaftlich faszinierende und klinisch wichtige Thema ausgewählt haben und danken allen Autoren für ihre Bereitschaft hier mitzuwirken.

Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A031>

Mit freundlichen Grüßen



Rohini Kuner



Herta Flor

Editorial

Editorial

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A031>

Dear readers,

The ability to sense noxious threats (nociception) is an important physiological function of our body. Pain, the conscious percept resulting from nociceptive input and modulating factors, however, can frequently become chronic and lose its protective function, resulting in human suffering. Maladaptive plasticity, triggered by a variety of factors including structural and functional plasticity and psychosocial variables, is currently believed to underlie pain chronicity. A primary goal in the field, therefore, is to elucidate mechanisms mediating the transition between acute, physiological and chronic, pathological pain.

Despite major progress in our understanding of molecular processes and intricate signalling pathways in the neurobiology of nociception, we are far from understanding pain and treating it adequately. A major bottleneck has been the lack of understanding about the nature of neural circuits that determine sensory and emotional components of the highly subjective experience of pain. Moreover, although maladaptive plasticity is established as a leading concept in pain chronicity and it is recognized that neural circuits mediating reward, fear and depression interact with nociceptive circuits in chronic pain patients, the specific nature and the causal role of circuit changes is not understood. The Collaborative Research Center (CRC) 1158 “From nociception to chronic pain: structure-function properties of neural pathways and their reorganization”, funded since 2015 by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, aims to deliver an understanding of cells, circuits and networks that impart causality and specificity to pain, examine their modulation by disease processes and psychosocial factors, and elucidate their reorganization in chronic pain.

This special issue endeavours to address some of these critical questions and covers key topics in understanding and treating chronic pain. It contains contributions of members of CRC1158, but also addresses important research outside of the CRC that is relevant to this topic. The review by Enrico Leipold and Carla Nau provides an over-

view on the sodium channels that are of primary importance in sensing of nociceptive stimuli at primary afferent nerve endings, their mutations associated with major pain disorders and therapeutic opportunities and challenges in employing sodium channel blockers. The article by Stefan Lechner summarizes the latest insights into the diversity and emerging molecular and functional specificity of peripheral afferents and types of spinal neurons they connect with, which serve to segregate diverse modalities of nociception and tactile sensory information. Rohini Kuner reviews molecular mechanisms underlying nociceptive processing at the first synapse in the nociceptive pathway and the accumulating evidence showing that structural and functional plasticity of spinal synapses go hand-in-hand in the transition from acute to chronic pain. Moving further along the nociceptive pathway, the article by Patrik Krieger, Rebecca A. Mease and Alexander Groh reviews our current understanding of thalamocortical gating and modulation of pain, underlining that the thalamus not only serves as a relay centre and filter, but also as an important modulatory venue in shaping pain. The article by Sigrid Elsenbruch reviews how visceral organs sense sensory stimuli and discusses the intricacies of reciprocal communication between the brain and gut, its modulation in states of hypervigilance and how this shapes the highly prevalent problem of visceral pain. Finally, Jamila Andoh and Herta Flor review the latest insights into mechanisms underlying phantom limb pain, critically discuss peripheral and central contributions and outline new perspectives for reversing pain and abnormal perception in patients with phantom limb pain.

We hope that these articles will not only update the neuroscience community on latest insights into pain chronicity, but also highlight that the nociceptive pathway and pain system provide an excellent model for understanding the fundamentals of both function and dysfunction of the nervous system. We are grateful to the *Neurowissenschaftliche Gesellschaft* and the editorial board of *Neuroforum* for choosing to highlight this scientifically fascinating and clinically important topic and thank all contributing authors for their dedicated efforts.

With best wishes,



Rohini Kuner



Herta Flor

Article note: German version available under
<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0031>

Übersichtsartikel

Sigrid Elsenbruch*, Adriane Icenhour und Paul Enck

Viszeraler Schmerz – eine biopsychologische Perspektive

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0029>

Zusammenfassung: Der von inneren Organen ausgehende, viszerale Schmerz unterscheidet sich in entscheidenden Aspekten von somatischen Schmerzen, sodass sich aus der somatischen Schmerzforschung gewonnene Erkenntnisse nur begrenzt übertragen lassen. Zugleich sind insbesondere zentralnervöse Mechanismen der bidirektionalen Kommunikation zwischen Darm und Gehirn bislang nur unzureichend verstanden. Diese Übersichtsarbeit beleuchtet den viszeralen Schmerz aus einer biopsychologischen Perspektive mit Schwerpunkt auf neurowissenschaftlichen Erkenntnissen. Die Bedeutung von Stress und weiteren psychologischen Einflussfaktoren auf die bidirektionale Signalvermittlung entlang der Gehirn-Darm-Achse steht dabei im Fokus. Zudem werden Befunde zu möglichen geschlechtsbezogenen Unterschieden bei viszeralen Schmerzen diskutiert. An der Schnittstelle von biologischer Psychologie, Neurogastroenterologie und den Neurowissenschaften soll so ein Einblick in ein faszinierendes, interdisziplinäres Forschungsgebiet eröffnet werden.

Schlüsselwörter: funktionelle Dyspepsie; funktionelle gastrointestinale Störungen; Gehirn-Darm-Achse; psychologische Faktoren; Reizdarmsyndrom

Hintergrund

Jeder Mensch hat sie schon erlebt – aus den inneren Organen des Thorax, des Abdomens oder des Beckens kommende, viszerale Schmerzen (Viszera = Eingeweide). Der Gastrointestinaltrakt ist durch das vegetative Nervensystem innerviert, sodass sich viszeraler Schmerz maßgeblich von Schmerzempfindungen in somatisch innervierten Organen wie der Haut oder der Muskulatur unterscheidet. Er wird meist als dumpf und diffus wahrgenommen, ist schwieriger zu lokalisieren, und wird als unangenehmer und bedrohlicher empfunden als somatischer Schmerz (Boeckxstaens et al., 2016). Diese perzeptuellen Unterschiede sind sowohl auf anatomische und physiologische, als auch auf zentralnervöse Besonderheiten bei der viszeralen Schmerzverarbeitung zurückzuführen. Dem komplexen Wechselspiel dieser peripheren und neuralen Mechanismen wird das Konzept einer bidirektionalen Gehirn-Darm-Achse am besten gerecht (Abbildung 1).

Die viszerale Organe wie der Darm verfügen nicht über spezifische Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren), sondern haben organspezifische niedrig- und hochschwellige Rezeptorsysteme, die beispielsweise bei Dehnung aktiviert werden. Gesunde Magendarmfunktionen dringen, abgesehen von z. B. dem Sättigungsgefühl oder Stuhl-drang, normalerweise nicht in unser Bewusstsein. Erst die Aktivierung hochschwelliger Rezeptoren, beispielsweise bei starker Dehnung, führt zu einer bewussten Wahrnehmung von Reizen aus dem Magendarmtrakt, einschließlich viszeraler Schmerzen. Viszerale Signale werden über Nervenfasern des vegetativen Nervensystems im Rückenmark umgeschaltet. Hier werden Reflexsysteme initiiert, welche die normalen Funktionen (z. B. Bewegungen des Darms) der viszeralen Organe in Zusammenarbeit mit dem Nervensystem des Magendarmtraktes – dem enterischen Nervensystem – regulieren. Auch wenn ein Großteil der Signale nicht zum Großhirn weitergeleitet wird und sich damit der bewussten Wahrnehmung entzieht, wird ein Teil dieser Informationen aus der Körperperipherie im Hirnstamm registriert. Schmerzhaft viszerale Reize hingegen erreichen höhere schmerzverarbeitende Hirnareale

*Korrespondenzautor: **Sigrid Elsenbruch**, Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Tel: +49 201 7234502, E-Mail: Sigrid.Elsenbruch@uk-essen.de

Adriane Icenhour: Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Tel: +49 201 723 83680, E-Mail: Adriane.Icenhour@uk-essen.de

Paul Enck: Klinik für Innere Medizin VI-Psychosomatik, Universitätsklinikum Tübingen, Frondsbergstr. 23, 72076 Tübingen, Tel: +49 7071 2989118, Fax: +49 7071 294382, E-Mail: paul.enck@uni-tuebingen.de

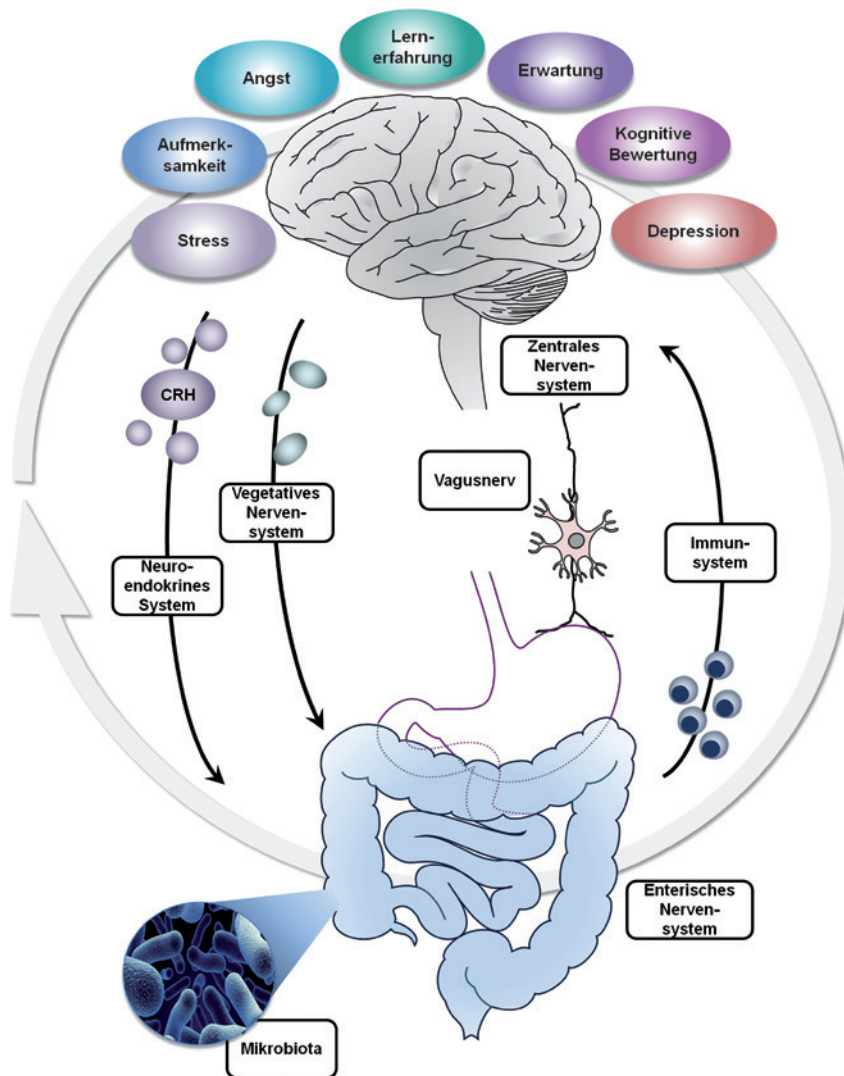


Abb. 1: Schematische Darstellung der bidirektionalen Kommunikationswege entlang der Gehirn-Darm-Achse und ihrer zentralen biologischen und psychologischen Einflussfaktoren. CRH = Corticotropin-releasing Hormon. Die Abbildung wurde unter Verwendung des Motifolio PPT Drawing Toolkits (www.motifolio.com) erstellt.

organ-unpezifisch. Hier sind zudem viszerale Schmerzreize im Gegensatz zu somatischen Signalen nicht im primären, sondern im evolutionsbiologisch älteren, sekundären somatosensorischen Kortex und im Inselkortex repräsentiert. Im Hirnstamm und auch im Großhirn gibt es über verschiedene Kommunikationswege des vegetativen Nervensystems, des Hormonsystems sowie des Immunsystems enge Verbindungen zurück zum enterischen Nervensystem. Den komplexen biologischen und psychologischen Einflussfaktoren auf Störungen der Magen-Darm-Funktion wird ein biopsychosoziales Krankheitsmodell am besten gerecht, welches der Pathophysiologie chronischer viszeraler Schmerzen zugrunde gelegt wird.

Chronische viszerale Schmerzen

Chronischer viszeraler Schmerz tritt als Kernsymptom im Rahmen funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen (*engl. functional gastrointestinal disorders; FGID*) auf, für die nach heutigem Wissensstand keine eindeutige organische Ursache identifiziert werden kann und die als exemplarisch für eine Dysfunktion der Gehirn-Darm-Interaktion betrachtet werden. Darunter ist das Reizdarmsyndrom (RDS), das durch wiederkehrende Unterbauchschmerzen und eine gestörte Darmtätigkeit charakterisiert ist, mit einer Prävalenz von etwa 11% die am häufigsten gestellte Diagnose (Enck et al., 2016), gefolgt von der durch Oberbauchbeschwerden geprägten funktionellen Dyspepsie (FD). Frauen sind dabei deutlich häufiger betroffen, was geschlechtsbezogene Einflüsse nahelegt. FGID schränken die Lebensqualität Betroffener massiv ein und sind mit erheblichen sozioökonomischen Belastungen verbunden.

Eine hohe Überlappung mit psychiatrischen Erkrankungen, vor allem Angststörungen und Depressionen, legen einen maßgeblichen Einfluss psychologischer Faktoren nahe (Van Oudenhove et al., 2016). Trotz einer Vielzahl verfügbarer Therapieoptionen pharmakologischer, psychotherapeutischer oder alternativmedizinischer Natur gelingt es meist nicht, Betroffenen langfristig Symptom-minderung oder gar Symptommfreiheit zu ermöglichen. Dies ist nicht zuletzt dem bislang nur unzureichenden Verständnis der Ursachen und zugrunde liegenden Mechanismen geschuldet und illustriert weiteren Forschungsbedarf (Layer et al., 2011).

Interdisziplinäre Forschungsansätze zur Gehirn-Darm-Achse und ihren Störungen an der Schnittstelle zwischen der Psychologie, den Neurowissenschaften und der Neurogastroenterologie werden diesen komplexen Wechselwirkungen zwischen biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren bestmöglich gerecht (Tanaka et al., 2011; Abbildung 1). Frühere Forschungsarbeiten dokumentierten Veränderungen der gastrointestinalen Motilität und Sensitivität in Reaktion auf emotionalen Stress bei FGID und legten einen Grundstein für neuere Ansätze, die sich mit den peripheren und zentralnervösen Mechanismen

und deren komplexer Interaktion befassen. Wesentliche pathophysiologische Konzepte, die auch im Kontext somatischer Schmerzforschung zentral sind, sind die Allodynie, d. h. eine Überempfindlichkeit, bei der unschädliche, nicht schmerzhafte Reize eine Schmerzempfindung auslösen, sowie die Hyperalgesie, also eine erniedrigte Schmerzschwelle und damit verstärkte Reaktion auf schmerzhafte Reize (Elsenbruch, 2011; Mayer et al., 2015a). Jüngere Arbeiten befassen sich zusätzlich mit veränderten Aufmerksamkeitsprozessen. Der Begriff der Hypervigilanz beschreibt eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber körperlichen Signalen und Prozessen (Elsenbruch and Enck, 2016). Bei chronischen Bauchschmerzen geht dieser selektive Wahrnehmungsfokus auf Signale aus dem Magen-Darm-Trakt mit negativ geprägten Interpretationen im Sinne katastrophisierender Gedanken einher. Gastrointestinale Empfindungen werden demnach stärker als potenziell bedrohliches Krankheitssymptom wahrgenommen, negativ bewertet und emotional eingefärbt erinnert. Der Einfluss dieser zentralnervös vermittelten, psychologischen Faktoren und ihrer Wechselwirkungen auf die Symptomatik bei FGID stehen im Fokus interdisziplinärer, psychobiologischer Forschung zum viszeralem Schmerz.

F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

Creating a Selection to Fit Your Needs

- Scissors
- Retractors
- Magnifiers
- Probes & Hooks
- Bone Instruments
- Animal Identification
- Hemostats
- Forceps
- Surgical & Laboratory Equipment
- Feeding Needles
- Spatulae & Spoons
- Wound Closure
- Surgical Plates
- Instrument Care & Sterilization
- Rongeurs
- Scalpels & Knives
- Clamps
- Pins & Holders
- Needles & Needle Holders
- Student Quality Instruments
- And Much More

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

Visit us at finescience.de or call +49 (0)6221 90 50 50



Stress und psychologische Faktoren Hirnbildgebung

Chronischer Stress und Symptome von Angst oder Depression treten häufig bei PatientInnen mit FGID auf. Sie beeinflussen sowohl den Ausprägungsgrad der gastrointestinalen Symptomatik, als auch die Lebensqualität (Van Oudenhove et al., 2016). Erkenntnisse aus der tierexperimentellen Forschung liefern fundamentales Wissen zu den Mechanismen, die dem Einfluss akuter und chronischer Stressbelastungen auf Funktionen der Gehirn-Darm-Achse zugrunde liegen. Sie dokumentieren zahlreiche stress-induzierte Veränderungen der gastrointestinalen Funktion wie eine Verzögerung der Magenentleerung und eine Beschleunigung der Dünn- und Dickdarmpassage, eine Stimulation der Säuresekretion und eine gehemmte Durchblutung der Schleimhaut (Taché et al., 2017), die teilweise auch für den Menschen nachgewiesen wurden (Boeckxstaens et al., 2016). Diese Effekte sind maßgeblich durch die Mediatoren der Stress-Achse, insbesondere des *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH), vermittelt (Taché et al., 2017). Neueste Ansätze zeigen darüber hinaus komplexe Wechselwirkungen von Stress(-mediatoren) und dem mikrobiellen Milieu des Darms (Mikrobiota) (Mayer et al., 2014; Moloney et al., 2016). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass infolge einer Transplantation des Stuhlinhalts von RDS – PatientInnen in keimfreie Ratten bei den Tieren viszerale Hypersensitivität induziert werden konnte (Crouzet et al., 2013).

Ob und inwieweit Befunde aus Tierstudien zu Stress auf den Menschen übertragbar sind, ist nicht abschließend geklärt. Auch wenn vergleichbare Experimente zu chronischem Stress beim Menschen nicht durchführbar sind, geben Langzeitstudien wertvolle Hinweise auf Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge zwischen chronischen psychologischen Belastungen und chronischen Schmerzen. So konnten bei Personen, die zunächst keine Darm-symptome aufwiesen, erhöhte Angstsymptome und eine geringere Lebensqualität als Risikofaktoren für die spätere Entwicklung einer FGID identifiziert werden (Ford et al., 2008; Koloski et al., 2012). Auch Untersuchungen zum postinfektiösen RDS, das durch akute Darminfektionen ausgelöst wird, dokumentieren prospektiv ein höheres Erkrankungsrisiko durch chronische Stressbelastung und Depressivität (Spiller and Garsed, 2009). Andererseits legt eine aktuelle prospektive Untersuchung nahe, dass emotionale Störungen sowohl vor der Manifestation chronischer viszeraler Schmerzen, also auch in deren Folge auftreten können (Koloski et al., 2016). Komplexe Wechselwirkungen zwischen psychologischen Veränderungen und gastrointestinaler Symptomatik im Sinne eines Teufelskreises erscheinen vor diesem Hintergrund naheliegend.

Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) rücken das Gehirn im Sinne einer „zentralen Schaltstelle“ der Gehirn-Darm-Achse in den Fokus der Forschung zur viszeralen Schmerzverarbeitung bei Gesunden und PatientInnen. Diese Verfahren erlauben die Untersuchung funktioneller Hirnprozesse während der Verarbeitung experimentell induzierter Schmerzreize, und liefern somit wichtige Erkenntnisse zu den neurobiologischen Grundlagen der Integration sensorischer, kognitiver und emotionaler Dimensionen des Schmerzgeschehens.

PatientInnen mit RDS zeigen in Reaktion auf Dehnungen des Enddarms verstärkte neurale Aktivierung insbesondere in Hirnregionen der emotionalen Erregung (*emotional arousal*), der kognitiven Kontrolle, sowie der endogenen Schmerzmodulation im Vergleich zu Gesunden (Mayer et al., 2015b). Während bei Gesunden verstärkt Regionen aktiviert werden, die mit der Schmerz-inhibition assoziiert sind, sind bei PatientInnen vor allem die vermehrte Aktivierung des Thalamus, der Insula und des anterioren cingulären Kortex zu beobachten. Die stärkere Beteiligung dieser Hirnareale als Teil eines zentralen Saliens-Netzwerks unterstreicht die Bedeutung dysfunktionaler Aufmerksamkeitsprozesse im Sinne einer viszeralen Hypervigilanz (Mayer et al., 2015b). Psychologische Faktoren spielen auch hier eine wichtige Rolle. So verändern akuter Stress oder negative Emotionen die neuronalen Aktivierungsmuster bei Gesunden und PatientInnen mit RDS (Elsenbruch et al., 2010a; Phillips et al., 2003). Veränderungen der zentralnervösen Schmerzverarbeitung beim RDS sind zudem nachweislich mit Symptomen von Angst und Depressivität assoziiert (Elsenbruch et al., 2010b). Interessanterweise zeigen PatientInnen bereits in Antizipation von Schmerz veränderte Hirnaktivierungen (Mayer et al., 2015b). Solche antizipatorische Reaktionen, die vor allem in Arealen der Aufmerksamkeit und emotionalen Verarbeitung zu beobachten sind, spiegeln schmerzbezogene Furcht als Resultat assoziativer Lernprozesse wider (Icenhour et al., 2015b; Labus et al., 2013), die auch bei Gesunden die Verarbeitung viszeraler Reize beeinflusst (Icenhour et al., 2017). Schließlich verdeutlichen Studien zu Placebo-Effekten im Kontext viszeraler Schmerzen die Relevanz schmerzbezogener Erwartungen. So führt die Gabe einer wirkstofffreien Substanz (eines Placebos) in Kombination mit der positiven Erwartung einer Schmerzlinderung zu einer Reduktion der wahrgenommenen Schmerzen – einer Placebo-Analgesie. Diese geht einher mit einer signifikanten Reduktion schmerzinduzierter Hirnaktivierung in einem komplexen Netzwerk

von Arealen, die an sensorischen, emotionalen, motivationalen und kognitiven Aspekten der Schmerzmodulation beteiligt sind. Diese Prozesse sind bei PatientInnen mit chronischen viszeralem Schmerzen in Bezug auf neurobiologische Mechanismen bislang nur unzureichend untersucht – eine Forschungslücke, die mit Blick auf das klinische Potenzial von Placebomechanismen bald geschlossen werden sollte (Elsenbruch and Enck, 2015).

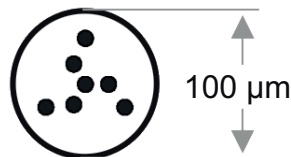
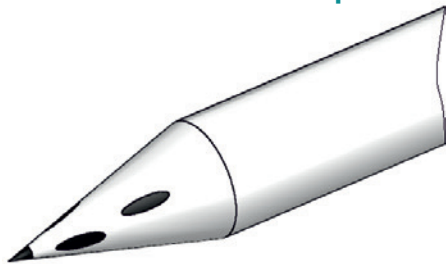
Veränderungen der Hirnfunktion bei PatientInnen mit FGID treten auch spontan unter Ruhebedingungen auf, wie eine zunehmende Zahl von *resting-state* fMRT – Studien belegt. Störungen der spontanen Hirnaktivität und funktionellen Konnektivität, die die Interaktion zwischen neuronalen Systemen abbildet, zeigen sich bei FGID vor allem im *default mode* Netzwerk, das mit selbstreferenziellen, also auf das Ich bezogenen Prozessen einschließlich der Überwachung körperlicher und emotionaler Zustände, assoziiert ist. Daneben sind auch Störungen des Saliens-, des *emotional arousal* und des sensomotorischen Netzwerks beschrieben (Lee et al., 2016; Mayer et al., 2015b), die vor allem Hirnregionen betreffen, für die stimulusinduzierte Veränderungen beschrieben sind und

zusätzlich die Rolle gestörter Prozesse der Aufmerksamkeit und emotionalen Regulation im Kontext chronischer viszeraler Schmerzen unterstreichen.

Verfahren wie die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) oder das *Diffusion-Tensor Imaging* (DTI) erlauben schließlich auch die non-invasive Untersuchung der Hirnstruktur und der Verbindungsbahnen zwischen spezifischen Hirnarealen. Zusammenfassend zeigen sich auch hier bei PatientInnen substantielle Veränderungen vor allem Hirnareale betreffend, die an der sensorischen Verarbeitung, Integration und Modulation beteiligt sind wie dem somatosensorischen Kortex, dem Thalamus, den Basalganglien, sowie in präfrontalen Arealen die mit regulatorischen Prozessen assoziiert sind. Zudem zeigen sich, konsistent mit funktionellen Befunden, auch hier deutliche Veränderungen des Saliensnetzwerks. Interessanterweise waren beobachtete Unterschiede zwischen PatientInnen und Gesunden insbesondere auf psychopathologische Symptome und weniger auf Erkrankungsdauer oder Symptomschwere zurückzuführen (Mayer et al., 2015b). Auch wenn diese Befunde morphologische Veränderungen des Gehirns bei chronischem viszeralem Schmerz nahelegen,



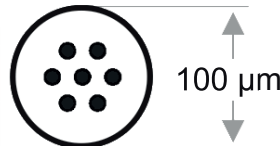
Innovative 3D-Heptode



Thomas RECORDING provides an **innovative design of multichannel electrodes** for neuroscience applications:

- 7 recording channels
- Biocompatible materials
- Customizable connector
- Good signal-to-noise ratio
- High tip reproducibility
- And much more...

Standard Heptode



Scan the QR-code to get more information:



www.ThomasRECORDING.com | info@ThomasRECORDING.com

lassen sie keine Aussage darüber zu, ob diese Ursache oder aber Folge der chronischen Schmerzen sind. Longitudinale Studien sind deshalb notwendig, um Hinweise auf kausale Zusammenhänge zwischen Veränderungen des zentralen Nervensystems und chronischem viszeralem Schmerz ableiten zu können.

Geschlechtsdifferenzen in Bildgebungsstudien zum viszeralem Schmerz

Funktionelle Hirnbildgebungsstudien liefern Hinweise auf eine Rolle des Geschlechts im Kontext der viszeralem Schmerzverarbeitung sowohl bei Gesunden als auch bei von chronischen viszeralem Schmerzen Betroffenen. Dabei zeigen sowohl gesunde Frauen als auch Patientinnen eine stärkere Aktivierung in Hirnarealen, die mit der emotionalen Schmerzverarbeitung und Modulation assoziiert sind (Icenhour et al., 2015a). Dies legt eine Schlüsselrolle emotionaler Prozesse bei der geschlechtsspezifischen Verarbeitung und Modulation akuter viszeralem Schmerzen nahe. Da auch bei psychischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen eine Häufung weiblicher Betroffener zu verzeichnen ist, könnten emotionale Faktoren auch im Sinne psychischer Stressoren als geschlechtsspezifische Risikofaktoren das häufigere Auftreten viszeralem Schmerzen bei Frauen begünstigen. Schließlich scheint jedoch Geschlechtsunterschieden beim viszeralem Schmerz auch ein komplexes Zusammenspiel entlang der Gehirn-Darm-Achse zugrunde zu liegen, bei dem die oben beschriebenen psychologischen Faktoren mit neurobiologischen Mechanismen interagieren. So wird insbesondere weiblichen Geschlechtshormonen ein entscheidender Einfluss auf die viszerale Sensitivität und das Schmerzerleben zugesprochen (Icenhour et al., 2015a). Die Bedeutung der Sexualhormone ist jedoch im Kontext der Hirnverarbeitung viszeralem Schmerzen bislang unzureichend verstanden.

Fazit

Die komplexen Wechselwirkungen zwischen biologischen, psychologischen und sozialen Einflussfaktoren auf das Schmerzerleben machen interdisziplinäre Forschungsansätze an den Schnittstellen von Psychophysiologie, Neurowissenschaften und Neurogastroenterologie notwendig. Ein tieferes Verständnis der Gehirn-Darm-Ach-

se und ihrer komplexen Mechanismen auf biologischer, psychologischer und letztlich auch sozialer Ebene ist essenziell, um langfristig erfolgreiche Therapiekonzepte für die Behandlung chronischer viszeralem Schmerzsyndrome zu implementieren.

Literatur

- Boeckxstaens, G., Camilleri, M., Sifrim, D., Houghton, L. A., Elsenbruch, S., Lindberg, G., Azpiroz, F. and Parkman, H. P. (2016). Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility – Sensation. *Gastroenterology* 150, 1292–1304.e2.
- Crouzet, L., Gaultier, E., Del’Homme, C., Cartier, C., Delmas, E., Dapoigny, M., Fioramonti, J. and Bernalier-Donadille, A. (2013). The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol. Motil.* 25, e272–e282.
- Elsenbruch, S. (2011). Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: A review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms. *Brain. Behav. Immun.* 25, 386–394.
- Elsenbruch, S. and Enck, P. (2015). Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 472–485.
- Elsenbruch, S. and Enck, P. (2016). Psychobiological mechanisms in the pathophysiology of chronic visceral pain. *Schmerz.* 30, 407–411.
- Elsenbruch, S., Rosenberger, C., Bingel, U., Forsting, M., Schedlowski, M. and Gizewski, E. R. (2010a). Patients with irritable bowel syndrome have altered emotional modulation of neural responses to visceral stimuli. *Gastroenterology* 139, 1310–1319.
- Elsenbruch, S., Rosenberger, C., Enck, P., Forsting, M., Schedlowski, M. and Gizewski, E. R. (2010b). Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Gut.* 59, 489–495.
- Enck, P., Aziz, Q., Barbara, G., Farmer, A. D., Fukudo, S., Mayer, E. A., Niesler, B., Quigley, E. M., Rajilić-Stojanović, M., Schemann, M., Schwille-Kiuntke, J., Simren, M., Zipfel, S. and Spiller, R. C. (2016). Irritable bowel syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2, 16014.
- Icenhour, A., Elsenbruch, S. and Benson, S. (2015a). Biological and psychosocial influences on sex- or gender-associated differences in pain. *Gender* 2, 11–28.
- Icenhour, A., Labrenz, F., Ritter, C., Theysohn, N., Forsting, M., Bingel, U. and Elsenbruch, S. (2017). Learning by experience? Visceral pain-related neural and behavioral responses in a classical conditioning paradigm. *Neurogastroenterol. Motil.* doi: 10.1111/nmo.13026.[Epub ahead of print]
- Icenhour, A., Langhorst, J., Benson, S., Schlamann, M., Hampel, S., Engler, H., Forsting, M. and Elsenbruch, S. (2015b). Neural circuitry of abdominal pain-related fear learning and reinstatement in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 27, 114–127.
- Koloski, N. A., Jones, M., Kalantar, J., Weltman, M., Zaguirre, J. and Talley, N. J. (2012). The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut.* 61, 1284–1290.

- Koloski, N. A., Jones, M. and Talley, N. J. (2016). Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 44, 592–600.
- Labus, J. S., Hubbard, C. S., Bueller, J., Ebrat, B., Tillisch, K., Chen, M., Stains, J., Dukes, G. E., Kelleher, D. L., Naliboff, B. D., Fanselow, M. and Mayer, E. A. (2013). Impaired Emotional Learning and Involvement of the Corticotropin-Releasing Factor Signaling System in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 145, 1253.
- Layer, P., Andresen, V., Pehl, C., Allescher, H., Bischoff, S. C., Claßen, M., Enck, P., Frieling, T., Haag, S., Holtmann, G., Karaus, M., Kathemann, S., Keller, J., Kuhlbusch-Zicklam, R., Kruis, W., Langhorst, J., Matthes, H., Mönnikes, H., Müller-Lissner, S., Musial, F., Otto, B., Rosenberger, C., Schemann, M., van der Voort, I., Dathe, K. und Preiss, J. C.; Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, und Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (2011). Irritable Bowel Syndrome: German Consensus Guidelines on Definition, Pathophysiology and Management. German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society of Neurogastroenterology and Motility (DGNM). *Z. Gastroenterol.* 49, 237–293.
- Lee, I.-S., Wang, H., Chae, Y., Preissl, H. and Enck, P. (2016). Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol. Motil.* 28, 793–805.
- Mayer, E. A., Labus, J. S., Tillisch, K., Cole, S. W. and Baldi, P. (2015a). Towards a systems view of IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 592–605.
- Mayer, E. A., Gupta, A., Kilpatrick, L. A. and Hong, J.-Y. (2015b). Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain* 156, S50–63.
- Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F. and Tillisch, K. (2014). Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *J. Neurosci.* 34, 15490–6.
- Moloney, R. D., Johnson, A. C., O'Mahony, S. M., Dinan, T. G., Greenwood-Van Meerveld, B. and Cryan, J. F. (2016). Stress and the Microbiota–Gut–Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS. Neurosci. Ther.* 22, 102–117.
- Phillips, M. L., Gregory, L. J., Cullen, S., Cohen, S., Ng, V., Andrew, C., Giampietro, V., Bullmore, E., Zelaya, F., Amaro, E., Thompson, D. G., Hobson, A. R., Williams, S. C., Brammer, M. and Aziz, Q. (2003). The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain*, 126, 669–684.

FiberOptoMeter II

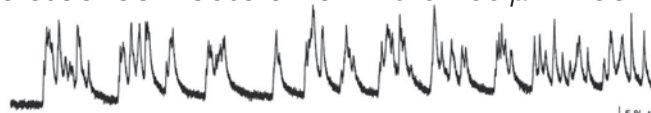
FOM-02M/FOM-02D

Optogenetic Stimulation and Fluorescence Measurement *via* the Same Fiber
Now available with 2 Detectors and Exchangeable Filter Cubes

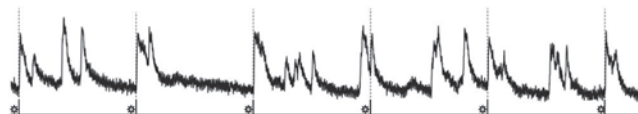


OGB-1 Fluorescence Measurement *via* a 200 μm Fiber

Slow calcium waves, spontaneous activity



Same measurement as above, evoked (*) and spontaneous slow calcium waves



Data kindly provided by
 Dr. A. Stroh and M. Schwalm, Mainz



npi
 Electronic Instruments
 for the Life Sciences

made to measure

npi electronic GmbH

Phone: +49-(0)7141-97302-30
<http://www.npielectronic.com>
support@npielectronic.com

REF: **Justus et al.** (2016), *Nat. Neurosci.* <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4447>

Adelsberger et al. (2014), *Cold Spring Harb Protoc.* <http://dx.doi.org/10.1101/pdb.prot084145>

- Spiller, R. and Garsed, K. (2009). Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 136, 1979–1988.
- Taché, Y., Million, M., Larauche, M. and Yuan, P. Q. (2017). Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract. *Curr. Mol. Pharmacol.* doi: 10.2174/1874467210666170224095741. [Epub ahead of print].
- Tanaka, Y., Kanazawa, M., Fukudo, S. and Drossman, D. A. (2011). Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 17, 131–139.
- Van Damme, S., Crombez, G. and Eccleston, C. (2013). Hypervigilance and Attention to Pain. In G. F. Gebhart and R. F. Schmidt (Eds.), *Encyclopedia of Pain* (pp. 1532–1535). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Van Oudenhove, L., Crowell, M. D., Drossman, D. A., Halpert, A. D., Keefer, L., Lackner, J. M., Murphy, T. B., Naliboff, B. D. and Levy, R. L. (2016). Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 150, 1355–1367. e2.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A029>

Autoreninformationen



Sigrid Elsenbruch
Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen
Tel: +49 201 7234502
E-Mail: Sigrid.Elsenbruch@uk-essen.de

Prof. Dr. Sigrid Elsenbruch, Ph.D. – promovierte in Biologischer Psychologie an der University of Oklahoma Health Sciences Center (Oklahoma City, U.S.A.) mit psychophysiologischen Forschungsarbeiten zum Reizdarmsyndrom und erhielt dort im Jahr 2000 den Doctor of Philosophy (Ph.D.). Als wissenschaftliche Assistentin setzte sie ihre Forschungsarbeiten zum viszeralem Schmerz an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen am Institut für Medizinische Psychologie fort, wo sie im Jahr 2004 habilitierte. Sie wurde von 2009–2014 im Heisenberg-Programm der DFG gefördert. Seit 2011 ist sie Professorin für Experimentelle Psychobiologie unter Berücksichtigung Geschlechtsspezifischer Aspekte an der Universität Duisburg-Essen und forscht am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie mit ihrer Arbeitsgruppe

zu biologischen und psychologischen Aspekten der Gehirn-Darm-Achse im Kontext viszeraler Schmerzen.



Adriane Icenhour
Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen
Tel: +49 201 723 83680
E-Mail: Adriane.Icenhour@uk-essen.de

Dr. Adriane Icenhour, Ph.D. – studierte Psychologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Sie promovierte zu neurobiologischen Mechanismen viszeraler Schmerzen an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Prof. S. Elsenbruch) und schloss die Promotion 2015 ab. Von Anfang 2016 bis Mitte 2017 war Dr. Icenhour als Postdoktorandin (DFG-Stipendium) am Institute of Clinical and Experimental Medicine, Division of Gastroenterology and Center for Medical Image Science and Visualization (CMIV) an der Universität Linköping in Schweden (Prof. Susanna Walter) tätig. Seit ihrer Rückkehr nach Deutschland im Sommer 2017 führt Dr. Icenhour als Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe von Prof. Elsenbruch ihre Forschungstätigkeit fort. Ihr Forschungsschwerpunkt liegt auf den neuronalen Mechanismen einer dysfunktionalen Gehirn-Darm-Kommunikation im Kontext chronischer viszeraler Schmerzen, vor allem beim Reizdarmsyndrom. Ihr Interesse gilt insbesondere schmerzassoziierten Lern- und Gedächtnisprozessen und ihren neuronalen Korrelaten.



Paul Enck
Klinik für Innere Medizin VI-Psychosomatik, Universitätsklinikum Tübingen, Frondsbergstr. 23, 72076 Tübingen
Tel: +49 7071 2989118
Fax: +49 7071 294382
E-Mail: paul.enck@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Paul Enck, Dipl.-Psych. – studierte Erziehungswissenschaften und Geschichte an der Universität Münster (1968–1973) und Psychologie an der Universität Oldenburg (1978–1982). Er promovierte 1985 in Psychologie, erlangte 1992 die Habilitation an der Ruhr-Universität Bochum und wurde 2000 zum Professor ernannt. Von 1994 bis 1998 leitete Prof. Enck das Funktionslabor an der Klinik für Gastroenterologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Seit 1998 ist er als Forschungsleiter am Universitätsklinikum Tübingen, zunächst in der Abteilung für Allgemeine Chirurgie (1998–2004), seit 2004 in der Abteilung für Innere Medizin VI/Psychosomatische Medizin und Psychotherapie.

Sigrid Elsenbruch*, Adriane Icenhour and Paul Enck

Visceral pain – a biopsychological perspective

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A029>

Abstract: Visceral pain arising from inner organs differs from somatic pain in crucial aspects, limiting the possibility to transfer knowledge derived from somatic pain research. The neurobiological mechanisms involved in the bidirectional communication between the brain and the gut along the brain-gut axis remain incompletely understood. This review addresses visceral pain from a biopsychological perspective, with an emphasis on psychological aspects and neuroimaging findings. It focuses on the role of stress and other psychological factors involved in the pathophysiology of chronic visceral pain in functional gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome and summarizes findings on possible sex-related differences. Together, this overview aims to provide insights into a fascinating, interdisciplinary field of research at the interface between biological psychology, neurogastroenterology and the neurosciences.

Keywords: brain-gut axis; functional dyspepsia; functional gastrointestinal disorders; irritable bowel syndrome; psychological factors.

Background

We all have experienced it at least once – visceral pain, arising from the internal organs of the thorax, abdomen or pelvis (viscera = intestines). The gastrointestinal tract is innervated by the vegetative nervous system making visceral pain experiences substantially different from pain in somatically innervated organs like the skin or muscles. It is often described as dull and diffuse, is more difficult to localise and is perceived as more unpleasant and more

threatening than somatic pain (Boeckstaens et al., 2016). These perceptual differences are due to both anatomic and physiological, as well as central nervous characteristics of visceral pain processing. The complex interplay of these peripheral and neural mechanisms can best be described by the concept of a bidirectional brain-gut axis (figure 1).

Visceral organs like the intestines are not equipped with specific pain receptors (nociceptors), but have organ specific low- and high threshold receptor systems, which are activated by e.g. stretching. Usually, we are not aware of physiological gastrointestinal functions, except feelings of satiety or bowel movement. Only activation of high-threshold receptors, for example by intense distensions, leads to the conscious perception of signals from the gastrointestinal tract, including pain. Visceral signals are transmitted to the spinal cord via nerve fibres of the vegetative nervous system. Here, initiation of reflex systems takes place, which, together with the nervous system of the gastrointestinal tract – the enteric nervous system – regulate physiological functions (e.g. gut motility) of the visceral organs. Even though the majority of signals do not get transmitted to the cerebrum and are therefore not consciously perceived, part of this information from the body periphery is registered in the brain stem. Painful visceral stimuli on the other hand are transmitted to higher, pain processing brain areas independent of the affected organ. Moreover, in contrast to somatic stimuli, visceral pain stimuli are not mapped in the primary, but the evolutionary older, secondary somatosensory cortex and the insular cortex. Various communication pathways within the vegetative nervous system, the hormone system, as well as the immune system, allow a tight connection of the brain stem and the cerebrum with the enteric nervous system. The complex array of biological and psychological factors affecting gastrointestinal function can best be described in a biopsychosocial disease model, which is considered to underlie the pathophysiology of chronic visceral pain.

Chronic visceral pain

Chronic visceral pain is the cardinal symptom of functional gastrointestinal disorders (FGID). To date, no distinct organic cause can be identified for these disorders, which are considered exemplary for a dysfunctional brain-gut interaction. With prevalence rates of about 11%, irritable

*Corresponding author: **Sigrid Elsenbruch**, Institute of Medical Psychology and Behavioral Immunobiology, University Hospital Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany, Phone: +49 201 7234502, E-Mail: Sigrid.Elsenbruch@uk-essen.de

Adriane Icenhour: Institute of Medical Psychology and Behavioral Immunobiology, University Hospital Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany, Phone: +49 201 723 83680, E-Mail: Adriane.Icenhour@uk-essen.de

Paul Enck: Department of Internal Medicine VI/Psychosomatic, University Hospital Tübingen, Frondsbergstr. 23, 72076 Tübingen, Germany, Phone: +49 7071 2989118, Fax: +49 7071 294382, E-Mail: paul.enck@uni-tuebingen.de

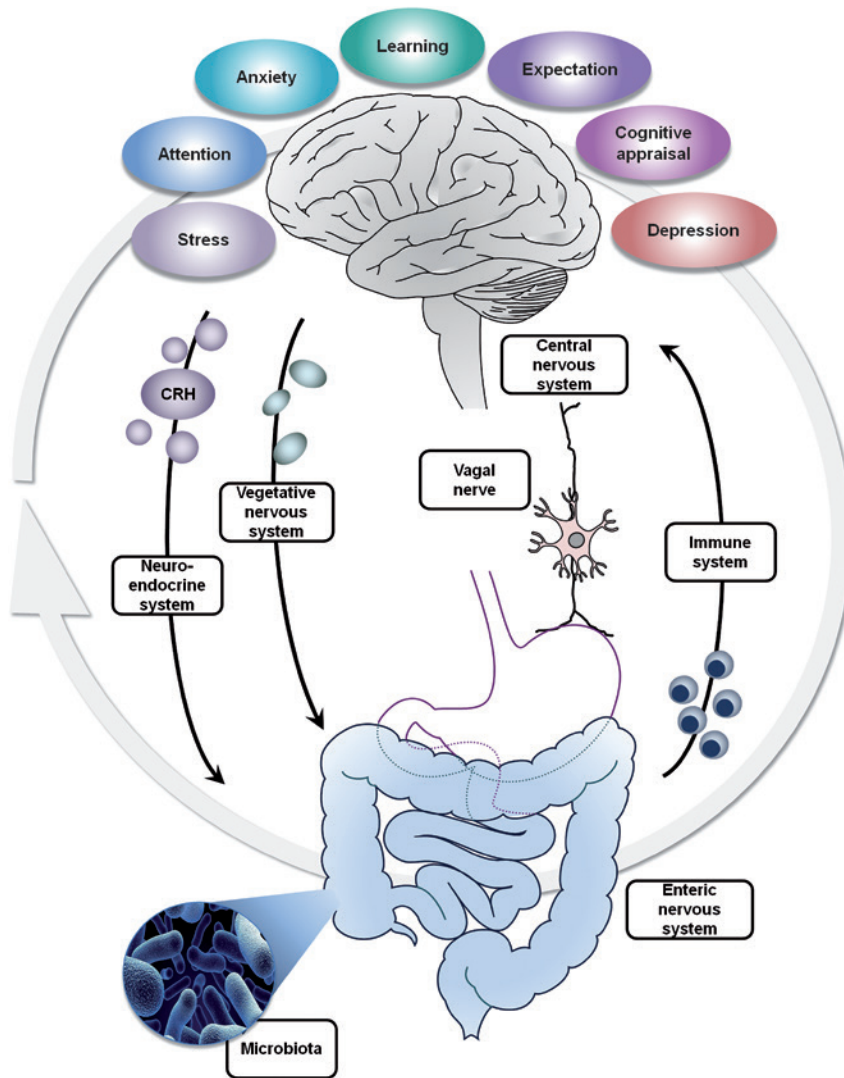


Fig. 1: Schematic illustration of the bidirectional communication pathways along the brain-gut axis and its central biological and psychological modulators. CRH = corticotropin releasing hormone. This figure was created using the Motifolio PPT Drawing Toolkits (www.motifolio.com).

bowel syndrome (IBS), characterized by recurrent abdominal pain and disturbed bowel habits, is the most commonly diagnosed FGID, followed by functional dyspepsia (FD), a disease dominated by upper abdominal pain (Enck et al., 2016). Women are affected considerably more often than men, suggesting sex-related factors. FGID substantially limit the quality of life of patients and are associated with severe socioeconomic consequences. A large overlap with psychiatric disorders, particularly anxiety disorders and depression, suggests that psychological factors play an important role in the etiology and pathophysiology of FGID (Van Oudenhove et al., 2016). Despite a variety of available therapy options including pharmacological, psychotherapeutic or alternative medicine approaches, they often fail to maintain long-term reduction or alleviation of symptoms. This is also due to the fact that the cause and underlying mechanisms of FGID are still poorly

understood, illustrating urgently needed further research (Layer et al., 2011).

Interdisciplinary research approaches investigating the brain-gut axis and its disorders at the interface of psychology, neurogastroenterology and the neurosciences are currently considered best suited to address the complex interplay of biological, psychological and social factors (Tanaka et al., 2011; figure 1). Early studies reporting changes in gastrointestinal motility and sensitivity in response to emotional stress in FGID have laid the foundation for current approaches, which address peripheral and central mechanisms and their interactions. Crucial pathophysiological concepts include allodynia and hyperalgesia, which also play a central role in somatic pain research. Allodynia describes a hypersensitivity, leading to pain sensations evoked by non-harmful and non-painful stimuli, whereas hyperalgesia is characterised by a low

pain threshold, resulting in more pronounced reactions to painful stimuli (Elsenbruch, 2011; Mayer et al., 2015a). More recent studies further focus on the role of changes in attentional processing. The term hypervigilance describes increased attention towards physical signals and processes (Elsenbruch and Enck, 2016). In chronic visceral pain, this selective focus on signals from the gastrointestinal tract is often associated with a negatively biased interpretation involving catastrophising thoughts. Thus, gastrointestinal perceptions are more likely experienced as a potential symptom of disease, negatively evaluated and produce emotional memories. The influence of these centrally-mediated, psychological factors and their interactions on the pathophysiology of FGID represent a key focus of current interdisciplinary, psychobiological research on visceral pain.

Stress and psychological factors

Chronic stress and symptoms of anxiety or depression are often observed in patients suffering from FGID. They affect both, the severity of gastrointestinal symptoms as well as the patients' quality of life (Van Oudenhove et al., 2016). Animal models provide substantial insights into mechanisms underlying the influence of acute and chronic stress on functions of the brain-gut axis. They document various stress-induced changes in gastrointestinal functions such as delayed gastric emptying and accelerated intestinal transit, increased acid secretion and impaired mucosal perfusion (Taché et al., 2017), some of which could also be observed in humans (Boeckstaens et al. 2016). These effects are essentially mediated by components of the stress axis, in particular by corticotropin releasing hormone (CRH, Taché et al., 2017). Moreover, new research approaches demonstrate a complex interaction of stress (-mediators) and the microbial milieu of the gut (microbiota) (Mayer et al., 2014; Moloney et al., 2016). For example, a recent study documents that faecal transplantation from IBS patients into germ-free rats can induce visceral hypersensitivity in the animals (Crouzet et al., 2013).

If and to what extent findings on stress derived from animal studies can be transferred to humans remains to be elucidated. It is not possible to conduct experimental studies on chronic stress in humans, however, longitudinal studies provide important evidence on cause-and-effect-relationships between chronic psychological stress and chronic pain. In these studies, increased anxiety symptoms and reduced quality of life in participants without gastrointestinal complaints could be identified as risk

factors for the development of FGID later in life (Ford et al., 2008; Koloski et al., 2012). Further, prospective studies on post-infectious IBS induced by an acute intestinal infection reveal chronic stress and depression as risk factors for a chronification (Spiller and Garsed, 2009). However, a current prospective study suggests that emotional disturbances can both, precede the manifestation of chronic visceral pain or occur subsequently to the disease (Koloski et al., 2016). Thus, a complex interplay between psychological changes and gastrointestinal symptoms in terms of a vicious cycle are likely to underlie the pathophysiology of FGID.

Brain imaging

Brain imaging techniques such as positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) put the brain as a “central hub” of the brain-gut axis into the focus of research on visceral pain in both health and disease. They allow the investigation of brain responses during the processing of experimentally induced pain stimuli and provide important insights into neurobiological mechanisms underlying the integration of sensory, cognitive and emotional dimensions of pain.

Patients suffering from IBS show increased neural activation in response to rectal distensions particularly in brain regions associated with emotional arousal, cognitive control as well as endogenous pain modulation compared to healthy controls (Mayer et al., 2015b). While controls show activation primarily in brain regions related to pain inhibition, increased responses of the thalamus, insula and the anterior cingulate cortex in IBS has been consistently reported. Stronger involvement of these brain regions as part of a salience network emphasizes the importance of dysfunctional attentional processes in terms of visceral hypervigilance (Mayer et al., 2015b). Acute stress or negative emotions alter neural activation patterns both in healthy volunteers and IBS patients (Elsenbruch et al., 2010a; Phillips et al., 2003), underscoring the key role of psychological factors. Changes in central pain processing in IBS have further been shown to be associated with anxiety symptoms and depression (Elsenbruch et al., 2010b). Interestingly, IBS patients exhibit altered brain activation also during pain anticipation (Mayer et al., 2015b). Such anticipatory responses mainly in brain areas linked to attention and emotional processing, reflect pain-related fear resulting from associative learning processes (Icenhour et al., 2015b, Labus et al., 2013), which influence the processing of visceral stimuli even in healthy humans (Icenhour

et al., 2017). Finally, studies on placebo effects in the context of visceral pain highlight the relevance of pain-related expectations. For example, the administration of an inert substance (a placebo) in combination with positive expectations of pain relief results in an actual reduction of perceived pain – a placebo-analgesia. This effect is paralleled by a significant reduction of pain-induced brain activation in a complex network of brain areas, which are involved in sensory, emotional, motivational and cognitive aspects of pain modulation. However, placebo effects and their underlying neurobiological mechanisms are still poorly understood in patients suffering from chronic visceral pain – a research gap which, with respect to the clinical potential of placebo mechanisms, should be closed soon (Elsenbruch and Enck, 2015).

Patients with FGID also show alterations in spontaneous brain activation under resting conditions, as documented by an increasing number of resting-state fMRI studies. Disturbances in resting-state neural activation and functional connectivity, which illustrates the interaction between neural systems, are most consistently observed in the default mode network, which is associated with self-related processing, including the monitoring of bodily and emotional states. Furthermore, alterations of the salience, the emotional arousal and the sensorimotor networks have been described (Lee et al., 2016; Mayer et al., 2015b), particularly involving brain regions which show stimulus-induced functional changes. These findings lend further support for a key role of disturbed processes of attention and emotional regulation in the context of chronic visceral pain.

Voxel-based morphometry (VBM) or diffusion tensor imaging (DTI) allow a non-invasive investigation of brain structure and tracts connecting specific brain areas. Patients with FGID show substantial alterations also in these structural measures particularly in brain regions involved in sensory processing, integration and modulation, such as the somatosensory cortex, thalamus and basal ganglia and in prefrontal areas, which play a central role in regulatory processes. Further, significant changes in the salience network have been described, consistent with findings from functional imaging. Interestingly, observed differences between patients and healthy controls appear to be mainly attributable to psychopathological symptoms rather than disease duration or symptom severity (Mayer et al., 2015b). Even though existing data suggests morphological changes in the brain in chronic visceral pain, they do not allow conclusions on whether structural alterations are a cause or occur as a consequence of chronic pain. Thus, longitudinal studies are required in order to derive causal

associations between changes in the central nervous system and chronic visceral pain.

Sex-related differences in imaging studies on visceral pain

Functional brain imaging studies provide evidence of sex differences in the context of visceral pain processing, both in healthy humans and in patients suffering from chronic visceral pain. Compared to men, healthy women as well as female patients demonstrate increased pain-induced activation of brain areas associated with emotional pain processing and modulation (Icenhour et al., 2015a), supporting the key role of emotional factors also in sex-related differences in the processing and modulation of acute visceral pain. Given higher prevalence rates in women also for psychological disturbances such as anxiety disorders and depression, emotional factors could, as psychological stressors, be considered sex-specific risk factors, facilitating the development and chronification of visceral pain in women. Ultimately, a complex interplay involving the abovementioned psychological and neurobiological mechanisms is most likely to underlie sex differences in visceral pain. Especially female sex hormones seem to have a crucial impact on visceral sensitivity and pain perception (Icenhour et al., 2015a). However, the relevance of sex hormones in neural processing of visceral pain remains incompletely understood.

Conclusion

The complex interactions between biological, psychological and social factors underlying the subjective experience of visceral pain require interdisciplinary research approaches bridging psychophysiology, neurogastroenterology and the neurosciences. A deeper understanding of the brain-gut axis and its mechanisms on biological, psychological and ultimately also social levels is essential in order to implement successful therapeutic concepts for the treatment of chronic visceral pain.

Translated by Joo-Hee Wälzlein

References

- Boeckstaens, G., Camilleri, M., Sifrim, D., Houghton, L. A., Elsenbruch, S., Lindberg, G., Azpiroz, F. and Parkman, H. P. (2016). Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility – Sensation. *Gastroenterology* 150, 1292–1304.e2.
- Crouzet, L., Gaultier, E., Del’Homme, C., Cartier, C., Delmas, E., Dapoigny, M., Fioramonti, J. and Bernalier-Donadille, A. (2013). The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol. Motil.* 25, e272–e282.
- Elsenbruch, S. (2011). Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: A review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms. *Brain. Behav. Immun.* 25, 386–394.
- Elsenbruch, S. and Enck, P. (2015). Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 472–485.
- Elsenbruch, S. and Enck, P. (2016). Psychobiological mechanisms in the pathophysiology of chronic visceral pain. *Schmerz.* 30, 407–411.
- Elsenbruch, S., Rosenberger, C., Bingel, U., Forsting, M., Schedlowski, M. and Gizewski, E. R. (2010a). Patients with irritable bowel syndrome have altered emotional modulation of neural responses to visceral stimuli. *Gastroenterology* 139, 1310–1319.
- Elsenbruch, S., Rosenberger, C., Enck, P., Forsting, M., Schedlowski, M. and Gizewski, E. R. (2010b). Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Gut.* 59, 489–495.
- Enck, P., Aziz, Q., Barbara, G., Farmer, A. D., Fukudo, S., Mayer, E. A., Niesler, B., Quigley, E. M., Rajilić-Stojanović, M., Schemann, M., Schwille-Kiuntke, J., Simren, M., Zipfel, S. and Spiller, R. C. (2016). Irritable bowel syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2, 16014.
- Icenhour, A., Elsenbruch, S. and Benson, S. (2015a). Biological and psychosocial influences on sex- or gender-associated differences in pain. *Gender* 2, 11–28.
- Icenhour, A., Labrenz, F., Ritter, C., Theysohn, N., Forsting, M., Bingel, U. and Elsenbruch, S. (2017). Learning by experience? Visceral pain-related neural and behavioral responses in a classical conditioning paradigm. *Neurogastroenterol. Motil.* doi: 10.1111/nmo.13026. [Epub ahead of print]
- Icenhour, A., Langhorst, J., Benson, S., Schlamann, M., Hampel, S., Engler, H., Forsting, M. and Elsenbruch, S. (2015b). Neural circuitry of abdominal pain-related fear learning and reinstatement in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 27, 114–127.
- Koloski, N. A., Jones, M., Kalantar, J., Weltman, M., Zaguirre, J. and Talley, N. J. (2012). The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut.* 61, 1284–1290.
- Koloski, N. A., Jones, M. and Talley, N. J. (2016). Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 44, 592–600.
- Labus, J. S., Hubbard, C. S., Bueller, J., Ebrat, B., Tillisch, K., Chen, M., Stains, J., Dukes, G. E., Kelleher, D. L., Naliboff, B. D., Fanselow, M. and Mayer, E. A. (2013). Impaired Emotional Learning and Involvement of the Corticotropin-Releasing Factor Signaling System in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 145, 1253.
- Layer, P., Andresen, V., Pehl, C., Allescher, H., Bischoff, S. C., Claßen, M., Enck, P., Frieling, T., Haag, S., Holtmann, G., Karaus, M., Kathemann, S., Keller, J., Kuhlbusch-Zicklam, R., Kruis, W., Langhorst, J., Matthes, H., Mönnikes, H., Müller-Lissner, S., Musial, F., Otto, B., Rosenberger, C., Schemann, M., van der Voort, I., Dathe, K. and Preiss, J. C.; Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, and Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (2011). Irritable Bowel Syndrome: German Consensus Guidelines on Definition, Pathophysiology and Management. German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society of Neurogastroenterology and Motility (DGNM). *Z. Gastroenterol.* 49, 237–293.
- Lee, I.-S., Wang, H., Chae, Y., Preissl, H. and Enck, P. (2016). Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol. Motil.* 28, 793–805.
- Mayer, E. A., Labus, J. S., Tillisch, K., Cole, S. W. and Baldi, P. (2015a). Towards a systems view of IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 592–605.
- Mayer, E. A., Gupta, A., Kilpatrick, L. A. and Hong, J.-Y. (2015b). Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain* 156, S50–63.
- Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F. and Tillisch, K. (2014). Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *J. Neurosci.* 34, 15490–6.
- Moloney, R. D., Johnson, A. C., O’Mahony, S. M., Dinan, T. G., Greenwood-Van Meerveld, B. and Cryan, J. F. (2016). Stress and the Microbiota–Gut–Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS. Neurosci. Ther.* 22, 102–117.
- Phillips, M. L., Gregory, L. J., Cullen, S., Cohen, S., Ng, V., Andrew, C., Giampietro, V., Bullmore, E., Zelaya, F., Amaro, E., Thompson, D. G., Hobson, A. R., Williams, S. C., Brammer, M. and Aziz, Q. (2003). The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain*, 126, 669–684.
- Spiller, R. and Garsed, K. (2009). Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 136, 1979–1988.
- Taché, Y., Million, M., Larauche, M. and Yuan, P. Q. (2017). Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract. *Curr. Mol. Pharmacol.* doi: 10.2174/1874467210666170224095741. [Epub ahead of print].
- Tanaka, Y., Kanazawa, M., Fukudo, S. and Drossman, D. A. (2011). Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 17, 131–139.
- Van Damme, S., Crombez, G. and Eccleston, C. (2013). Hypervigilance and Attention to Pain. In G. F. Gebhart and R. F. Schmidt (Eds.), *Encyclopedia of Pain* (pp. 1532–1535). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Van Oudenhove, L., Crowell, M. D., Drossman, D. A., Halpert, A. D., Keefer, L., Lackner, J. M., Murphy, T. B., Naliboff, B. D. and Levy, R. L. (2016). Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 150, 1355–1367.e2.

Article note: German version available under
<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0029>

Bionotes



Sigrid Elsenbruch
 Institute of Medical Psychology
 and Behavioral Immunobiology,
 University Hospital Essen, Hufelandstr. 55,
 45122 Essen, Germany
 Phone: +49 201 7234502
 E-mail: Sigrid.Elsenbruch@uk-essen.de

Prof. Dr. Sigrid Elsenbruch, Ph.D. – received her Ph.D. in biological psychology in the year 2000 from the University of Oklahoma Health Sciences Center (Oklahoma City, U.S.A.) for research on irritable bowel syndrome. She continued to work on visceral pain as an assistant professor at the Medical Faculty of the University of Duisburg-Essen in Germany, where she completed her habilitation in 2004. She was funded within the Heisenberg-program of the DFG from 2009–2014. Since 2011, she is a full professor at the Medical Faculty of University of Duisburg-Essen. As Professor of Experimental Psychobiology & Gender Research at the Institute of Medical Psychology & Behavioral Immunobiology, her research team focusses on biological and psychological aspects of the brain-gut axis in human visceral pain.



Adriane Icenhour
 Institute of Medical Psychology
 and Behavioral Immunobiology,
 University Hospital Essen, Hufelandstr. 55,
 45122 Essen, Germany
 Phone: +49 201 723 83680
 E-Mail: Adriane.Icenhour@uk-essen.de

Dr. Adriane Icenhour, Ph.D. – studied psychology at the Justus-Liebig University of Gießen. She obtained her Ph.D. for research on neurobiological mechanisms of visceral pain at the Medical Faculty of the University of Duisburg-Essen (Institute of Medical Psychology and Behavioral Immunobiology, Prof. S. Elsenbruch) in 2015. From 2016 until mid of 2017, Dr. Icenhour was a postdoctoral research fellow (DFG fellowship) at the Institute of Clinical and Experimental Medicine, Division of Gastroenterology und Center for Medical Image Science and Visualization (CMIV), University of Linköping in Sweden (Prof. Susanna Walter). Since her return to Germany in summer 2017, Dr. Icenhour continues her research as a postdoc in the research group of Prof. Elsenbruch. Her research is dedicated to neural mechanisms involved in dysfunctional brain-gut-communication in chronic visceral pain, such as in irritable bowel syndrome. She is particularly interested in pain-related learning and memory processes and their neural underpinnings.



Paul Enck
 Department of Internal Medicine VI/
 Psychosomatic, University Hospital Tübingen,
 Frondsbergstr. 23, 72076 Tübingen,
 Germany
 Phone: +49 7071 2989118
 Fax: +49 7071 294382
 E-mail: paul.enck@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Paul Enck, Dipl.-Psych. – studied educational science and history at the University of Münster (1968–1973) and psychology at the University of Oldenburg (1978–1982). He obtained his Ph.D. in psychology at the University of Tübingen in 1985, completed his habilitation at the Ruhr-University Bochum in 1992 and has been a professor since 2000. From 1994 to 1998, Prof. Enck conducted research at the University Hospital Düsseldorf. Since 1998, he is a Director of Research at the University Hospital Tübingen, initially at the Department of General Surgery (1998–2004), since 2004 at the Department of Internal Medicine VI/Psychosomatic Medicine and Psychotherapy.

Übersichtsartikel

Herta Flor* und Jamila Andoh

Ursache der Phantomschmerzen: Eine dynamische Netzwerkperspektive

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0018>

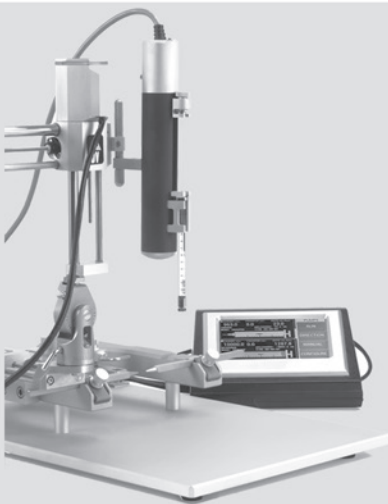
Zusammenfassung: Funktionelle und strukturelle Plastizität in neuronalen Schaltkreisen kann aktiv zu chronischen Schmerzsymptomen beitragen. Die Veränderungen des Zentralnervensystems, die einer Amputation folgen, sind besonders eindrückliche Beispiele der Plastizität des Gehirns. Solche plastischen Veränderungen resultieren aus der kombinierten sensomotorischen Deprivation und intensiven Verhaltensänderungen. Dies beinhaltet sowohl die Aufnahme von kompensatorischen motorischen Fähigkeiten als auch die Bewältigung einer chronischen Schmerzstörung (Phantomschmerz), der eine häufige

Folge einer Amputation ist. In diesem Übersichtsartikel diskutieren wir die neusten Befunde zu funktionellen Veränderungen und Neuorganisation in nozizeptiven Bahnen und integrieren die Analysen aus Untersuchungen an Menschen auf mehreren Ebenen. Wir diskutieren wie funktionelle Veränderungen mit Schmerzsymptomen interagieren, nicht nur lokal im primär somatosensorischen Kortex, sondern auf der Netzwerkebene, in die sowohl spinale als auch zerebrale Regionen des nozizeptiven und Schmerznetzwerks eingebunden sind. Zusätzlich ist es wichtig festzustellen, dass Änderungen in der Funktion von neuronalen Netzwerken auch durch veränderten peripheren Input moduliert werden. Diese zentralen Netz-



WORLD
PRECISION
INSTRUMENTS
Instrumenting scientific ideas

Discover our new Motorised Stereotaxic Frames with our UMP3 injector



MTM-3 Motorised Stereotaxic Frame:

- Accurate microstepping motor drive for high resolution placement
- Touch screen for ease of control
- Graphic controller display for instant operational feedback
- Brain atlas coordinates can be input into the controller, no computer required
- Coordinate distances are automatically calculated
- No more error resulting from reading Vernier scales

UMP3 Micoinjection Pump:

- A versatile pump which uses micro syringes to deliver picoliter to milliliter volumes.
- The pump is optimum for applications that require injections of precise and small amounts of liquid.
- Now with new touch screen controller

For more information please visit us at wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH Tel +49 (0)30 6188845 E-Mail wpide@wpi-europe.com

werke sind dynamisch und sind von verschiedenen psychologischen Faktoren wie Depression oder Angst, Lernprozessen, Prothesennutzung oder Nutzung des intakten Gliedes beeinflusst. Wir postulieren, dass zentrale und periphere Faktoren auf dynamische Weise interagieren und die Phantomerfahrung kreieren.

Schlüsselwörter: Phantomschmerz; funktionelle Reorganisation; neuronale Schaltkreise; psychologische Faktoren

Theorien zu den Ursachen von Phantomschmerz

Die Ursachen von Phantomschmerz (PS) sind nicht gänzlich verstanden. Neue Befunde legen nahe, dass sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen, einschließlich neuroplastischer Veränderungen in kortikalen neuronalen Schaltkreisen, zu PS beitragen. So konnte gezeigt werden, dass Amputierte mit PS oft Veränderungen in der funktionellen Organisation somatotoper Karten im primären somatosensorischen Kortex aufweisen (SI, zusammenfassend siehe Flor et al., 2006). Diese maladaptive Plastizität wird vermutlich von der Deafferenzierung (Verlust der eingehenden Signale aus dem fehlenden Glied) verursacht, jedoch legen neuere Befunde zu bildgebenden Verfahren oder pharmakologischen Interventionen nahe, dass auch andere Mechanismen zum PS beitragen können. So haben z. B. Makin et al. (2013) gezeigt, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen der Stärke des PS und Aktivität in den somatosensorischen Regionen, die die Phantomhand repräsentieren, gibt und haben postuliert, dass erhaltene Funktionen im SI-Gebiet den PS bedingen. Vaso et al. (2014) konnten durch Unterdrückung von peripheren Einstrom durch Lidocain auf spinaler Ebene oder dem Hinterwurzelganglion den PS reduzieren. Sie schlossen daraus, dass das PS periphere Ursachen hat. Jedoch fehlten in dieser Studie adäquate Plazebobedingungen, sie war nicht verblindet, und es gab keine standardisierte Schmerzerhebung. Somit ist die Rolle peripherer Faktoren beim Phantomschmerz noch offen. Diese könnte man am besten in Längsschnittstudien untersuchen, jedoch sind diese schwierig durchzuführen, da es sich bei Personen vor einer Amputation oft um multimorbide Patienten handelt.

Die Idee, dass zentrale (entweder maladaptive Reorganisation oder erhaltene Organisation) oder periphere

Ursachen von PS existieren, betont die Komplexität des Phänomens PS, jedoch sind diese unterschiedlichen Zugänge nicht notwendigerweise exklusiv. So schlugen z. B. Spitzer et al. (1995) ein Netzwerkmodell der Deafferenzierung vor, in dem sie zeigten, dass Reorganisationsprozesse auch von unstrukturierten Input aus der Peripherie beeinflusst werden können. Der unstrukturierte Input könnte im verbleibenden Stumpf generiert werden, aber auch im Hinterwurzelganglion und dieses abnorme Rauschen von der Peripherie könnte zur kortikalen Reorganisation beitragen. Mackert et al. (2003) verwendeten Nervenstimulation, um Input in die Zone, die vorher das jetzt amputierte Glied repräsentiert hatte, zu generieren, konnten jedoch keinen Phantomschmerz durch diese Stimulation erzeugen. Zusätzlich konnte in einem ähnlichen komputationalen Modell von PS (Boström et al., 2014) gezeigt werden, dass sowohl das Ausmaß der Reorganisation während der taktilen Stimulation als auch das Niveau der kortikalen Aktivität bei Phantombewegungen bei starkem PS im Vergleich zu schwachem PS erhöht waren. Die Autoren berichteten eine stärkere Aktivierung in der Region der erhaltenen Hand, aber diese Region war kleiner im Vergleich zu der Region, die von Phantombewegungen bei schmerzfreien Amputierten aktiviert wurde oder von Handbewegungen Gesunder. Dies stützt die Idee, dass maladaptive Reorganisation während taktiler Stimulation und die andauernde Repräsentation des Gliedes während Phantombewegungen miteinander in Zusammenhang stehen und einen ähnlichen zugrunde liegenden Mechanismus haben, der möglicherweise durch deafferenzierungsbedingte Disinhibition getrieben wird. In welchem Umfang eine aufrecht erhaltene Repräsentation des Gliedes zum PS beiträgt, ist Gegenstand einer andauernden Diskussion. Makin et al. (2013) postulierten, dass Phantomschmerzen direkt mit der erhaltenen Repräsentation des Phantomgliedes in Zusammenhang stehen, jedoch verwendete die Arbeitsgruppe Phantombewegungen und vorgestellte Bewegungen, um die kortikale Repräsentation zu bestimmen. Aktivitätsbezogene Karten unterscheiden sich jedoch von stimulationsbezogenen Karten. So fanden im Gegensatz dazu Diers et al. (2010), dass die Beobachtung eines gespiegelten Bildes des sich bewegenden intakten Gliedes, das dann in der Wahrnehmung einer Bewegung des Phantomgliedes entspricht, zu keiner Aktivierung der Repräsentation des Areals der amputierten Hand im primären somatosensorischen Kortex in Amputierten mit PS führte. Im Gegenteil, die Autoren konnten zeigen, dass mehr Aktivierung in der früheren Handrepräsentation mit mehr PS einherging, ein Befund, der dem von Makin et al. (2013) direkt widerspricht. Jedoch wurden in einem Fall Phantombewegungen durchgeführt oder vorgestellt und

im anderen über einen Spiegel erzeugt. Foell et al. (2014) berichteten, dass das Spiegeltraining die frühere kortikale Repräsentation des amputierten Gliedes reaktivieren kann und zeigten einen engen Zusammenhang zwischen der Reduktion von PS und der Reaktivierung und Normalisierung der kortikalen Repräsentation. Deswegen postulieren wir, dass es je nach experimentellem Kontext oder Methode Evidenz für entweder eine Reorganisation oder eine Aufrechterhaltung der Repräsentation des amputierten Gliedes geben kann. Wir glauben, dass sowohl die kortikale Reorganisation als auch die Aufrechterhaltung der Repräsentation nicht gegensätzliche Phänomene sind, sondern dass sie komplementäre Befunde sein könnten. Da motorische, sensomotorische und sensorische Karten unterschiedliche Funktionen haben, könnten deren Repräsentationen sich auch unterscheiden. Dies passt zu einer dynamischen Sicht von sensorischen kortikalen Karten, die sie sich mit dem Kontext und den Aufgaben ändern (Limanowski und Blankenburg, 2016), und nicht als feste und fixe Repräsentationen betrachtet werden können. Auf der Basis dieser Befunde und theoretischen Annahmen kann man von einer Interaktion peripherer und zentraler Prozesse in der Entwicklung und Aufrechterhaltung von PS ausgehen, wie dies z. B. von Flor et al. (2006) vorgeschlagen wurde. Somit gehen maladaptive Reorganisationsprozesse und die andauernde Repräsentation des Areal des amputierten Gliedes Hand in Hand.

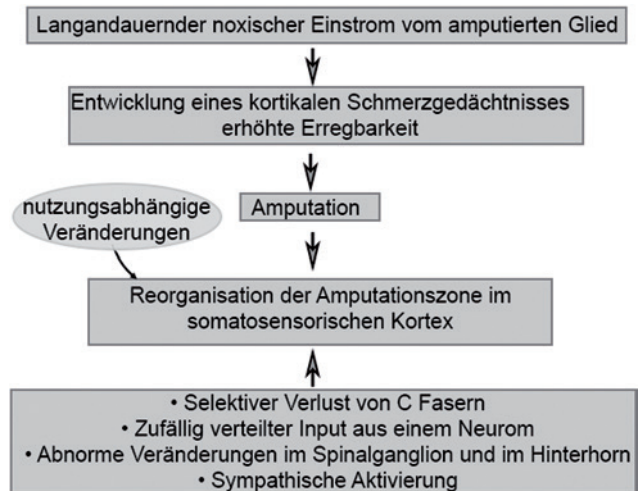


Abb. 1: Schematisches Diagramm der Hauptfaktoren, die für die Entwicklung von Phantomschmerz relevant sind

Reorganisation auf der Ebene von Netzwerken

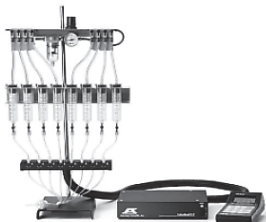
Die vorherige Literatur zum PS war vor allem auf Reorganisation im primären somatosensorischen und motorischen Kortex fokussiert, jedoch weiß man wenig über die Konsequenzen von chronischem Schmerz auf der Ebene der globalen Reorganisation des Gehirns. Der primäre somatosensorische Kortex ist mit anderen primären sensorischen Arealen (z. B. den visuellen Kortizes) und ebenso mit dem motorischen Kortex und mit höheren sensomotorischen und Assoziationsarealen (z. B. prämotorische

SCIENCE PRODUCTS GmbH

for Research in Life Sciences



2-Photon Microscopy, Amplifiers, Micromanipulators, Stimulators & Stimulus Isolators, Electrodes, Data Acquisition & Data Analysis Systems, Microinjection & Perfusion Systems, Temperature Controlling Systems, Stereotaxic Instruments, Micropipette Pullers, Microforges & Bevelers, Glass Capillaries, Wires, Tables & Faraday Cages ...and more!



SCIENCE PRODUCTS GmbH
Hofheimer Str. 63 · D-65719 Hofheim · Germany
Tel.: +49 6192 / 90 13 96 · Fax: +49 6192 / 90 13 98
info@science-products.com · www.science-products.com

und temporoparietale Kortizes) verknüpft. Deswegen ist es wahrscheinlich, dass lokale Veränderungen zu einer Kaskade von kortikalen Reorganisationsprozessen auch in entfernten damit verbundenen Arealen führen. So zeigten z. B. Makin et al. (2010), dass die Amputation eines Gliedes auch die visuell-räumliche Wahrnehmung der Teilnehmer beeinflusst, dergestalt, dass Amputierte einen räumlichen Neglekt auf der amputierten Seite zeigten und stattdessen die intakte Seite bevorzugten. Ebenso haben Preissler et al. (2013) gezeigt, dass Personen mit PS keine Zunahme der grauen Substanz im visuellen Kortex zeigten, die sonst bei Amputierten ohne PS auftritt. Sie schlugen vor, dass es sich hier um kompensatorische visuelle Prozesse bei den schmerzfreien Amputierten handeln könnte. Diese Befunde passen zur vorhergehenden Literatur, die gezeigt hat, dass auch im okzipitotemporalen Kortex eine topografisch organisierte Körperkarte existiert (Orlov et al., 2010).

Läsionen in nicht humanen Primaten zeigten, dass es nach einer ischämischen Verletzung der M1-Handrepräsentation zu einer außerordentlichen Proliferation von neuen ventral-prämotorischen (PMv) Projektionen in der Handregion des primären somatosensorischen Kortex (SI) kommt und ebenso zu reziproken Projektionen von SI zum PMv. Diese auf Verletzung folgende Aussprossung könnte eine „Reparaturstrategie“ von SI sein, um die motorischen Regionen wieder mit den somatosensorischen Regionen zu verknüpfen (Dancause et al., 2005). Es ist unklar, ob solche Veränderungen eine direkte Folge der Verletzung sind, oder ob sie durch die Entwicklung von kompensatorischen Verhaltensweisen, die die nicht verletzten MISI-Kortizes oder interkortikale Verbindungen mit anderen kortikalen Regionen betreffen, oder ihre direkten kortikospinalen Projektionsbahnen entstehen (Abb. 1). So konnte gezeigt werden, dass die interhemisphärische Konnektivität in S1 und Phantomempfindungen miteinander in Zusammenhang stehen (Makin et al., 2013). Hier könnte nutzungsabhängige Plastizität bezogen auf kompensatorische Nutzung des anderen Gliedes aber auch das Ausmaß der Prothesennutzung eine wichtige Rolle spielen (z. B. Lotze et al., 1999). Zusätzlich konnte man zeigen, dass es zu einer verstärkten Konnektivität zwischen dem Verletzten SI-Kortex und medialen und präfrontalen Arealen kommt (auf der Basis von Daten zum Default Mode Network; Makin et al., 2015).

Darüber hinaus ist bekannt, dass Netzwerke dynamisch sind, da sie das Endprodukt von Interaktionen zwischen multiplen sensorischen, motorischen und kognitiven Regionen sind und dies unterstützt die Idee einer flexiblen dynamischen Repräsentation des Körpers im Kortex, der von multisensorischen Informationen rekonstruiert wird (Limanowski und Blankenburg, 2016). Solche

großflächigen Reorganisationsprozesse betonen die Komplexität des Phantomschmerzphänomens und müssen weiter untersucht werden.

Darüber hinaus ist es so, dass die funktionellen Attribute und Repräsentationen spezifischer sensorischer Wahrnehmungen wie auch deren Verhaltenskonsequenzen sich über kurze wie auch lange Zeiträume verändern können (Flor et al., 2006; Kuner, 2010). Somit kann man erwarten, dass akuter Schmerz, der selbst schon eine komplexe multifaktorielle Erfahrung ist, Interaktionen zwischen verschiedenen neuronalen Schaltkreisen, die in peripheren, spinalen und Hirnregionen verteilt sind, involvieren und dass sich jeder dieser lokalen Schaltkreise in einer Aktivitäts- und störungsspezifischen Art verändert, wenn die Chronifizierung einsetzt. Jedoch wissen wir bislang nicht, welche maladaptiven Plastizitätsprozesse eine Ursache und welche eine Konsequenz chronischer Schmerzen sind, und ein detailliertes Verständnis der zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen fehlt noch. Darüber hinaus wissen wir nicht, welches der funktionelle Beitrag verschiedener peripherer oder zentraler Mechanismen ist und dies ist ein Gegenstand von Diskussion und Kontroversen, nicht zuletzt, weil dies wichtige Konsequenzen für die Entwicklung von therapeutischen Zugängen hat.

Komorbiditäten: Überlappende neuronale Schaltkreise bei chronischem Schmerz

Funktionelle Plastizität und Reorganisation in nozizeptiven Bahnen korrelieren räumlich und zeitlich mit verschiedenen Aspekten von chronischem Schmerz und bilden in einigen Fällen ein mechanistisches Korrelat für funktionelle Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung, im schmerzbezogenen Affekt und der Chronizität wie auch Komorbiditäten von chronischen Schmerzen. Daten über die Komorbidität von chronischem Schmerz mit Störungen wie Angst oder Depression und deren Ähnlichkeit mit Mechanismen von Sucht und stressbezogenen Störungen legen nahe, dass chronischer Schmerz nicht ausschließlich in nozizeptiven Schaltkreisen repräsentiert ist und dass sich mit der Zeit und mit zunehmender Chronizität Assoziationen mit andern Schaltkreisen bilden, und diese Schaltkreise sich überlappen können. Zusätzlich ist es so, dass Depression, Stresserfahrungen und bestimmte Lernmuster, wie z. B. eine Neigung, sehr stark auf Belohnung zu reagieren, das nozizeptive System in Richtung Chroni-

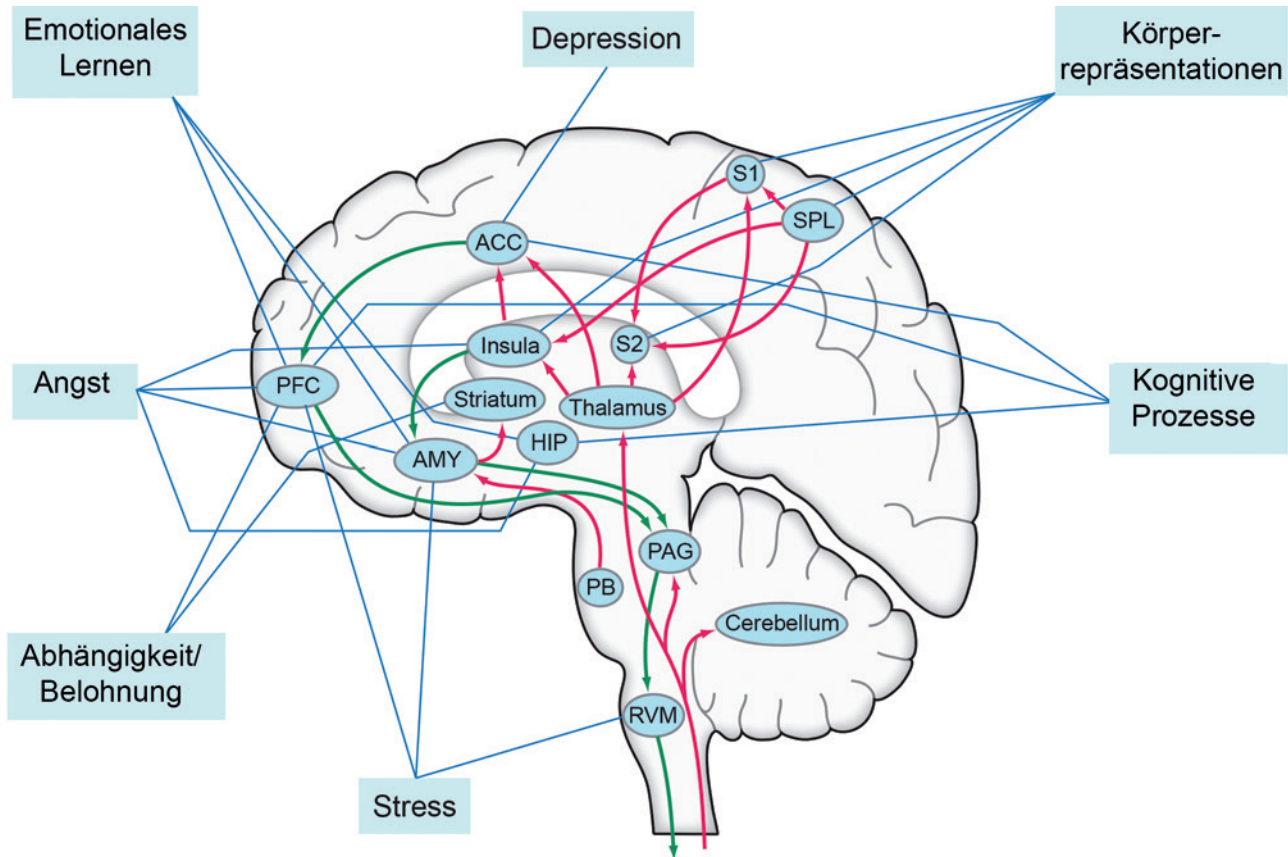


Abb. 2: Globale Faktoren, die das Ausmaß an Phantomschmerz modulieren und assoziierte Hirnareal

zität auslenken könnten. Es ist dann möglich, dass diese Schaltkreise, die in den chronischen Schmerz involviert sind, denen ähnlich sind, die emotionale, motivationale und kognitive Prozesse repräsentieren (Bushnell et al., 2013). So konnte man zum Beispiel zeigen, dass Patienten mit Fibromyalgie nicht in der Lage sind, Schmerz durch positive Stimmung zu modulieren. Während Gesunde eine Verminderung von Schmerz und Unangenehmheit zeigen, wenn sie gleichzeitig positive Erlebnisse haben, weisen Patienten mit Fibromyalgie eine Verstärkung der Schmerzintensität und Unangenehmheit auf, wenn ein angenehmer emotionaler Hintergrund vorliegt (Kamping et al., 2013). Dies geht einher mit reduzierter Aktivierung im sekundären somatosensorischen Kortex, der Insel, dem orbitofrontalen Kortex und der anterioren Gyrus cinguli. Darüber hinaus hat sich zeigen lassen, dass die striatale Aktivierung als Indikator von motivationalem Verhalten gestört ist. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Patienten mit chronischen Schmerzen weniger effizient Schmerz durch positive Gefühle modulieren können und dass sie weniger von appetitiven Ereignissen als Gesunde profitieren können. Dies passt zu Befunden, die zeigen, dass die

Verarbeitung von Belohnung im chronischen Schmerzzustand verändert ist (Navratilova et al., 2014). Es gibt somit gute Hinweise darauf, dass chronischer Schmerz motivationales Verhalten stört und mit einer defizienten Modulation z. B. des dopaminergen Systems einhergeht (Martikainen et al., 2015). Somit gibt es Ähnlichkeiten zwischen der Entwicklung von abhängigem Verhalten und chronischem Schmerz, und es ist möglich, dass der Versuch, Schmerzreduktion zu erhalten, zu einer defizitären Verarbeitung anderer Arten von belohnenden Reizen führen kann. Es kommt somit zu einer Art Übernahme von nozizeptiven Schaltkreisen, von denen, die in die an der Verarbeitung von Belohnung involviert sind (Elman und Borsook, 2016). Dies ist in völliger Übereinstimmung mit bereits lange existierenden Modellen zur operanten Konditionierung chronischen Schmerzes (Main et al., 2014).

Jedoch involviert chronischer Schmerz nicht nur Veränderungen in der Verarbeitung von Belohnung, sondern auch Veränderungen in der Verarbeitung von aversiven Reizen, spezifisch im aversiven emotionalen Lernen. So konnten mehrere Studien zeigen, dass chronischer Schmerz von verstärkten Hirnaktivierungen auf Assoziati-

onen von Schmerzen mit schmerzbezogenen Signalen begleitet wird, die mit negativer Antizipation und Angst vor Schmerzen assoziiert sind. Hier kommt es dann zu Furcht vor Schmerz und zu Aktivierungen in einem Schaltkreis, der die Amygdala, den Hippokampus und präfrontale Areale umfasst (Hashmi et al, 2013). In diesem Kontext ist die Extinktion von aversiven Gedächtnisinhalten eventuell wichtiger als die Akquisition der Furchtreaktionen, und Furchtedächtnisprozesse könnten ein wichtiger Fokus für weitere Forschungsaktivitäten sein. Dieses Überwiegen von aversivem emotionalem Lernen könnte auch die deutliche Überlappung von chronischem Schmerz und Angststörungen erklären (Abb. 2). Darüber hinaus treten Depression und chronischer Schmerz oft in einer komorbiden Weise auf und es wurde vorgeschlagen, dass neuroinflammatorische Prozesse ein gemeinsamer Mediator sein könnten. Zusätzlich sind maladaptive kognitive Prozesse wie Katastrophendenken oder Überzeugungen von Hilf- und Hoffnungslosigkeit wie auch Rumination in chronischen Schmerzzuständen erhöht. Diese können die schmerzassoziierten Überaktivierungen, die man in salienzbezogenen neuronalen Netzwerken sieht, verstärken, beinhalten Veränderungen in der funktionellen Konnektivität dieser Areale und dies könnte ein weiterer wichtiger Chronifizierungsmechanismus sein (Kucyi et al., 2014,). In diesem Kontext ist die Erfahrung von Stress und die Bewältigung von Stress eine andere wichtige Determinante des Auftretens chronischer Schmerzen. So gibt es viele Hinweise, dass Stress und Trauma die in Schmerz involvierten Hirnregionen und Schaltkreise verändern, insbesondere diejenigen, die in emotionale und motivationale Prozesse involviert sind, und es konnte auch gezeigt werden, dass das Stresserleben einer der besten Prädiktoren für Schmerzchronizität ist. Darüber hinaus kann Stress die Extinktion von aversiven Gedächtnisinhalten beeinträchtigen und das Wiederauftreten von bereits gelöschten aversiven Gedächtnisinhalten begünstigen und könnte somit aversive Interaktionen von Emotionen und Schmerz perpetuieren (Elsenbruch und Wolf, 2015).

Schließlich muss man Veränderungen in der Körperrepräsentation als einen Kontext betrachten, in dem die Schmerzverarbeitung auftritt. So konnte man zum Beispiel zeigen, dass Patienten, die an einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom leiden, das Gefühl der Fremdheit des betroffenen Gliedes berichten, und sie zeigen auch Störungen in der Fähigkeit, den betroffenen Körperteil nach taktiler Stimulation zu identifizieren. Sie weisen darüber hinaus Defizite in der generellen Wahrnehmung von Körperpositionen und auch Veränderungen in der Größenwahrnehmung des betroffenen Gliedes auf. Des Weiteren ist sowohl die taktile als auch die proprio-

zeptive Wahrnehmungsfähigkeit gestört (Tsay et al., 2015). Wie diese Veränderungen zur Schmerzchronizität beitragen, ist derzeit noch wenig bekannt, obwohl Interventionen, die die Körperrepräsentation bei Schmerz verändern, durchaus erfolgreich sind (Flor, 2012).

Schlussfolgerungen

Wir postulieren, dass Phantomschmerz das Ergebnis einer komplexen Interaktion von peripheren und zentralen Faktoren ist und dass Reorganisationsprozesse in mehreren Hirnregionen zur Schmerzerfahrung beitragen, die durch peripheren Input moduliert werden kann. Sowohl verletzungs- als auch nutzungsabhängige Plastizitätsmechanismen sind aktiv und interagieren in einer dynamischen Weise über die Zeit. Für die Behandlung von Phantomschmerz bedeutet dies, dass man kortikale Repräsentationen zum Ziel der Intervention machen muss.

Literatur

- Boström, K.J., de Lussanet, M.H., Weiss, T., Puta, C. and Wagner, H. (2014). A computational model unifies apparently contradictory findings concerning phantom pain. *Sci. Rep.* 4, 5298.
- Bushnell, M.C., Ceko, M. and Low, L.A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 502–511.
- Dancause, N., Barbay, S., Frost, S.B., Plautz, E.J., Chen, D., Zoubina, E.V., Stowe, A.M. and Nudo, R.J. (2005). Extensive cortical rewiring after brain injury. *J. Neurosci.* 25, 10167–10179.
- Diers, M., Christmann, C., Koeppe, C., Ruf, M. and Flor, H. (2010). Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *Pain* 149, 296–304.
- Elman, I. and Borsook, D. (2016). Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron* 89, 11–36.
- Elsenbruch, S. and Wolf, O.T. (2015). Could Stress Contribute to Pain-Related Fear in Chronic Pain? *Front. Behav. Neurosci.* 9, 340.
- Flor, H. (2012). New developments in the understanding and management of persistent pain. *Curr. Opin. Psych.* 25, 109–113.
- Flor, H., Nikolajsen, L. and Staehelin Jensen, T. (2006). Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 873–881.
- Foell, J., Bekrater-Bodmann, R., Diers, M. and Flor, H. (2014). Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation. *Eur. J. Pain* 18, 729–739.
- Hashmi, J.A., Baliki, M.N., Huang, L., Baria, A.T., Torbey, S., Hermann, K.M., Schnitzer, T.J. and Apkarian, A.V. (2013). Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 136, 2751–2768.

- Kamping, S., Bomba, I.C., Kanske, P., Diesch, E. and Flor, H. (2013). Deficient modulation of pain by a positive emotional context in fibromyalgia patients. *Pain* 154, 1846–1855.
- Kucyi, A., Moayedi, M., Weissman-Fogel, I., Goldberg, M.B., Freeman, B.V., Tenenbaum, H.C. and Davis, K.D. (2014). Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *J. Neurosci.* 34, 3969–3975.
- Kuner, R. (2010). Central mechanisms of pathological pain. *Nat. Med.* 16, 1258–1266.
- Lang, P.J. and Davis, M. (2006). Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Prog. Brain Res.* 156, 3–29.
- Limanowski, J. and Blankenburg, F. (2016). Integration of Visual and Proprioceptive Limb Position Information in Human Posterior Parietal, Premotor, and Extrastriate Cortex. *J. Neurosci.* 36, 2582–2589.
- Lotze, M., Grodd, W., Birbaumer, N., Erb, M., Huse, E. and Flor, H. (1999). Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat. Neurosci.* 2, 501–502.
- Mackert, B.M., Sappok, T., Grusser, S., Flor, H. and Curio, G. (2003). The eloquence of silent cortex: analysis of afferent input to deafferented cortex in arm amputees. *NeuroReport* 14, 409–412.
- Main, C.J., Keefe, F.J., Jensen, M.P. and Vlaeyen, J.W.S. (2014). Fordyce's behavioral methods for chronic pain and illness: republished with invited commentaries. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Makin, T.R., Wilf, M., Schwartz, I. and Zohary, E. (2010). Amputees "neglect" the space near their missing hand. *Psychol. Sci.*, 55–57.
- Makin, T.R., Scholz, J., Filippini, N., Henderson Slater, D., Tracey, I. and Johansen-Berg, H. (2013). Phantom pain is associated with preserved structure and function in the former hand area. *Nat. Comm.*, 1570.
- Makin, T.R., Filippini, N., Duff, E.P., Henderson Slater, D., Tracey, I. and Johansen-Berg, H. (2015). Network-level reorganisation of functional connectivity following arm amputation. *NeuroImage*, 217–225.
- Martikainen, I.K., Nuechterlein, E.B., Pecina, M., Love, T.M., Cummiford, C.M., Green, C.R., Stohler, C.S. and Zubieta, J.K. (2015). Chronic Back Pain Is Associated with Alterations in Dopamine Neurotransmission in the Ventral Striatum. *J. Neurosci.* 35, 9957–9965.
- Navratilova, E. and Porreca, F. (2014). Reward and motivation in pain and pain relief. *Nat. Neurosci.* 17, 1304–1312.
- Orlov, T., Makin, T.R. and Zohary, E. (2010). Topographic representation of the human body in the occipitotemporal cortex. *Neuron* 68, 586–600.
- Preissler, S., Feiler, J., Dietrich, C., Hofmann, G.O., Miltner, W.H. and Weiss, T. (2013). Gray matter changes following limb amputation with high and low intensities of phantom limb pain. *Cereb. Cortex* 23, 1038–1048.
- Spitzer, M., Bohler, P., Weisbrod, M. and Kischka, U. (1995). A neural network model of phantom limbs. *Biol. Cybern.* 72, 197–206.
- Tsay, A., Allen, T.J., Proske, U. and Giummarra, M.J. (2015). Sensing the body in chronic pain: a review of psychophysical studies implicating altered body representation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 52, 221–232.

- Vaso, A., Adahan, H.M., Gjika, A., Zahaj, S., Zhurda, T., Vyshka, G. and Devor, M. (2014). Peripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain* 155, 1384–1391.

Danksagung: Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB1158/B07an H.F und J.A.) finanziert. H.F. erhielt Unterstützung durch ein Advanced Grant des Europäischen Forschungsrates (Projekt 230249). Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Glossar

- ACC: anteriorer Gyriuscinguli;
 BG: Basalganglien;
 M1: primärer motorischer Kortex;
 PAG: periaquäduktales Grau;
 PFC: präfrontaler Kortex;
 S1: primärer somatosensorischer Kortex;
 S2: sekundärer somatosensorischer Kortex.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A018>

Autoreninformationen



Herta Flor, PhD
 Zentralinstitut für Seelische Gesundheit,
 Institut für Neuropsychologie und Klinische
 Psychologie, J5, 68159 Mannheim
 Tel: +49 621 17036302
 Fax: +49 621 17036305
 E-Mail: herta.flor@zi-mannheim.de

Herta Flor ist seit 2000 Ordinaria für Neuropsychologie und Klinische Psychologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und Wissenschaftliche Direktorin des Instituts für Neuropsychologie und Klinische Psychologie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim. Herta Flor studierte Psychologie in Würzburg, Tübingen und Yale. Nach Forschungsaufenthalten an der University of Pittsburgh und einem Heisenbergstipendium wurde sie 1993 Professorin für Somatopsychologie und 1995 Lehrstuhlinhaberin für Klinische Psychologie an der Humboldt-Universität zu Berlin. Sie befasst sich mit Lern- und Plastizitätsprozessen bei psychischen Störungen und insbesondere Schmerz und deren Behandlung durch Trainingsverfahren. Sie erhielt für ihre Arbeiten unter anderem den Max-Planck-Forschungspreis und den Preis der Deutschen Gesellschaft für Psychologie für ihr Lebenswerk.



Jamila Andoh, PhD
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit,
Institut für Neuropsychologie und Klinische
Psychologie, J5, 68159 Mannheim
Tel: +49 621 17036302
Fax: +49 621 17036305
E-Mail: jamila.andoh@zi-mannheim.de

Jamila Andoh ist Leiterin der Arbeitsgruppe „Hirnstimulation, Neuroplastizität und Lernen“ am Institut für Neuropsychologie und Klinische Psychologie des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI), Mannheim. Sie hat einen Masterabschluss in Medizinischer Physik von der Universität Paris XI (Frankreich). Ihr Forschungsinteresse liegt in der Erforschung von Mechanismen der Hirnplastizität mittels des kombinierten Einsatzes von funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRI), transkranieller Magnetstimulation (TMS) und transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS). Ihre Forschungstätigkeit zielt darauf ab, die individuellen Variabilität neuralen Schaltkreise für Lern- und Gedächtnisprozesse zu untersuchen, um somit ein besseres Verständnis der Entwicklung von chronischen Schmerzen zu gewinnen.

Herta Flor* and Jamila Andoh

Origin of phantom limb pain: A dynamic network perspective

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A018>

Abstract: Functional and structural plasticity in neural circuits may actively contribute to chronic pain. Changes in the central nervous system following limb amputation are one of the most remarkable evidences of brain plasticity. Such plastic changes result from combined sensorimotor deprivation with intense behavioral changes, including both acquisition of compensatory motor skills and coping with a chronic pain condition (phantom limb pain), which is a common consequence after amputation. This review aims to discuss the latest insights on functional changes and reorganization in nociceptive pathways, integrating analyses in human patients across several scales. Importantly, we address how functional changes interrelate with pain symptoms, not only locally within the primary somatosensory cortex but at a network-level including both spinal and cerebral areas of the nociceptive and pain networks. In addition, changes in the function of neurons and neural networks related to altered peripheral input are dynamic and influenced by psychological factors such as learning, prosthesis usage or frequency of use of the intact limb as well as comorbidity with anxiety and depression. We propose that both central and peripheral factors interact in a dynamic manner and create the phantom pain experience.

Keywords: phantom limb pain; functional reorganization; circuit changes; psychological factors

1 Theories behind the origin of phantom limb pain

The origins of phantom limb pain (PLP) are not fully understood. Recent findings suggest that both peripheral as well as central mechanisms, including neuroplastic changes in cortical neural circuits, can contribute to PLP. For instance, it has been shown that amputees with PLP often present changes in functional organization of somatotopic maps in the primary somatosensory cortex (SI, for review Flor et al., 2006). Such maladaptive plasticity is believed to be driven by deafferentation (loss of incoming signals from the missing limb), but recent studies using brain imaging or pharmacological interventions proposed different mechanisms for phantom pain. For example, Makin et al. (2013) found a positive relationship between the magnitude of PLP and activation in the somatomotor region representing the phantom hand, suggesting preserved function within SI. Vaso et al. (2014) suppressed peripheral input from the spinal cord and/or dorsal root ganglion using lidocaine and found a reduction of phantom limb pain, suggesting a peripheral origin of PLP. However, this study lacked appropriate placebo conditions, was not blinded and did not have standardized pain assessments. Thus, the role of peripheral factors in phantom limb pain remains to be determined. This would best be done in longitudinal studies that are, however, difficult to perform in often multimorbid patients who undergo amputations.

The ideas of central (either maladaptive or preserved reorganization) or peripheral origins of PLP highlight the complexity of the phenomenon, but these accounts are not necessarily exclusive. For instance, Spitzer et al. (1995) presented a network model of deafferentation showing that reorganization processes are also driven by noisy input from the periphery. The noise might be generated in the residual limb or the dorsal root ganglion, suggesting that abnormal, noisy input from the periphery contributes to cortical reorganization. Mackert et al. (2003) used nerve stimulation to create input to the zone that formerly represented the now amputated limb but could not create phantom pain upon this stimulation. In addition, a related computational model of phantom limb pain (Boström et

*Corresponding author: Herta Flor, Department of Clinical and Cognitive Neuroscience, Central Institute of Mental Health, J5, 68159 Mannheim, Germany, Phone: +49 621 17036302, Fax: +49 621 17036305, E-mail: herta.flor@zi-mannheim.de

Jamila Andoh, Department of Clinical and Cognitive Neuroscience, Central Institute of Mental Health, J5, 68159 Mannheim, Germany, Phone: +49 621 17036302, Fax: +49 621 17036305, E-mail: jamila.andoh@zi-mannheim.de

al., 2014) showed that both the amount of reorganization during tactile stimulation and the level of cortical activity during phantom movements were enhanced in a scenario with strong phantom pain as compared to a scenario with weak phantom pain. The authors reported a stronger activation for phantom movements in the preserved hand region but this region was smaller compared to the region of phantom movements in pain-free amputees or hand movements in healthy controls. This suggests that maladaptive reorganization during tactile stimulation and persistent representation during phantom movements may all be related by the same underlying mechanism, probably driven by a deafferentation-related disinhibition.

To what extent a preserved representation of a limb contributes to phantom pain is a matter of an ongoing debate. Makin et al. (2013) suggested that phantom pain is directly related to the preserved representation of the phantom limb; however, they used phantom movements and imagined movements to determine the cortical representation. Activity-related maps, however, differ from stimulation-related maps. In contrast, Diers et al. (2010) showed that watching a mirrored image of the moving intact limb does not activate the representation of the amputated hand in primary somatosensory cortex in amputees with phantom pain. In fact, more activation was related to less phantom pain, a finding quite opposite to that of Makin et al. (2013). However, in one case phantom movements were performed or imagined whereas in the other case phantom movements were created via a mirror. Foell et al. (2014) reported that mirror training can reactivate the former cortical representation and demonstrated a close association between the reduction in phantom pain and the normalization of the cortical representation. Thus, we suggest that depending on the experimental context or method chosen, one might find evidence for either cortical reorganization or preservation of the amputated limb representation. We believe that both, cortical reorganization and preservation might not be contradictory phenomena but rather complementary. Since motor, sensorimotor and sensory maps have different functions, their representations may also differ. This is in line with a dynamic view of sensory cortical maps that have been shown to change with the context and task demands (Limanowski and Blankenburg, 2016) and cannot be considered as fixed representations. Based on these findings and theoretical assumptions, an interaction of peripheral and central processes in the development and maintenance of phantom limb pain is most likely as suggested, for example, by Flor et al. (2006). Thus, maladaptive reorganization and persistent representation of the amputated limb may go hand in hand.

2 Large scale network-level reorganization

Previous literature on PLP focused on reorganization in the primary somatosensory or motor cortex, but little is known about the consequences of chronic pain on global brain reorganization. The primary somatosensory cortex is interconnected with other primary sensory areas (e.g. visual cortices), motor areas and higher-order sensorimotor and association areas (e.g. premotor, temporoparietal cortices), therefore local changes are likely to lead to a cascade of cortical reorganization in remote interconnected areas. For instance, Makin et al. (2010) showed that limb amputation affected the participant's visuospatial perception, such that amputees showed a spatial neglect of the amputated side and instead favouring the intact side. Similarly, Preissler et al. (2013) reported that persons with phantom pain did not show the increase in grey matter in the visual cortex found in amputees without phantom pain, suggesting that compensatory visual processing may occur in pain-free amputees. Such findings fit with previous literature showing a topographically organized body map within the occipitotemporal cortex (Orlov et al., 2010).

Interestingly, data on lesions in the primary motor cortex (M1) in nonhuman primates demonstrate that after ischemic injury to the M1 hand representation, remarkable proliferation of novel ventral premotor (PMv) terminal projections in the primary somatosensory (SI) hand, as well as reciprocal projections from SI to PMv, occur. Post-injury sprouting is hypothesized to be a repair strategy of SI to reengage the motor areas with somatosensory areas (Dancause et al., 2005). It is unclear if such changes are a direct cause of the injury or caused by the development of compensatory behaviors, involving the uninjured MISI via intra- or inter-cortical connectivity with other cortical regions and / or their direct corticospinal projection pathways (figure 1). Indeed, inter-hemispheric connectivity in SI and phantom sensations seem to be related (Makin et al., 2013). Here, use-dependent plasticity related to compensatory use of the other limb and also the amount of prosthesis use may play an important role (e.g. Lotze et al., 1999). In addition, an increased connectivity has been shown between the "injured" SI and medial and prefrontal areas (resulting from the default mode network; Makin et al., 2015).

Furthermore, networks are known to be dynamic, since they are the final product of interactions between multiple sensory, motor and also cognitive areas and support the idea of a flexible dynamic representation of the

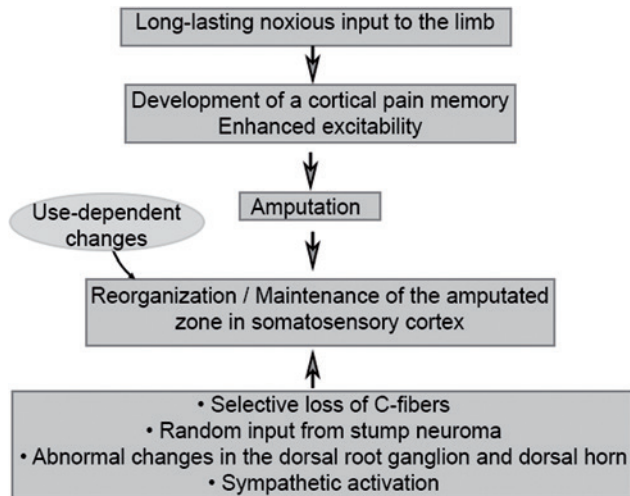


Fig. 1: Schematic diagram incorporating the main factors thought to be relevant for the development of phantom limb pain

body in the cortex reconstructed from multisensory information (Limanowski and Blankenburg, 2016). Such large scale reorganization processes highlight the complexity of the phantom pain phenomenon and deserve further investigation.

Moreover, functional attributes and representations of specific sensory perceptions as well as behavioral outcomes can change over short as well as long-term time scales (Flor et al., 2006; Kuner, 2010; Bushnell et al., 2013). It is to be expected that acute pain, which by itself constitutes a complex, multifaceted experience, involves interactions among several circuits that are distributed in peripheral, spinal and brain regions and that each of these local circuits can change in an activity- and disease-dependent manner as chronicity sets in. However, whether maladaptive plasticity processes are the cause or consequence of chronic pain remains unknown and a detailed understanding of the underlying cellular and molecular mechanisms is still missing. Moreover, the functional weight of differential peripheral versus central contributions remains a matter of much debate and controversy, not least due to the high impact this would have on therapeutic development.

3 Comorbidities: overlapping brain circuits in chronic pain

Functional plasticity and reorganization in nociceptive pathways spatially and temporally correlate with different facets of chronic pain and in several cases provide a

mechanistic correlate for functional changes in pain perception, affect and chronicity as well as comorbidities of chronic pain. Data on the comorbidity of chronic pain with conditions such as anxiety, depression and its similarity with mechanisms of addiction and stress-related disorders suggest that chronic pain may not exclusively be represented in nociceptive circuits but that over time and with chronicity these circuits may overlap. In addition, depression, stressful experiences and certain learning patterns, such as a proneness to reward, might bias the nociceptive system towards chronicity. It is then likely that the brain circuits involved in chronic pain are similar to those involved in emotional, motivational and cognitive processes (Lang and Davis, 2006; Flor, 2012; Bushnell et al., 2013). For example, patients with fibromyalgia are unable to modulate pain by positive mood. Whereas healthy people show a reduction in pain and unpleasantness ratings when exposed to positive events, patients with fibromyalgia display an increase in pain intensity and unpleasantness, when a pleasant emotional background is presented (Kamping et al., 2013). This is accompanied by reduced activation in secondary somatosensory cortex, insula, orbitofrontal cortex, and anterior cingulate cortex. Moreover, striatal activation as an indicator of motivated behavior was disrupted. These results suggest that chronic pain patients are less efficient in modulating pain by positive affect and may benefit less from appetitive events than healthy control subjects. This is in line with findings that show that the processing of reward is altered in states of chronic pain (Navratilova et al., 2014). There is good evidence that chronic pain impairs motivated behavior and is associated with deficient modulation by the dopaminergic system (Martikainen et al., 2015). Thus, there are similarities between the development of addictive behaviors and chronic pain and it is likely that the attainment of pain relief may lead to deficient processing of other types of rewarding stimuli leading to a “hijacking” of nociceptive circuits by those involved in the processing of reward (Elman and Borsook, 2016), entirely in accordance with operant conditioning models of chronic pain (Main et al., 2014).

However, chronic pain not only involves alterations in the processing of rewards but also changes in the processing of aversive stimuli, specifically aversive emotional learning. Several studies have shown that chronic pain is accompanied by enhanced brain responses to associations of pain with pain-related signals inducing anticipation and fear of pain and that this involves activations in an amygdala-hippocampal-prefrontal circuit (Hashmi et al., 2013). In this context, the extinction of aversive memories might be more important than the acquisition of fear responses and fear memory mechanisms might be a valu-

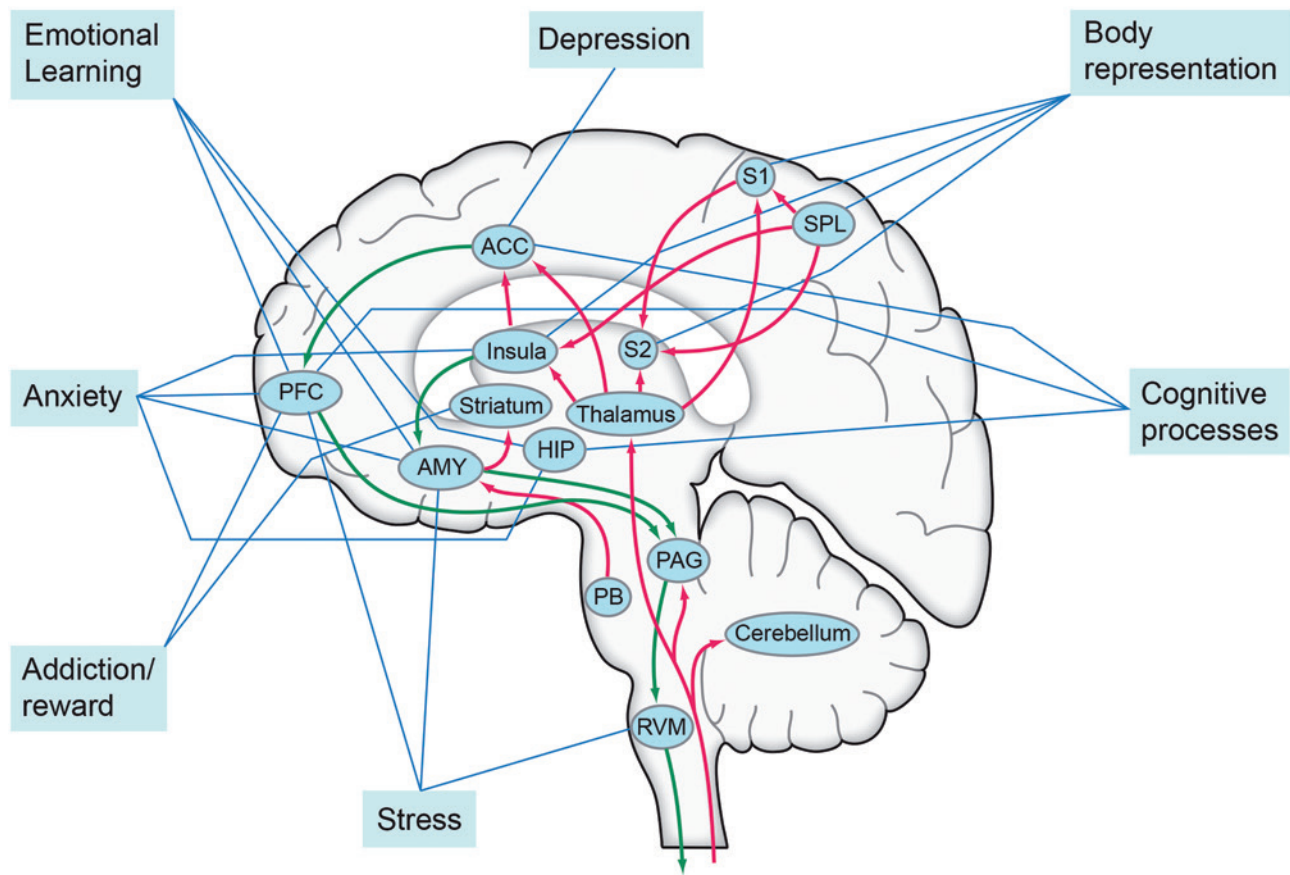


Fig. 2: Network-level reorganization and associated psychological factors thought to be involved in the development and maintenance of phantom limb pain

able focus of further research. This preponderance of aversive emotional learning may also explain the considerable overlap between chronic pain and anxiety disorders (figure 2). Moreover, depression and chronic pain often occur in a comorbid fashion and it has been suggested that neuroinflammation might be a common mediator. In addition, maladaptive cognitive processes such as catastrophizing or convictions of hopelessness as well as rumination are enhanced in states of chronic pain. They increase the pain-related overactivations seen in salience-related circuits in the brain, involve alterations in functional connectivity and this might be another common mechanism (Kucyi et al., 2014). In this context the experience of stress and coping with stress may be another important determinant of chronic pain. There is ample evidence that stress and trauma alter brain circuits involved in emotional and motivational processes and it has been shown that prior stress is one of the best predictors of chronicity of pain. Moreover, stress impairs extinction of aversive memories and favors the return of extinguished aversive memories

thus potentially perpetuating aversive interactions of emotions and pain (Elsenbruch and Wolf, 2015).

Finally, alterations in body representation must be considered as a context in which pain processing occurs. For example, patients suffering from chronic pain related to complex regional pain syndrome reported feelings of foreignness of the affected limb and showed impairments of the ability to identify the affected body parts after tactile stimulation, deficits in general position accuracy as well as distortions in the perception of the size of the affected limb. In addition, both tactile and proprioceptive discrimination ability is impaired (Tsay et al., 2015). How these alterations contribute to pain chronicity is still largely unexplored although interventions aiming at altered body representation in pain are successful (Flor, 2012).

4 Conclusions

We suggest that phantom pain is the result of a complex interaction of peripheral and central factors and that re-organizational processes in multiple brain regions contribute to the painful experience, which can be modulated by peripheral input. Both injury- and use-dependent plasticity mechanisms are active and interact in a dynamic fashion over time. For treatment, this means that phantom pain can be successfully reduced by targeting cortical representations.

References

- Boström, K.J., de Lussanet, M.H., Weiss, T., Puta, C. and Wagner, H. (2014). A computational model unifies apparently contradictory findings concerning phantom pain. *Sci. Rep.* 4, 5298.
- Bushnell, M.C., Ceko, M. and Low, L.A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 502–511.
- Dancause, N., Barbay, S., Frost, S.B., Plautz, E.J., Chen, D., Zoubina, E.V., Stowe, A.M. and Nudo, R.J. (2005). Extensive cortical rewiring after brain injury. *J. Neurosci.* 25, 10167–10179.
- Diers, M., Christmann, C., Koeppe, C., Ruf, M. and Flor, H. (2010). Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *Pain* 149, 296–304.
- Elman, I. and Borsook, D. (2016). Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron* 89, 11–36.
- Elsenbruch, S. and Wolf, O.T. (2015). Could Stress Contribute to Pain-Related Fear in Chronic Pain? *Front. Behav. Neurosci.* 9, 340.
- Flor, H. (2012). New developments in the understanding and management of persistent pain. *Curr. Opin. Psych.* 25, 109–113.
- Flor, H., Nikolajsen, L. and Staehelin Jensen, T. (2006). Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 873–881.
- Foell, J., Bekrater-Bodmann, R., Diers, M. and Flor, H. (2014). Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation. *Eur. J. Pain* 18, 729–739.
- Hashmi, J.A., Baliki, M.N., Huang, L., Baria, A.T., Torbey, S., Hermann, K.M., Schnitzer, T.J. and Apkarian, A.V. (2013). Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 136, 2751–2768.
- Kamping, S., Bomba, I.C., Kanske, P., Diersch, E. and Flor, H. (2013). Deficient modulation of pain by a positive emotional context in fibromyalgia patients. *Pain* 154, 1846–1855.
- Kucyi, A., Moayed, M., Weissman-Fogel, I., Goldberg, M.B., Freeman, B.V., Tenenbaum, H.C. and Davis, K.D. (2014). Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *J. Neurosci.* 34, 3969–3975.
- Kuner, R. (2010). Central mechanisms of pathological pain. *Nat. Med.* 16, 1258–1266.
- Lang, P.J. and Davis, M. (2006). Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Prog. Brain Res.* 156, 3–29.
- Limanowski, J. and Blankenburg, F. (2016). Integration of Visual and Proprioceptive Limb Position Information in Human Posterior Parietal, Premotor, and Extrastriate Cortex. *J. Neurosci.* 36, 2582–2589.
- Lotze, M., Grodd, W., Birbaumer, N., Erb, M., Huse, E. and Flor, H. (1999). Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat. Neurosci.* 2, 501–502.
- Mackert, B.M., Sappok, T., Grusser, S., Flor, H. and Curio, G. (2003). The eloquence of silent cortex: analysis of afferent input to deafferented cortex in arm amputees. *NeuroReport* 14, 409–412.
- Main, C.J., Keefe, F.J., Jensen, M.P. and Vlaeyen, J.W.S. (2014). Fordyce’s behavioral methods for chronic pain and illness: republished with invited commentaries. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Makin, T.R., Wilf, M., Schwartz, I. and Zohary, E. (2010). Amputees “neglect” the space near their missing hand. *Psychol. Sci.* 55–57.
- Makin, T.R., Scholz, J., Filippini, N., Henderson Slater, D., Tracey, I. and Johansen-Berg, H. (2013). Phantom pain is associated with preserved structure and function in the former hand area. *Nat. Comm.*, 1570.
- Makin, T.R., Filippini, N., Duff, E.P., Henderson Slater, D., Tracey, I. and Johansen-Berg, H. (2015). Network-level reorganisation of functional connectivity following arm amputation. *NeuroImage*, 217–225.
- Martikainen, I.K., Nuechterlein, E.B., Pecina, M., Love, T.M., Cummiford, C.M., Green, C.R., Stohler, C.S. and Zubieta, J.K. (2015). Chronic Back Pain Is Associated with Alterations in Dopamine Neurotransmission in the Ventral Striatum. *J. Neurosci.* 35, 9957–9965.
- Navratilova, E. and Porreca, F. (2014). Reward and motivation in pain and pain relief. *Nat. Neurosci.* 17, 1304–1312.
- Orlov, T., Makin, T.R. and Zohary, E. (2010). Topographic representation of the human body in the occipitotemporal cortex. *Neuron* 68, 586–600.
- Preissler, S., Feiler, J., Dietrich, C., Hofmann, G.O., Miltner, W.H. and Weiss, T. (2013). Gray matter changes following limb amputation with high and low intensities of phantom limb pain. *Cereb. Cortex* 23, 1038–1048.
- Spitzer, M., Bohler, P., Weisbrod, M. and Kischka, U. (1995). A neural network model of phantom limbs. *Biol. Cybern.* 72, 197–206.
- Tsay, A., Allen, T.J., Proske, U. and Giummarra, M.J. (2015). Sensing the body in chronic pain: a review of psychophysical studies implicating altered body representation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 52, 221–232.
- Vaso, A., Adahan, H.M., Gjika, A., Zahaj, S., Zhurda, T., Vyshka, G. and Devor, M. (2014). Peripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain* 155, 1384–1391.

Acknowledgments: This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB1158/B07 awarded to H.F. and J.A.) and an Advanced Grant from the European Research Council awarded to H.F. (Grant 230249). The authors declare no conflict of interest.

Glossar

- ACC: anterior cingulate cortex;
 BG: basal ganglia;
 M1: primary motor cortex;
 PAG: periaqueductal grey;
 PFC: prefrontal cortex;
 S1: primary somatosensory cortex;
 S2: secondary somatosensory cortex.

Article note: German version available under
<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0018>

Bionotes



Herta Flor, PhD
 Department of Clinical and Cognitive Neuroscience, Central Institute of Mental Health, J5, 68159 Mannheim, Germany
 Phone: +49 621 17036302
 Fax: +49 621 17036305
 E-mail: herta.flor@zi-mannheim.de

Herta Flor is Full Professor of Clinical and Cognitive Psychology at the Medical Faculty Mannheim of Heidelberg University and Scientific Director of the Department of Cognitive and Clinical Neuroscience at the Central Institute of Mental Health in Mannheim. Herta Flor studied psychology in Würzburg, Tübingen and at Yale University. After research stays at the University of Pittsburgh and a Heisenberg fellowship she became Professor of Somatic Psychology (1993) and Full Professor of Clinical Psychology (1995) at Humboldt University, Berlin. She has a special interest in learning and brain plasticity mechanisms in mental disorder and specifically pain and their treatment by behavioral interventions. She received numerous awards for her work, among them the Max Planck Research Prize and the Lifetime Achievement Award of the German Psychological Association.



Jamila Andoh, PhD
 Department of Clinical and Cognitive Neuroscience, Central Institute of Mental Health, J5, 68159 Mannheim, Germany
 Phone: +49 621 17036302
 Fax: +49 621 17036305
 E-mail: jamila.andoh@zi-mannheim.de

Jamila Andoh is head of the research group “Brain stimulation, neuroplasticity and learning” at the Department of Cognitive and Clinical Neuroscience, in the Central Institute of Mental Health in Mannheim. She holds a master in medical physics from the University of Paris XI (France). Her research interests focus on mechanisms underlying brain plasticity using techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). Her work aims at investigating individual variability in learning and memory circuits, as well as functional and structural connectivity, which could provide a better understanding of the development of chronic pain.

Übersichtsartikel

Alexander Groh*, Rebecca A. Mease und Patrik Krieger

Wo der Schmerz in das Bewusstsein tritt: das thalamo-kortikale System bei der Schmerzverarbeitung

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0019>

Zusammenfassung: Die Übersetzung von schmerzhaften Reizen in Schmerzempfindungen wird durch mehrere periphere und zentrale Signalwege des Nervensystems verwirklicht. Man nimmt heute an, dass die Organisation dieser Signalwege die beiden Hauptfunktionen der Schmerzwahrnehmung widerspiegeln: die Bewertung von schmerzhaften Reizen (wo, was, wie stark) und die Generierung negativer Emotionen. Experimentelle Befunde deuten darauf hin, dass aufsteigende Schmerzsignale über zwei Hauptwege im thalamokortikalen (TK) System verlaufen, die diese beiden Funktionen erfüllen. Wir diskutieren daher hier die strukturellen und funktionellen Befunde, die zu der Auffassung führten, dass diskriminierende Schmerzbewertung im lateralen TK-Weg ausgeführt wird, während der mediale TK-Weg schmerzassoziierte aversive Emotionen generiert. Obwohl der Schwerpunkt dieses Übersichtsartikels auf akuter Schmerzverarbeitung liegt, gehen wir zum Schluss darauf ein, wie Veränderungen in diesen Signalwegen zu pathologischen Schmerzempfindungen bei Menschen und Tiermodellen führen können.

Schlüsselwörter: neuronale Mechanismen der Schmerzverarbeitung, thalamokortikales System, Sensorik, Schmerzemotionen

Einführung

Schmerzwahrnehmung ist ein für uns lebenswichtiger Sinn, der uns vor Körperschäden schützt. Dennoch kann Schmerz diese Funktion verlieren, wenn er chronisch wird und unablässig Schmerzen signalisiert, obwohl keine Gefahr mehr besteht. Bei der Frage, wie Schmerzsignale im Gehirn wahrgenommen werden, ist es wichtig, zwischen akuten und chronischen Schmerzen zu unterscheiden, weil unterschiedliche, wenn auch überlappende neuronale Mechanismen an der Entstehung der beiden Schmerzarten beteiligt sind (Kuner and Flor, 2016). Während akute Schmerzsignale durch die Aktivierung peripherer Rezeptoren (Nozizeptoren) entstehen, ist die Entstehung von chronischen Schmerzen komplizierter und häufig von peripherer Nozizeptoraktivität entkoppelt. Der Thalamus als zentrale Verteilerstation zwischen Peripherie und Kortex ist sowohl bei der Wahrnehmung von akuten als auch von chronischen Schmerzen essentiell. Thalamokortikale Interaktionen liegen vermutlich der Wahrnehmung von Schmerzen als sensorische und unangenehme Empfindung zugrunde. Wir beginnen mit der Beschreibung der Übertragung von akuten Schmerzsignalen vom Rückenmark in das TK-System und fassen anschließend die neuronalen Veränderungen im TK-System zusammen, die zu pathologischen Schmerzempfindungen führen können.

Wo sind Schmerzreize im TK-System kodiert?

Als erste Näherung sind die neuronalen Wege der Schmerzempfindung ähnlich aufgebaut wie andere Sinnesbahnen, insbesondere die Bahnen des Berührungssinnes: Rezeptoren innerhalb oder auf der Oberfläche des Körpers transformieren äußere Reize in neuronale Aktionspotentiale, die hauptsächlich durch das Rückenmark ins Gehirn gelangen. Während neuronale Schmerzsignale

*Korrespondenzautor: Alexander Groh, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Tel: 089 4140 7636, E-Mail: alexander.groh@lrz.tum.de

Rebecca Mease, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Tel: 089 4140 7636, E-Mail: beckin@gmail.com

Patrik Krieger, Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Fakultät, Systemische Neurowissenschaften, Universitätsstrasse 150, 44801 Bochum, Tel: 0234 3223898, E-Mail: patrik.krieger@rub.de

von einer Vielzahl von heterogenen Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) generiert werden und durch verschiedene periphere Schmerzbahnen aufsteigen, kommen die meisten nozizeptiven Signale zuerst in den Thalamus und werden dann auf kortikale und subkortikale Strukturen verteilt. So ist der Thalamus eines der Gehirngebiete, der am stärksten durch schmerzhafte Reize aktiviert werden (Kobayashi et al., 2009; Friebel et al., 2011).

Der Thalamus erhält nozizeptive Signale aus dem Körper über zwei Hauptbahnen aus dem Rückenmark: dem Spinothalamischen Trakt (STT) und dem Spinoreticulothalamischen Trakt (SRT). Der besser charakterisierte STT vermittelt Informationen über schmerzhafte Sinnesreize direkt an den lateralen als auch medialen Thalamus. Am intensivsten wurde thalamische Nozizeption im lateralen Thalamus untersucht und dort spielt der ventroposterior-laterale Kern (VPL) eine wichtige Rolle bei der Weiterleitung von taktilen, propriozeptiven und nozizeptiven Signalen an den somatosensorischen Kortex. Im Gegensatz zum STT, leitet der SRT nozizeptive Informationen spezifisch an den medialen Thalamus über ein zusätzliches synaptisches Relais, die retikuläre Formation im Hirnstamm. Der laterale und mediale Thalamus innervieren in Folge jeweils spezifische Gruppen kortikaler Zielgebiete: der laterale Thalamus projiziert in den somatosensorischen Kortex, während der mediale Thalamus die limbischen Kortizes innerviert, wie den anterioren cingulären Kortex und den Inselkortex. Diese parallelen spinothalamokortikalen Wege werden daher als lateral und medial bezeichnet (Abb. 1).

Obwohl allgemein angenommen wird, dass nozizeptive Signale vor allem über den STT und SRT in das TK-System gelangen, ist es nicht ganz klar, welche Thalamuskern direkt über spinale Aufstiegswege aktiviert werden, beziehungsweise über kortikale Rückprojektionen in den Thalamus. Eine häufig verwendete funktionelle Methode zur Bestimmung der Aktivierungsreihenfolge ist die Latenzmessung zwischen Sinnesreiz und neuronaler Antwort. In der sensorischen Forschung werden Antwortlatenzen verwendet, um zwischen mono- und polysynaptischen Aktivierung zu unterscheiden. Es ist allerdings schwierig, Antwortlatenzen von nozizeptiven Reizen zu messen, da diese meist nicht mit der notwendigen zeitlichen Präzision generiert werden können. Wenn jedoch Latenzen gemessen wurden, zum Beispiel im medialen Thalamus, sind die Latenzen überraschend lang (Whitt et al., 2013). Das könnte darauf hinweisen, dass einige nozizeptive thalamische Kerne polysynaptisch über den Kortex oder über andere subkortikale Regionen aktiviert werden, anstatt direkt über das Rückenmark. In der Tat, Teile des Thalamus – die sogenannten „Higher-Order“

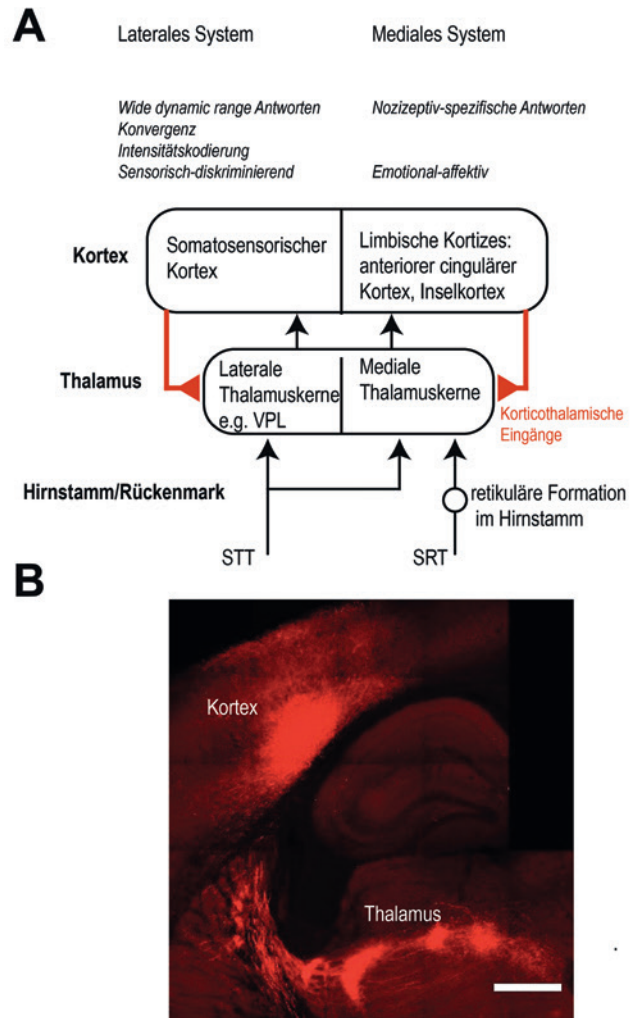


Abb. 1: Schmerz assoziierte Signalwege im spinothalamokortikalen System **A** Schematische Darstellung von der lateralen und medialen thalamischen Schmerzbahnen. Der Einfachheit halber sind nur absteigende kortikale Bahnen gezeigt die innerhalb der beiden zwei Schmerzbahnen verlaufen. Andere absteigende Projektionen zum Mittelhirn, Hirnstam, Rückenmark, sowie hemmende Verbindungen sind nicht gezeigt. **B** Korticothalamische Projektionen modulieren sensorische Signale im Thalamus. Dazu gehören vermutlich auch Schmerzsignale. Kortikale Projektionen aus Schicht 5 bilden starke "driver" Verbindungen aus, wohingegen Projektionen aus Schicht 6 eine hauptsächlich modulierende Funktion haben. Die korticothalamischen Axone können mit Hilfe von viralen Vektoren (Adeno-assoziierte Viren, die das Fluorophor mCherry exprimieren) visualisiert werden. Die Axone im diesen Beispiel innervieren verschiedene Kerne im lateralen Thalamus. Skalierungsbalken ist 500 μm .

Thalamuskern – werden hauptsächlich vom Kortex über korticothalamische Bahnen aktiviert (Abb. 1). Zum Beispiel stammt die Aktivität des posteriormedialen Kerns hauptsächlich aus dem somatosensorischen Kortex (Groh et al., 2014; Mease et al., 2016). Ein kortikaler Ursprung

nozizeptiver Antworten (Masri et al., 2009) in dieser Region ist daher nicht auszuschließen. Der mediodorsale Thalamus, ein Teil des medialen Thalamus für affektive Schmerzverarbeitung, ist ebenfalls ein „Higher-Order“ Kern, der starken Input aus der kortikalen Schicht 5 erhält (Mitchell, 2015). Es ist also denkbar, dass der mediale Thalamus nozizeptive Signale von aufsteigenden spinalen und absteigenden kortikalen Bahnen integriert (Abb. 1).

Wie werden Schmerzreize im TK-System kodiert: Spezifität und Konvergenz

Die relativ hohe Selektivität peripherer Nozizeptoren deutet darauf hin, dass nozizeptive Signale in schmerzspezifischen neuronalen Schaltkreisen verarbeitet werden, ähnlich der modalitätsspezifischen Verarbeitung von visuellen oder akustischen Informationen. Diese historische „Spezifitäts-“ Hypothese sagt voraus, dass es im Gehirn bestimmte Bereiche gibt, die speziell für die Verarbeitung von nozizeptiven Signalen verantwortlich sind. Neurone, die exklusiv auf schädliche Reize ansprechen, bezeichnet man entsprechend als nozizeptiv-spezifische (NS) Neurone. Diese Hypothese folgt dem „labeled-lines“ Schema, bei dem somatosensorische Reize (Berührung, Schmerz, Propriozeptivität, Temperatur und Juckreiz) über getrennte, unimodale Bahnen von den Rezeptoren zu spezialisierten Hirnzentren übermittelt werden. Bei genauerer Betrachtung ist dieses „kartesische“ Schmerzmodell eine Vereinfachung, die nur teilweise zutrifft. Die Frage nach der Existenz schmerzspezifischer Signalübertragung stellte sich als kompliziert heraus und begründet eine langjährige Debatte darüber, wie das Gehirn zwischen nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Signalen unterscheidet. Bei dem alternativen „Konvergenz Ansatz“, vermischen sich unimodale Signale auf dem Wege durch das Gehirn. Die so integrierten neuronalen Aktivitätsmuster multimodaler Neuronengruppen („patterned activity“) werden dann vom Gehirn dekodiert und als schmerzhaftes oder nicht schmerzhaftes Signal interpretiert (zum Beispiel über die Aktionspotentialrate von thalamischen Neuronen). Im Einklang mit dieser neueren Sichtweise sind NS Neuronen eine Minderheit im Rückenmark und noch seltener im lateralen Thalamus. Die Mehrheit der Neurone im lateralen System sind „wide dynamic range“ Neurone (WDR), die sowohl auf harmlose (z. B. Tastreize) als auch auf potentiell schädliche Reize reagieren.

Mittlerweile gelten sowohl WDR- als auch NS-Antworten in den Schmerzbahnen von Nagetieren, Katzen und Primaten als gesichert und somit folgt Schmerzübertragung sowohl dem Konvergenzmodell als auch dem Spezifitätsmodell. Angesichts der Tatsache, dass nozizeptive Signale in primären Nozizeptoren entstehen und dann zusammen mit nicht-schmerzhaften Signalen neuronal repräsentiert werden, stellt sich die Frage, in welchen Stationen entlang der Bahnen diese Signale konvergieren. Das Verhältnis zwischen NS- und WDR-Reaktionen gibt einen Hinweis auf den Grad dieser Konvergenz: Bei Primaten beträgt das Verhältnis etwa 1: 2 in den dorsalen Hornneuronen des STT (Owens et al., 1992) und 1: 4 im lateralen Thalamus (Kenshalo et al., 1980), während bei der Ratte der laterale Thalamus möglicherweise gar keine NS-Neuronen enthält (Patel and Dickenson, 2016). Daher scheint die Signalkonvergenz von der Peripherie aus zu zentralen Schaltkreisen hin schrittweise zuzunehmen, sodass im lateralen Thalamus WDR Antworten dominieren. Die Übertragung von schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Signalen über dieselben Signalbahnen hat möglicherweise einen evolutionären Ursprung, bei dem ein ursprünglich unimodaler Signalweg zusätzliche Übertragungsfunktionen erhalten hat. So ist multimodale Signalübertragung wahrscheinlich auch eine ökonomische Lösung, die den Vorteil bietet, dass neben dem Auftreten eines schmerzhaften Ereignisses, gleichzeitig Informationen über die Qualität der Ereignisse, wie zum Beispiel Ort und Intensität, von denselben neuronalen Schaltkreisen verarbeitet werden. In den folgenden Abschnitten werfen wir einen genauen Blick auf die Informationen, die vom TK Schmerzsystem übertragen werden.

Welche Schmerzinformationen werden im TK System kodiert: Sensorik und Emotion

Schmerzen sind prinzipiell eine nützliche Sinneswahrnehmung mit zwei Hauptfunktionen: Erstens eine sensorisch-diskriminierende Funktion, um den schädlichen Reiz zu beurteilen (wo, was, wie stark). Die zweite Funktion besteht darin, unangenehme Emotionen zu generieren, die wiederum die Grundlage für Vermeidungsreaktionen bilden und ein Gedächtnis schaffen, welches bei der Vermeidung künftiger schmerzhafter Situationen helfen soll. Es wird angenommen, dass die parallele Verarbeitung von Schmerzreizen im lateralen und medialen System diese beiden Funktionen widerspiegelt. Dem lateralen System

wird dabei die sensorisch-diskriminierende Funktion zugeschrieben, während der mediale Weg die emotionale Funktion ausführt. Diese funktionale Aufteilung spiegelt sich bereits in den Eingangsbahnen in den Thalamus wider. Während die oberen Schichten des Rückenmarks sowohl laterale als auch mediale thalamische Kerne innervieren, projizieren die tieferen STT-Neuronen (Schichten 7 und 8) spezifisch in den medialen Thalamus, der mit emotionalen Aspekten der Schmerzverarbeitung assoziiert ist (Willis et al., 1979).

Die Antworteigenschaften der lateralen und medialen thalamischen Neurone auf schmerzhaft und nicht-schmerzhaft Reize führten zu der Ansicht, dass sensorische und emotionale Aspekte der Schmerzwahrnehmung auf spezialisierte Netzwerke aufgeteilt sind. So ist für die diskriminierende Sinnesfunktion zu erwarten, dass die neuronalen Antworten spezifische Eigenschaften eines schädlichen Reizes kodieren. Tatsächlich antworten die meisten Neurone im VPL (lateralen Thalamus) auf mechanische oder Hitzestimulation in abgestufter Weise mit niedrigen Aktionspotentialraten bei nicht-schmerzhaften Stimulationsstärken und den höchsten Aktionspotentialraten bei schmerzhaften Stimulationsstärken (Kenshalo et al., 1980; Martin et al., 1996). So kodiert der laterale Thalamus multimodale Informationen (taktile, propriozeptive und nozizeptive) als Aktionspotentialraten von WDR-Neuronen. Im Gegensatz dazu überträgt das mediale System wahrscheinlich Schmerzreize spezifischer als das laterale System, was durch die verhältnismäßig hohe Präsenz von NS Antworten in medialen thalamischen Kernen reflektiert wird (Whitt et al., 2013). Während die Übertragung von Schmerzintensität über den lateralen TK-Weg, einschließlich menschlicher primärer und sekundärer somatosensorischer Kortizes als gesichert gilt (Ploner et al., 1999), ist die Rolle des medialen TK-Systems bei der Übertragung von Stimulusintensitäten noch nicht hinreichend geklärt (Apkarian et al., 2011). Tatsächlich wurden ähnlich graduelle Antworten auf verschiedene Stimulusintensitäten in den vier wichtigsten nozizeptiven thalamokortikalen Arealen des lateralen und medialen Systems von Ratten gefunden. Diese Messungen im VPL, dem primären somatosensorischen, dem mediodorsalen Thalamus und dem anterioren cingulären Kortex zeigten Intensitätskodierung in allen vier Bereichen und damit, dass die Schmerzintensität sowohl im lateralen als auch medialen TK System verarbeitet werden (Zhang et al., 2011).

Die im vorherigen Abschnitt diskutierten Fragen der Spezifität gegenüber der Konvergenz sind eng mit der Parallelität von diskriminierender und emotionaler Schmerzverarbeitung verknüpft. Der laterale Weg scheint dem Konvergenzschema zu folgen, während der mediale Weg

nach dem Spezifitätsmodell organisiert ist. Das laterale TK-System verarbeitet gleichzeitig nicht-schmerzhaft und schmerzhaft Informationen im Multiplexverfahren: Die Unterscheidung zwischen somatosensorischen Reizen und die Intensität der Reize werden in den neuronalen Aktionspotentialraten kodiert, während der Ort des Reizes aus der Somatotopie des lateralen Systems hervorgeht. Die aversive (unangenehme) Schmerzqualität auf der anderen Seite wird möglicherweise unabhängig von diskriminierenden Parametern durch das mediale System (Rainville et al., 1997), unter Beteiligung von kortikothalamischen Wechselwirkungen, generiert. Allerdings gibt es, wie oben erwähnt, zunehmend Beweise dafür, dass auch der mediale Signalweg an diskriminierenden Aspekten der Nozizeption beteiligt ist. Daher erfährt die strikte Aufteilung in sensorisch-diskriminierende und emotional-affektive Schmerznetzwerke derzeit eine kritische Überprüfung (Apkarian et al., 2011).

Veränderungen der TK-Schmerzbahnen können zu chronischen Schmerzen führen

Unterbrechungen der afferenten sensorischen Signalbahnen resultieren häufig in abnormer Schmerzempfindungen, anstatt in einem Verlust der Empfindung. In der Tat werden viele chronische Schmerzzustände durch diese sogenannten Deafferenzierungen verursacht, bei der die Signalweiterleitung an einem Punkt der sensorischen Signalbahn unterbrochen ist. Zum Beispiel können Deafferenzierungen durch Verletzungen des Rückenmarks, dem Verlust einer Gliedmaße oder durch Schlaganfall-assoziierten Läsionen des Hirnstamms und Thalamus entstehen. Häufig führen diese Verletzungen mit der Zeit zu schmerzhaften Überreaktionen auf nicht-schmerzhaft Reize (Allodynie) und / oder zu reizunabhängigen schweren Schmerzempfindungen. Die Beteiligung des TK-Systems bei diesen Prozessen wurde bei Menschen und Nagetieren untersucht, bei denen Nervenverletzungen zu charakteristischen Veränderungen in der TK-Aktivität führen.

Studien aus Menschen und Tiermodellen zeigen, dass Schmerzen im Zusammenhang mit peripherer Nervenverletzung, mit Veränderungen der spontanen Aktivität und erhöhten Reizantworten im lateralen Thalamus einhergehen. Bei Menschen ist neuropathischer Schmerz oft mit charakteristischen Frequenzverschiebungen von kortikalen EEG Oszillationen verbunden, sowie mit einer Erhöhung der Rate von rhythmischen Aktionspotentialen –

den Bursts – im Thalamus (Jeanmonod et al., 1996; Llinas et al., 1999; Sarnthein and Jeanmonod, 2008; Walton and Llinas, 2010). Diese beiden Befunde sind möglicherweise Ausdruck eines gemeinsamen neuronalen Mechanismus, der diesen sogenannten thalamokortikalen Dysrhythmien zugrunde liegt. In der Tat konnte in Tiermodellen von Nervenverletzungen im Rückenmark ein kausales Verhältnis zwischen Deafferenzierung und abnormer TK-Rhythmicität gezeigt werden. Akute Deafferenzierung führte zu einer abnormen rhythmischen Synchronisation von spontanen neuronalen Aktionspotential Mustern im somatosensorischen Kortex und Thalamus und einer damit verbundenen Verschiebung des EEG hin zu niedrigeren Frequenzen (Aguilar et al., 2010; Humanes-Valera et al., 2014; Alonso-Calvino et al., 2016). Diese Aktionspotential Muster ähneln der Aktivität unter tiefer Anästhesie (die als eine Form der Deafferenzierung angesehen werden kann): Epochen von synchronisierten Aktionspotential-Clustern wechseln sich periodisch mit Epochen synchronisierter Inaktivität ab. Bemerkenswerterweise waren die sensorischen Reizantworten im Thalamus und Kortex nach der Läsion erhöht, was wahrscheinlich auf das erhöhte Synchronisationsniveau, zurückgeführt werden kann. Somit ist möglicherweise die Hypersynchronisierung von TK-Netzwerken das Verbindungsglied zwischen Deafferenzierung und abnormen Schmerzantworten bei chronischen Schmerzpatienten.

Die Rolle thalamischer Bursts beim Schmerz ist umstritten (Saab and Barrett, 2016): eine erhöhte Burstrate ist einerseits ein häufiger Befund bei Menschen, Primaten und Nagetieren (Lenz et al., 1989; Guilbaud et al., 1990; Jeanmonod et al., 1996; Weng et al., 2000; Hains et al., 2006), auf der anderen Seite hat die experimentelle Induktion von Bursts bei Mäusen schmerzlindernde Effekte und die Unterdrückung von Bursts verursacht Hyperalgesie (Huh and Cho, 2013). Darüber hinaus sind erhöhte Burstraten mit Rückenmarksverletzung assoziiert, aber nicht unbedingt mit Allodynie (Gerke et al., 2003). Ebenso, scheint abnorme Burstaktivität im menschlichen Thalamus sowohl bei Schmerzpatienten als auch bei anderen Krankheitsbildern weit verbreitet zu sein (Radhakrishnan et al., 1999). Dennoch, viele Befunde aus Tiermodellen und Patienten zeigen, dass Schmerz im Zusammenhang mit einer Verschiebung kortikaler EEG Oszillationen und thalamischer Burstaktivität steht. Die Aufklärung des genauen Zusammenhangs ist für die Entwicklung von neuen Ansätzen für Schmerztherapien potentiell von großer Bedeutung. Thalamische Burstaktivität wird durch kortikothalamische Rückkopplung wirksam reguliert (Mease et al., 2014) was man sich für Schmerzinterventionen zu Nutzen machen könnte. Zum Beispiel ist die motorische

Kortex-Stimulation eine klassische Schmerzbehandlung (Tsubokawa et al., 1993; Pagano et al., 2012; Jiang et al., 2014), die möglicherweise über eine kortikothalamische Modulation der thalamischen Burstaktivität funktioniert.

Fazit

Eine große Anzahl experimenteller Befunde aus menschlichen und tierischen Studien demonstriert die zentrale Rolle des Thalamus bei der normalen und gestörten Schmerzwahrnehmung, aber die Netzwerke und Einzelzellmechanismen, die über thalamokortikale Wechselwirkungen Schmerzwahrnehmungen ermöglichen, müssen besser entschlüsselt werden. In dieser Hinsicht sind Mausmodelle besonders vielversprechend, da die Maus einen einmaligen Zugang zu genetischen Manipulationen bietet, einschließlich optogenetischer und chemogenetischer Techniken. Diese Ansätze haben schnell Einzug in die Schmerzforschung erhalten und werden weiter verfeinert um neue Möglichkeiten für zelltypspezifische funktionelle Untersuchungen der neuronalen Mechanismen der Schmerz- und Schmerzlinderung zu ermöglichen.

Danksagung: Die Arbeiten der Autoren werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft durch SFB 1158 (AG, RAM) und SFB 874/A9 (PK) unterstützt.

Literatur

- Aguilar J., Humanes-Valera D., Alonso-Calvino E., Yague J.G., Moxon K.A., Oliviero A., Foffani G. 2010. Spinal cord injury immediately changes the state of the brain. *J Neurosci* 30:7528–7537.
- Alonso-Calvino E., Martinez-Camero I., Fernandez-Lopez E., Humanes-Valera D., Foffani G., Aguilar J. 2016. Increased responses in the somatosensory thalamus immediately after spinal cord injury. *Neurobiol Dis* 87:39–49.
- Apkarian A.V., Hashmi J.A., Baliki M.N. 2011. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 152:S49–64.
- Friebel U., Eickhoff S.B., Lotze M. 2011. Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *Neuroimage* 58:1070–1080.
- Gerke M.B., Duggan A.W., Xu L., Siddall P.J. 2003. Thalamic neuronal activity in rats with mechanical allodynia following contusive spinal cord injury. *Neuroscience* 117:715–722.
- Groh A., Bokor H., Mease R.A., Plattner V.M., Hangya B., Stroh A., Deschenes M., Acsady L. 2014. Convergence of cortical and sensory driver inputs on single thalamocortical cells. *Cereb Cortex* 24:3167–3179.
- Guilbaud G., Benoist J.M., Jazat F., Gautron M. 1990. Neuronal responsiveness in the ventrobasal thalamic complex of rats

- with an experimental peripheral mononeuropathy. *Journal of neurophysiology* 64:1537–1554.
- Hains B.C., Saab C.Y., Waxman S.G. 2006. Alterations in burst firing of thalamic VPL neurons and reversal by Na(v)1.3 antisense after spinal cord injury. *Journal of neurophysiology* 95:3343–3352.
- Huh Y., Cho J. 2013. Discrete pattern of burst stimulation in the ventrobasal thalamus for anti-nociception. *PLoS One* 8:e67655.
- Humanes-Valera D., Foffani G., Aguilar J. 2014. Increased cortical responses to forepaw stimuli immediately after peripheral deafferentation of hindpaw inputs. *Sci Rep* 4:7278.
- Jeanmonod D., Magnin M., Morel A. 1996. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain* 119 (Pt 2):363–375.
- Jiang L., Ji Y., Voulalas P.J., Keaser M., Xu S., Gullapalli R.P., Greenspan J., Masri R. 2014. Motor cortex stimulation suppresses cortical responses to noxious hindpaw stimulation after spinal cord lesion in rats. *Brain Stimul* 7:182–189.
- Kenshalo D.R., Jr., Giesler G.J., Jr., Leonard R.B., Willis W.D. 1980. Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 43:1594–1614.
- Kobayashi K., Winberry J., Liu C.C., Treede R.D., Lenz F.A. 2009. A painful cutaneous laser stimulus evokes responses from single neurons in the human thalamic principal somatic sensory nucleus ventral caudal (Vc). *J Neurophysiol* 101:2210–2217.
- Kuner R., Flor H. 2016. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 18:20–30.
- Lenz F.A., Kwan H.C., Dostrovsky J.O., Tasker R.R. 1989. Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Res* 496:357–360.
- Llinas R.R., Ribary U., Jeanmonod D., Kronberg E., Mitra P.P. 1999. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96:15222–15227.
- Martin W.J., Hohmann A.G., Walker J.M. 1996. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist: correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. *J Neurosci* 16:6601–6611.
- Masri R., Quilton R.L., Lucas J.M., Murray P.D., Thompson S.M., Keller A. 2009. Zona incerta: a role in central pain. *J Neurophysiol* 102:181–191.
- Mease R.A., Krieger P., Groh A. 2014. Cortical control of adaptation and sensory relay mode in the thalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:6798–6803.
- Mease R.A., Sumser A., Sakmann B., Groh A. 2016. Corticothalamic Spike Transfer via the L5B-POm Pathway in vivo. *Cereb Cortex* 26:3461–3475.
- Mitchell A.S. 2015. The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 54:76–88.
- Owens C.M., Zhang D., Willis W.D. 1992. Changes in the response states of primate spinothalamic tract cells caused by mechanical damage of the skin or activation of descending controls. *J Neurophysiol* 67:1509–1527.
- Pagano R.L., Fonoff E.T., Dale C.S., Ballester G., Teixeira M.J., Britto L.R. 2012. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: possible pathways for antinociception. *Pain* 153:2359–2369.
- Patel R., Dickenson A.H. 2016. Neuronal hyperexcitability in the ventral posterior thalamus of neuropathic rats: modality selective effects of pregabalin. *J Neurophysiol* 116:159–170.
- Ploner M., Freund H.J., Schnitzler A. 1999. Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain* 81:211–214.
- Radhakrishnan V., Tsoukatos J., Davis K.D., Tasker R.R., Lozano A.M., Dostrovsky J.O. 1999. A comparison of the burst activity of lateral thalamic neurons in chronic pain and non-pain patients. *Pain* 80:567–575.
- Rainville P., Duncan G.H., Price D.D., Carrier B., Bushnell M.C. 1997. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277:968–971.
- Saab C.Y., Barrett L.F. 2016. Thalamic Bursts and the Epic Pain Model. *Front Comput Neurosci* 10:147.
- Sarnthein J., Jeanmonod D. 2008. High thalamocortical theta coherence in patients with neurogenic pain. *NeuroImage* 39:1910–1917.
- Tsubokawa T., Katayama Y., Yamamoto T., Hirayama T., Koyama S. 1993. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *Journal of neurosurgery* 78:393–401.
- Walton K.D., Llinas R.R. 2010. Central Pain as a Thalamocortical Dysrhythmia: A Thalamic Efference Disconnection? In: Kruger L, Light AR, editors. *Translational Pain Research: From Mouse to Man* Boca Raton, FL.
- Weng H.R., Lee J.I., Lenz F.A., Schwartz A., Vierck C., Rowland L., Dougherty P.M. 2000. Functional plasticity in primate somatosensory thalamus following chronic lesion of the ventral lateral spinal cord. *Neuroscience* 101:393–401.
- Whitt J.L., Masri R., Pulimood N.S., Keller A. 2013. Pathological activity in mediodorsal thalamus of rats with spinal cord injury pain. *J Neurosci* 33:3915–3926.
- Willis W.D., Kenshalo D.R., Jr., Leonard R.B. 1979. The cells of origin of the primate spinothalamic tract. *J Comp Neurol* 188:543–573.
- Zhang Y., Wang N., Wang J.Y., Chang J.Y., Woodward D.J., Luo F. 2011. Ensemble encoding of nociceptive stimulus intensity in the rat medial and lateral pain systems. *Molecular pain* 7:64.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A019>

Autoreninformationen



Alexander Groh
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Straße 22, 81675 München
Tel: 089 4140 7636
E-Mail: alexander.groh@lrz.tum.de

Alexander Groh studierte Biologie und Molekular- und Zellbiologie an den Universitäten Heidelberg, Amsterdam und Otago und promovierte 2008 bei Bert Sakmann am Max-Planck Institut für medizinische Forschung in Heidelberg. Es folgte eine Postdoc Phase bei Bert Sakmann am Institut für Neurowissenschaften der Technischen Universität München und eine anschließende Gruppenleitertätigkeit am selben Institut. Nach einem Forschungsaufenthalt am Marine Biology Laboratory in Woods Hole 2014 leitet er am Klinikum Rechts der Isar der TU München eine Forschungsgruppe und habilitierte 2017.



Rebecca Mease
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Straße 22, 81675 München
Tel: 089 4140 7636
E-Mail: beckin@gmail.com

Rebecca A. Mease studierte Kognitive Wissenschaften am Massachusetts Institute of Technology (1998–2002) und promovierte 2010 an der University of Washington über Neurobiologie und Verhalten bei Adrienne Fairhall. Als Postdoc von Bert Sakmann am Institut für Neurowissenschaften der Technischen Universität München untersuchte Sie kortikothalamische Interaktionen und arbeitet derzeit am Klinikum Rechts der Isar der TU München.



Patrik Krieger
Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Fakultät, Systemische Neurowissenschaften, Universitätsstrasse 150, 44801 Bochum
Tel: 0234 3223898
E-Mail: patrik.krieger@rub.de

Patrik Krieger studierte Chemie an der Universität Stockholm und promovierte 2000 über Neurowissenschaften an der Karolinska Institutet, Stockholm. Als Postdoc (2003–2007) von Bert Sakmann am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg untersuchte er taktile Wahrnehmung in Nagetieren. Als Gruppenleiter hat er mit seiner Forschung an der Karolinska Institutet weitergearbeitet und leitet jetzt die Abteilung für Systemische Neurowissenschaften an der Ruhr-Universität Bochum.

Alexander Groh*, Rebecca A. Mease and Patrik Krieger

Pain processing in the thalamocortical system

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A019>

Abstract: The transduction of painful stimuli into the experience of pain involves several peripheral and central signaling pathways of the nervous system. The organization of these pathways parallels the main functions of pain: the assessment of noxious stimuli (where, what, how strong), and the negative emotion of unpleasantness. Multiple lines of evidence suggest that the thalamocortical (TC) system, which interprets ascending pain signals, has two main pathways which support these functions. We discuss the structural and functional findings that support the view that the lateral TC pathway is involved in discriminative assessment of pain, while the medial TC pathway gives rise to aversive emotions associated with pain. Our review focuses on acute pain, but we also discuss putative TC maladaptations in humans and animal models of pain that are thought to underlie pathological pain sensations.

Keywords: neuronal mechanisms of pain processing, thalamocortical, pain discrimination, pain emotion

Introduction

Pain is a vitally important sense for us, which protects us from damages to the body. However, pain can lose this function when it becomes chronic, and is signaled ceaselessly even in the absence of danger. When considering how pain signals become perceptions it is important to discriminate between acute and chronic pain because different neuronal mechanisms are involved in the genesis of the two types of pain, albeit with some overlap (Kuner R

and H Flor 2016). While acute pain signals originate from the activation of peripheral receptors sensitive to noxious stimuli (nociceptors), the genesis of chronic pain is more complicated and is often uncoupled from the activation of peripheral nociceptors. Common to both acute and chronic pain is the critical role of the thalamus, which distributes pain signals within the brain, particularly between cortical areas. These thalamocortical (TC) interactions are thought to underlie the perception of pain as a sensory and unpleasant experience. We will begin with a description of the transmission of acute pain signals from the spinal cord to the TC system and then discuss the effects of deafferentation on the TC system, which potentially underlie pathological pain sensation.

Where are noxious stimuli encoded in the TC system?

As a first approximation, the neuronal pathways for pain sensation are similar to other major senses, particularly the tactile sensory pathways: receptors inside of, or on the surface of, the body transduce external stimuli into neuronal action potentials which ascend mainly through the spinal cord into the brain. While neuronal pain signals arise from a large variety of heterogeneous pain receptors (nociceptors) and ascend through several peripheral pain pathways, most nociceptive signals first arrive in the thalamus and are then distributed to cortical and subcortical structures. Thus, the thalamus is one of the brain areas most consistently activated by painful stimuli (Kobayashi K et al. 2009; Friebe U et al. 2011).

As summarized in the schematic in Figure 1A, the thalamus receives nociceptive signals from the body *via* two major input pathways in the spinal cord: the spinothalamic tract (STT) and the spinoreticulothalamic tract (SRT). The better-characterized STT conveys information about noxious and non-noxious stimuli directly to the lateral thalamus and to the medial thalamus. Nociceptive responses in the lateral thalamus have been most extensively studied in the ventroposterior lateral nucleus (VPL), which relays tactile, proprioceptive, and nociceptive signals to the somatosensory cortex. In contrast, the SRT is thought to relay nociceptive information specifically to the medial thalamus *via* an additional synaptic relay,

*Corresponding author: Alexander Groh, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Germany, Phone: 089 4140 7636, E-mail: alexander.groh@lrz.tum.de

Rebecca Mease, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Germany, Phone: 089 4140 7636, E-mail: beckin@gmail.com

Patrik Krieger, Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Fakultät, Systemische Neurowissenschaften, Universitätsstrasse 150, 44801 Bochum, Germany, Phone: 0234 3223898, E-mail: patrik.krieger@rub.de

the medullary reticular formation in the brainstem. Lateral and medial thalamus each innervate a specific set of cortical target areas: the lateral thalamus connects to the somatosensory cortex, while the medial thalamus innervates limbic cortices, such as the anterior cingulate cortex and insular cortex. These parallel spinothalamocortical pathways are referred to as lateral and medial respectively.

While it is widely accepted that nociceptive signals enter the TC system mainly via the STT and SRT (Figure 1A), it is not entirely clear which thalamic nuclei are functionally driven *directly* via spinal ascending pathways, due to the difficulty of measuring precise response latencies to nociceptive stimuli. In other sensory modalities, response latencies can be used to discriminate between mono- and polysynaptic activation after a stimulus, but it is difficult to apply pain stimuli with temporal precision sufficient to draw conclusions in this way. However, when latencies are reported, for example for the medial thalamus, the latencies are in fact rather long (Whitt JL et al. 2013). Hence, it is possible that some of the thalamic nuclei with nociceptive responses are activated polysynaptically by the cortex (Figure 1, corticothalamic input) or subcortical regions, rather than directly by the STT/SRT. In fact, parts of the thalamus – the higher-order thalamic nuclei – receive driving input from the cortex (Figure 1B). For example, the S1 cortex drives spiking in the posterior-medial nucleus (Groh A et al. 2014; Mease RA et al. 2016), and may be a source of nociceptive responses in this region (Masri R et al. 2009). The mediodorsal thalamus, part of the medial thalamus is in fact a higher-order nucleus which receives cortical driver input from layer 5 (Mitchell AS 2015). It is thus conceivable that the medial thalamus integrates nociceptive signals from ascending spinal and descending cortical pathways (Figure 1A).

How are noxious stimuli encoded in the TC system: Specificity versus convergence?

The relatively high degree of selectivity of peripheral nociceptors for noxious stimuli suggests that nociceptive signals are conveyed and processed in pain-specific neuronal circuits, analogous to the modality-specific processing of visual or auditory information. This historical “specificity” hypothesis predicts that the brain has distinct areas which are specifically dedicated to pain processing by nociceptive specific (NS) neurons responsive only to only noxious stimuli. This hypothesis follows the “labeled

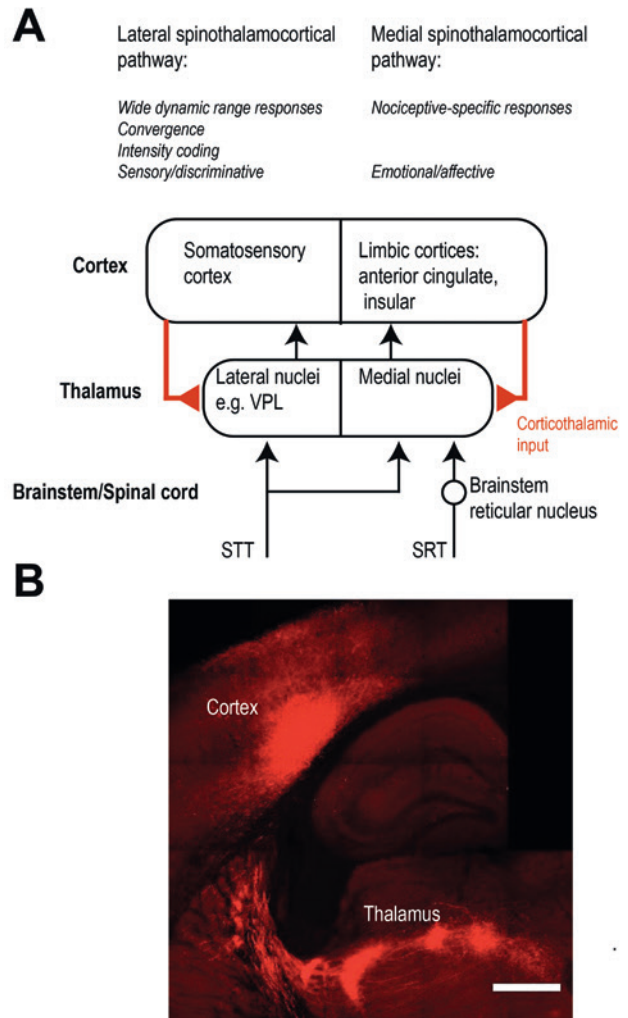


Fig. 1: Pain associated spinothalamocortical pathways. **A** Schematic summarizing and contrasting the lateral and medial thalamic pain pathways. For simplicity, descending pathways are shown simplified and are confined to corticothalamic feedback *within* each pathway. Other descending projections to the midbrain, brainstem and spinal cord as well as inhibitory connections are not shown. **B** Corticothalamic projections are modulating sensory signals in the thalamus including putative pain signals. Cortical projections from cortical layer 5 provide a strong excitatory “driver” input whereas projections from cortical layer 6 are believed to be weaker and rather have a “modulatory” function. The corticothalamic axonal projections can be visualized using viral technologies (adeno-associated virus encoding the fluorophore mCherry). The axons in this example innervate various nuclei in the lateral thalamus. Scale bar is 500 μm .

lines” scheme in which somatosensory signals are conveyed *via* specific pathways which transmit unimodal information (touch, pain, proprioceptive, temperature, and itch) from the receptors to the unimodal brain centers. However, while appealing, this “Cartesian” model of pain is an oversimplification. The question of whether

specific pain pathways exist proved to be more complicated and lies at the heart of a long-standing and now partly resolved debate of how the brain discriminates between nociceptive and non-nociceptive signals. In contrast to the “labeled lines” scheme, in the “convergence” view, unimodal signals converge along the pathways and the brain decodes the integrated neuronal activity patterns across groups of multimodal neurons (“patterned activity”, e.g. rate-encoded intensity). In line with this contemporary view, NS neurons are a minority in the spinal cord, and even more rare in thalamic nuclei. The majority of neurons in the lateral system are “wide dynamic range (WDR)” neurons which respond to both innocuous (non-noxious) and noxious stimuli.

It is now firmly established that both WDR and NS responses are found along the pain pathways in rodents, cats, and primates, showing that the convergence model and the specificity model of pain coexist. Given that nociceptive signals originate at primary nociceptors and later mix with innocuous signals, where along the pathway do these signals converge? The ratio between NS and WDR type responses gives a hint to the degree of this convergence: in primates, the ratio is approximately 1:2 in the dorsal horn neurons of the STT (Owens CM et al. 1992), and 1:4 in the lateral thalamus (Kenshalo DR, Jr. et al. 1980), while in the rat, the lateral thalamus may be devoid of NS neurons entirely (Patel R and AH Dickenson 2016). Hence, the convergence of noxious and innocuous signals appears to progressively increase as signals travel from the peripheral to central circuits and at the level of the lateral thalamus, neuronal responses are generally of the WDR type. The simultaneous transmission of noxious and innocuous signals by the same pathway may be the result of an evolutionary process in which an originally unimodal pathway gained additional functions. An advantage of multimodal transmission may be that in addition to the occurrence of a painful event, information about the quality of pain, such as the location and intensity are processed by the same circuits. In the following sections we take a more detailed look into the signaling of pain and pain-related signals.

What is encoded in TC pain pathways: sensory-discriminative versus emotional functions?

Pain as a useful sensation has two main functions: firstly, a sensory-discriminative function to assess the noxious

stimulus (e.g. where, what, how strong), and secondly, an emotional function, to evoke aversive emotions, which are the basis for generating appropriate avoidance reactions and for forming memories to prevent future painful situations. It is now assumed that the segregation into lateral and medial pathways reflects these two functions, such that the lateral pathway carries out sensory-discriminative functions, while the medial pathway is dedicated to the emotional function. This functional segregation is already reflected by the input pathways to the thalamus. While upper layers in the spinal cord project to both lateral and medial thalamic nuclei, the deeper STT neurons (layers 7 and 8) project specifically to the medial thalamic nuclei, which are associated with emotional aspects of pain processing (Willis WD et al. 1979).

Studies of the responses of the lateral and medial thalamic neurons to noxious and innocuous stimuli led to the view that the lateral and medial pathway show some specificity for encoding the sensory and emotional aspects of nociception. For example, an expectation for the discriminative sensory function is that the neuronal responses encode properties of a noxious stimulus. Indeed, most neurons in the VPL respond to mechanical or heat stimulation in a graded manner, with low firing rates at innocuous intensities and highest firing rates at noxious intensities (Kenshalo DR, Jr. et al. 1980; Martin WJ et al. 1996). This suggests that the lateral thalamus encodes multimodal information (tactile, proprioceptive, and nociceptive) in the firing rates of WDR neurons. This scheme would allow the cortex to use a firing rate threshold to discriminate between spike trains corresponding to innocuous or noxious stimuli. In contrast, the medial pathway tends to be more specific for pain, reflected by mostly NS-type responses in medial thalamic nuclei (Whitt JL et al. 2013). While pain intensity coding is established for the lateral TC pathway, including human primary and secondary somatosensory cortices (Ploner M et al. 1999), the ability of the medial TC system to similarly discriminate nociceptive stimulus intensity is debated (Apkarian AV et al. 2011). In fact, intensity coding was recently compared between the rat medial and lateral TC areas, namely the VPL, mediodorsal thalamus, primary somatosensory and anterior cingulate cortex, finding intensity coding in all four areas, suggesting that pain intensity is encoded similarly in the lateral and medial system (Zhang Y et al. 2011).

In conclusion, the issues of specificity versus convergence discussed above is thought to be tightly linked to the segregation into discriminative and emotional pain circuits. In this view, the lateral pathway appears to follow the convergence scheme, while the medial pathway may be organized according to the specificity model. The

lateral TC system simultaneously processes noxious and innocuous information in a multiplexed manner: the discrimination between innocuous and noxious stimuli and the intensity of noxious stimuli are encoded in the neuronal firing rates, while the location of pain is indicated in the somatotopic organization of the lateral pathway. The aversive (unpleasant) quality of pain on the other hand, is supplied possibly independent of discriminative parameters by the medial system (Rainville P et al. 1997), with the involvement of corticothalamic interactions. However, as noted above, there is increasing evidence that the medial pathway also contributes in discriminative aspects of nociception, which challenges the view that the lateral and medial pathways selectively mediate the sensory-discriminative and emotional/affective aspects of pain (Apkarian AV et al. 2011).

Maladaptation of TC pain pathways can lead to chronic pain

Rather counterintuitively, interruption or destruction of afferent sensory connections from the body often precipitates abnormal pain sensations, rather than a permanent loss of sensation. In fact, many chronic pain conditions are caused by deafferentations, in which the transmission of sensory signals is interrupted at some level along the pain pathways. For example, deafferentations can originate from injuries to the spinal cord, the loss of a limb, or stroke-associated lesions to the brainstem and thalamus and can lead to painful responses to innocuous stimuli (allodynia) and/or spontaneous severe pain sensations. The involvement of the TC pathway in this process has been investigated in humans and rodents, in which nerve injuries lead to characteristic changes in the TC activity.

Both animal and human studies suggest that pain related to deafferentation caused by peripheral nerve injury is accompanied by changes in spontaneous activity and increased sensitivity to somatosensory stimuli in the lateral thalamus. In humans, neuropathic pain is often associated with characteristic shifts of cortical EEG oscillations to lower frequencies and increased rhythmic high-frequency bursting activity in the thalamus (Jeanmonod D et al. 1996; Llinas RR et al. 1999; Sarnthein J and D Jeanmonod 2008; Walton KD and RR Llinas 2010). These two observations may be expressions of the same neuronal mechanism underlying this thalamocortical dysrhythmia. In fact, a series of experiments in animal models of limb and spinal cord injury clearly demonstrated a causal relationship between deafferentation and abnormal TC rhythmicity, although

these studies did not focus on pain. Acute deafferentation caused an abnormal rhythmic synchronization of spontaneous neuronal spike patterns in the somatosensory cortex and thalamus and an associated shift of the EEG to lower frequencies (Aguilar J et al. 2010; Humanes-Valera D et al. 2014; Alonso-Calvino E et al. 2016). This reorganization of spiking activity resembles neuronal spike activity under deep anesthesia (which can be viewed as a form of deafferentation): periods of synchronized spike clusters alternate with periods of synchronized inactivity. Most remarkably, sensory responses to tactile stimulation in the thalamus and cortex were enhanced after the lesion, likely owing to the high level of synchronization caused by the deafferentation. Thus, the synchronization of TC networks may be the link between deafferentation and abnormal noxious responses observed in chronic pain patients.

The role of thalamic bursts in pain is still puzzling (Saab CY and LF Barrett 2016): the occurrence of high-frequency bursts in thalamus associated with pain has been frequently reported in both humans, primates, and rodents (Lenz FA et al. 1989; Guilbaud G et al. 1990; Jeanmonod D et al. 1996; Weng HR et al. 2000; Hains BC et al. 2006), whereas the experimental enhancement of bursts or burst-like stimulation of the thalamus in mice has analgesic effects and suppression of bursts causes hyperalgesia (Huh Y and J Cho 2013). Furthermore, in anesthetized rats, the increase in bursting appears to be coupled to the spinal cord injury but not to allodynia (Gerke MB et al. 2003), and in the human thalamus bursting activity is prevalent in both pain and non-pain patients (Radhakrishnan V et al. 1999). Nevertheless, the anti-nociceptive function of thalamic bursts in animal models of pain on one hand and the abnormally high bursting activity and the associated shift in EEG in human chronic pain patients strongly argue for a role of bursting activity in pain. Since thalamic bursts are effectively regulated by corticothalamic feedback (Mease RA et al. 2014) (Figure 1) and corticothalamic feedback contributes to thalamic plasticity in response to changes in afferent activity, it is important to investigate corticothalamic feedback mechanisms as potential targets for pain intervention. For example, motor cortex stimulation is a classic pain treatment (Tsubokawa T et al. 1993; Pagano RL et al. 2012; Jiang L et al. 2014) which could in fact work via corticothalamic modulation of thalamic bursting activity. The difference in the results indicate the need for further investigation of the relationship between deafferentation and plasticity, and how this is linked to pain (Jutzeler CR et al. 2015).

Conclusion

Converging lines of evidence from human and animal studies point to a central role for the thalamus in pain disorders, but the network and single cell mechanisms by which thalamocortical interactions sculpt pain perceptions are still being unraveled. In this regard, mouse models are particularly promising, as the mouse offers an unprecedented access to genetic manipulations, including optogenetic and chemogenetic techniques. These approaches are still being refined, but offer novel opportunities to for cell-type specific functional investigations of the neuronal mechanisms of pain and pain relief.

Acknowledgements: Funding was provided by the DFG Collaborative Research Center SFB 1158 (AG, RAM) and SFB 874/A9 (PK).

References

- Aguilar J, Humanes-Valera D, Alonso-Calvino E, Yague JG, Moxon KA, Oliviero A, Foffani G. 2010. Spinal cord injury immediately changes the state of the brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30:7528-7537.
- Alonso-Calvino E, Martinez-Camero I, Fernandez-Lopez E, Humanes-Valera D, Foffani G, Aguilar J. 2016. Increased responses in the somatosensory thalamus immediately after spinal cord injury. *Neurobiol Dis* 87:39-49.
- Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. 2011. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 152:549-64.
- Friebel U, Eickhoff SB, Lotze M. 2011. Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *NeuroImage* 58:1070-1080.
- Gerke MB, Duggan AW, Xu L, Siddall PJ. 2003. Thalamic neuronal activity in rats with mechanical allodynia following contusive spinal cord injury. *Neuroscience* 117:715-722.
- Groh A, Bokor H, Mease RA, Plattner VM, Hangya B, Stroh A, Deschenes M, Acsady L. 2014. Convergence of cortical and sensory driver inputs on single thalamocortical cells. *Cereb Cortex* 24:3167-3179.
- Guilbaud G, Benoist JM, Jazat F, Gautron M. 1990. Neuronal responsiveness in the ventrobasal thalamic complex of rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *Journal of neurophysiology* 64:1537-1554.
- Hains BC, Saab CY, Waxman SG. 2006. Alterations in burst firing of thalamic VPL neurons and reversal by Na(v)1.3 antisense after spinal cord injury. *Journal of neurophysiology* 95:3343-3352.
- Huh Y, Cho J. 2013. Discrete pattern of burst stimulation in the ventrobasal thalamus for anti-nociception. *PLoS One* 8:e67655.
- Humanes-Valera D, Foffani G, Aguilar J. 2014. Increased cortical responses to forepaw stimuli immediately after peripheral deafferentation of hindpaw inputs. *Sci Rep* 4:7278.
- Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. 1996. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain* 119 (Pt 2):363-375.
- Jiang L, Ji Y, Voullas PJ, Keaser M, Xu S, Gullapalli RP, Greenspan J, Masri R. 2014. Motor cortex stimulation suppresses cortical responses to noxious hindpaw stimulation after spinal cord lesion in rats. *Brain Stimul* 7:182-189.
- Jutzeler CR, Curt A, Kramer JL. 2015. Relationship between chronic pain and brain reorganization after deafferentation: A systematic review of functional MRI findings. *Neuroimage Clin* 9:599-606.
- Kenshalo DR, Jr., Giesler GJ, Jr., Leonard RB, Willis WD. 1980. Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *Journal of neurophysiology* 43:1594-1614.
- Kobayashi K, Winberry J, Liu CC, Treede RD, Lenz FA. 2009. A painful cutaneous laser stimulus evokes responses from single neurons in the human thalamic principal somatic sensory nucleus ventral caudal (Vc). *Journal of neurophysiology* 101:2210-2217.
- Kuner R, Flor H. 2016. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 18:20-30.
- Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR. 1989. Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Res* 496:357-360.
- Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. 1999. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96:15222-15227.
- Martin WJ, Hohmann AG, Walker JM. 1996. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist: correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:6601-6611.
- Masri R, Quiton RL, Lucas JM, Murray PD, Thompson SM, Keller A. 2009. Zona incerta: a role in central pain. *Journal of neurophysiology* 102:181-191.
- Mease RA, Krieger P, Groh A. 2014. Cortical control of adaptation and sensory relay mode in the thalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111:6798-6803.
- Mease RA, Sumser A, Sakmann B, Groh A. 2016. Corticothalamic Spike Transfer via the L5B-POm Pathway in vivo. *Cereb Cortex* 26:3461-3475.
- Mitchell AS. 2015. The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making. *Neurosci Biobehav Rev* 54:76-88.
- Owens CM, Zhang D, Willis WD. 1992. Changes in the response states of primate spinothalamic tract cells caused by mechanical damage of the skin or activation of descending controls. *Journal of neurophysiology* 67:1509-1527.
- Pagano RL, Fonoff ET, Dale CS, Ballester G, Teixeira MJ, Britto LR. 2012. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: possible pathways for antinociception. *Pain* 153:2359-2369.
- Patel R, Dickenson AH. 2016. Neuronal hyperexcitability in the ventral posterior thalamus of neuropathic rats: modality

selective effects of pregabalin. *Journal of neurophysiology* 116:159-170.

- Ploner M, Freund HJ, Schnitzler A. 1999. Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain* 81:211-214.
- Radhakrishnan V, Tsoukatos J, Davis KD, Tasker RR, Lozano AM, Dostrovsky JO. 1999. A comparison of the burst activity of lateral thalamic neurons in chronic pain and non-pain patients. *Pain* 80:567-575.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. 1997. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277:968-971.
- Saab CY, Barrett LF. 2016. Thalamic Bursts and the Epic Pain Model. *Front Comput Neurosci* 10:147.
- Sarnthein J, Jeanmonod D. 2008. High thalamocortical theta coherence in patients with neurogenic pain. *NeuroImage* 39:1910-1917.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. 1993. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *Journal of neurosurgery* 78:393-401.
- Walton KD, Llinas RR. 2010. Central Pain as a Thalamic Dysrhythmia: A Thalamic Efference Disconnection? In: Kruger L, Light AR, editors. *Translational Pain Research: From Mouse to Man Boca Raton, FL*.
- Weng HR, Lee JI, Lenz FA, Schwartz A, Vierck C, Rowland L, Dougherty PM. 2000. Functional plasticity in primate somatosensory thalamus following chronic lesion of the ventral lateral spinal cord. *Neuroscience* 101:393-401.
- Whitt JL, Masri R, Pulimood NS, Keller A. 2013. Pathological activity in mediodorsal thalamus of rats with spinal cord injury pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33:3915-3926.
- Willis WD, Kenshalo DR, Jr., Leonard RB. 1979. The cells of origin of the primate spinothalamic tract. *J Comp Neurol* 188:543-573.
- Zhang Y, Wang N, Wang JY, Chang JY, Woodward DJ, Luo F. 2011. Ensemble encoding of nociceptive stimulus intensity in the rat medial and lateral pain systems. *Molecular pain* 7:64.

Article note: German version available under <https://doi.org/10.1515/nf-2017-0019>

Bionotes



Alexander Groh

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Germany
Phone: 089 4140 7636
E-mail: alexander.groh@lrz.tum.de

Alexander Groh studied biology and molecular- and cellular biology at the universities of Heidelberg, Amsterdam and Otago and received his Ph.D. from the University of Heidelberg after his thesis work with Bert Sakmann at the Max-Planck Institute for Medical Research Heidelberg. He was a postdoctoral fellow with Bert Sakmann at the Institute for Neuroscience at the Technical University Munich, followed by an independent group leader position at the same Institute. Alexander Groh is now leading a research group at the Klinikum rechts der Isar of the TU Munich and habilitated in 2017.



Rebecca Mease

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Germany
Phone: 089 4140 7636
E-mail: beckin@gmail.com

Rebecca A. Mease studied cognitive science at the Massachusetts Institute of Technology (1998–2002), and received her Ph.D. in 2010 from the University of Washington, in Neurobiology and Behavior with a concentration in computation neuroscience, advised by Adrienne Fairhall. She studied corticothalamic interactions as post-doctoral researcher with Bert Sakmann at the Technical University Munich and the MPI Martinsried (2010–2014).



Patrik Krieger

Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Fakultät, Systemische Neurowissenschaften, Universitätsstrasse 150, 44801 Bochum, Germany
Phone: 0234 3223898
E-mail: patrik.krieger@rub.de

Patrik Krieger studied chemistry at Stockholm University and received his Ph.D. in neuroscience in 2000 from Karolinska Institutet in Stockholm. As a Postdoc (2003–2007) with Bert Sakmann at the Max-Planck Institute for Medical Research, Heidelberg he investigated tactile perception in rodents. He then continued this research as a Group Leader at Karolinska Institutet and is presently Head of the Department of Systems Neuroscience at Ruhr-University Bochum.

Übersichtsartikel

Carla Nau* und Enrico Leipold

Spannungsgesteuerte Natriumkanäle und Schmerz

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0017>

Zusammenfassung: Schmerzhaft Reize werden von spezialisierten Nervenzellen, den sog. Nozizeptoren, registriert und in Aktionspotenziale übersetzt, die entlang afferenter Bahnen in das zentrale Nervensystem gelangen und dort als Schmerz interpretiert werden. Spannungsgesteuerte Natriumkanäle (Na_v-Kanäle) sind für die Funktion der Nozizeptoren von entscheidender Bedeutung, denn sie generieren die Aktionspotenziale und sorgen für deren gerichtete Fortleitung. Die besondere Rolle der Kanalsubtypen Na_v1.7, Na_v1.8 und Na_v1.9 für die Fortleitung nozizeptiver Signale wurde in den vergangenen Jahren in einer Vielzahl von Studien herausgearbeitet, die genetisch bedingte Fehlfunktionen dieser Kanäle mit verschiedenen Schmerzkrankungen assoziieren. Im Folgenden wird ein Überblick über Aufbau und Funktionsweise der Isoformen Na_v1.7, Na_v1.8 und Na_v1.9 gegeben, die mit ihnen assoziierten Krankheitsbilder vorgestellt sowie gegenwärtige und zukünftige Na_v-basierte Strategien zur Schmerzbehandlung diskutiert.

Schlüsselwörter: Analgesie; chronische Schmerzen; Ionenkanäle; Neuropathien; Natriumkanal

Einleitung

Nerven- und Muskelzellen kommunizieren mithilfe elektrischer Signale, sogenannter Aktionspotenziale, die sich entlang ihrer Zellmembranen als kontrollierte Auslenkungen des Membranpotenzials fortpflanzen. Aktionspotenziale sind dabei die Folge einer zeitlich koordinierten Änderung der Leitfähigkeit der Zellmembran erregbarer

Zellen, die wiederum auf dem geordneten Öffnen und Schließen spannungsabhängiger Ionenkanalproteine basiert. In der Körperperipherie können Aktionspotenziale Fortpflanzungsgeschwindigkeiten von über 100 m/s erreichen und bilden damit die Grundlage der schnellen Informationsübertragung entlang von Nerven- und Muskelzellen. Spannungsgesteuerte Natriumkanäle (Na_v-Kanäle) initiieren Aktionspotenziale und stellen zugleich deren gerichtete Ausbreitung sicher (Catterall, 1992). Die dafür maßgeblichen Eigenschaften der Na_v-Kanäle, ihr spannungsabhängiges Öffnen, ihre schnelle Inaktivierung sowie ihre hohe Ionenselektivität, wurden bereits 1952 von Hodgkin und Huxley allein anhand elektrophysiologischer Experimente mit Nervenzellen abgeleitet. Aufgrund der zentralen Rolle der Na_v-Kanäle bei der elektrischen Signalleitung ist es nicht verwunderlich, dass Fehlfunktionen dieser Kanalproteine, die z. B. durch Defekte in den Kanal-kodierenden Genen hervorgerufen werden können, eine Reihe teilweise sehr schwerwiegender neurologischer und muskulärer Erkrankungen verursachen (George, 2005, Eijkelkamp et al., 2012).

Defekte der bevorzugt in peripheren Afferenzen exprimierten Na_v-Kanäle beeinflussen in erheblichem Maße den Schmerzphänotyp betroffener Patienten, wobei das Spektrum von kompletter Schmerzfremheit bis hin zu chronischen Schmerzsyndromen reicht.

Struktur und Funktionsweise spannungsgesteuerter Natriumkanäle

Na_v-Kanäle sind stark prozessierte gewebespezifische Proteinkomplexe (Abb. 1), die sich aus einer großen (ca. 260 kDa) porenbildenden α -Untereinheit und bis zu zwei kleineren (ca. 30–40 kDa) akzessorischen β -Untereinheiten zusammensetzen (Catterall, 2000). Die α -Untereinheit stellt das eigentliche Kanalprotein dar, die β -Untereinheiten übernehmen regulatorische Funktionen. Im Menschen kodieren neun Gene (SCN1A–5A, SCN8A–11A) für die homologen α -Untereinheiten Na_v1.1–Na_v1.9 sowie vier Gene (SCN1B–4B) für die β -Untereinheiten Na_v β 1–Na_v β 4. Phylogenetischen Untersuchungen zu Folge sind die einzelnen Gene der α - und β -Untereinheiten bereits sehr früh in der

*Korrespondenzautor: Carla Nau, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Tel: +49 451 50040701, Fax: +49 451 50040704, E-Mail: Carla.Nau@uksh.de
 Enrico Leipold, Zentrum für Molekulare Biomedizin, Lehrstuhl für Biophysik, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Hans-Knöll-Straße 2, 07745 Jena, Tel: +49 3641 9395654, Fax: +49 3641 9395652, E-Mail: Enrico.Leipold@uni-jena.de

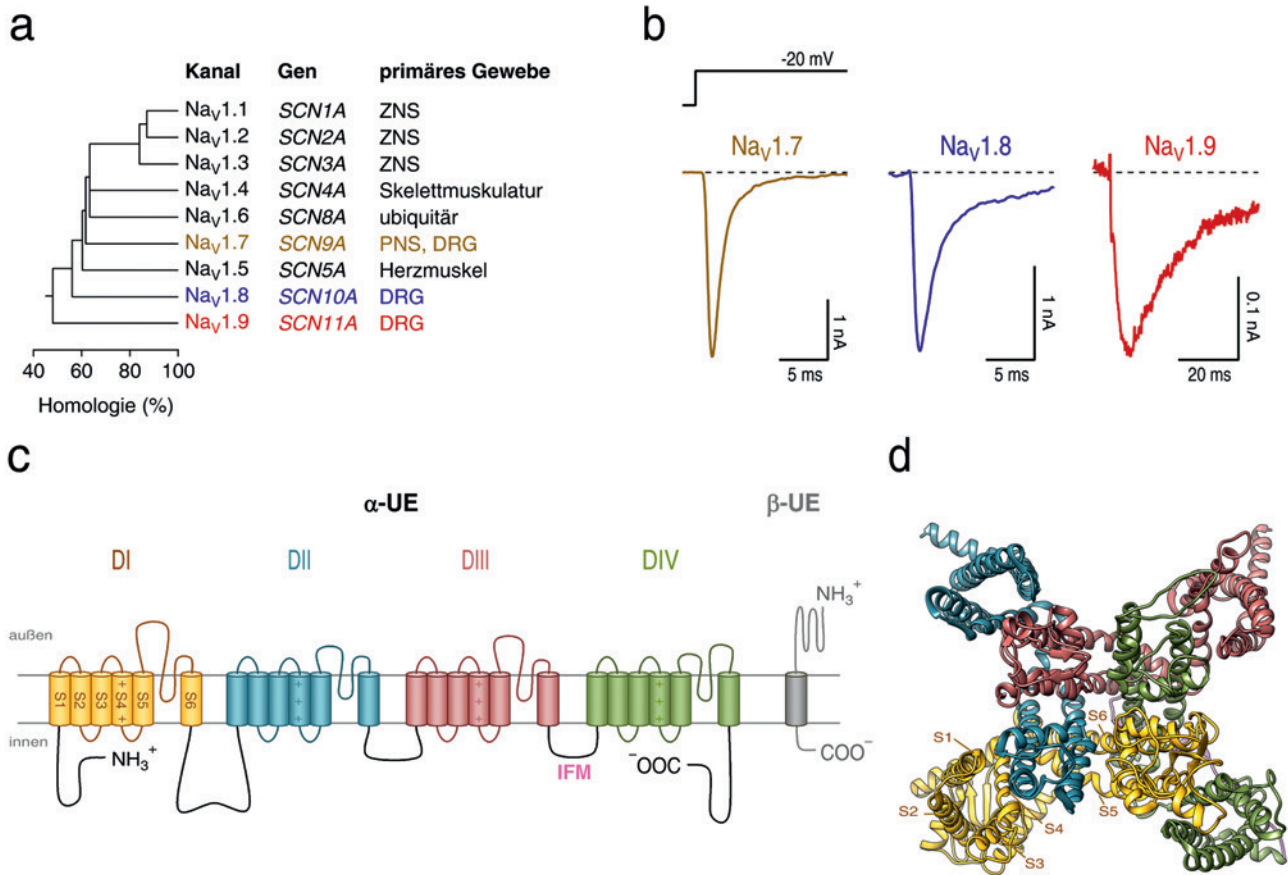


Abb. 1: Aufbau und Eigenschaften spannungsgesteuerter Na_v-Kanäle. **a** Die Familie der humanen Na_v-Kanäle umfasst neun gewebespezifische α-Untereinheiten (Na_v1.1–1.9) mit hoher Aminosäure-Sequenzhomologie. Die schmerzrelevanten Subtypen Na_v1.7–1.9 wurden farblich hervorgehoben. **b** Repräsentative Stromantworten der Kanalproteine Na_v1.7–1.9 bei einer Membranspannung von -20 mV. Hinsichtlich ihrer Schaltkinetiken unterscheiden sich die einzelnen Na_v-Subtypen deutlich voneinander. **c** Die Darstellung zeigt schematisch die Membrantopologie der Na_v-Kanäle mit den 4 homologen Domänen DI–IV der α-Untereinheit. Die positiven Schaltladungen in den S4-Helices der Spannungssensoren sowie das für die Kanalaktivierung verantwortliche IFM-Motiv sind angedeutet. **d** Sicht von oben auf das dreidimensionale Strukturmodell (5X0M.pdb) der α-Untereinheit des Na_v-Kanals Na_vPaS aus der amerikanischen Küchenschabe *Periplaneta americana* (Shen et al., 2017). Ausgeprägte Sequenzhomologien legen für die humanen Na_v-Kanäle eine ähnliche Raumstruktur nahe. Es sind die 4 homologen Kanaldomänen ohne die verbindenden intrazellulären Linker gezeigt. In Domäne I wurden die Transmembranhelices S1–S6 exemplarisch gekennzeichnet, die Farbgebung entspricht der in **c**.

Evolution der Vertebraten durch wiederholte Genduplikationen aus je einem gemeinsamen Vorläufergen entstanden (Plummer and Meisler, 1999; Goldin, 2002).

Die α-Untereinheiten von Säugern bestehen aus einem Proteinstrang, der mehr als 2000 Aminosäuren umfassen kann und die Zellmembran 24-mal durchspannt (Abb. 1b, c). Jeweils sechs aufeinanderfolgende Transmembranhelices (S1–S6) organisieren sich zu einer der vier homologen Domänen (DI–DIV), die sich im Uhrzeigersinn zu einem Pseudotetramer mit einer zentralen Na⁺-selektiven Pore zusammenlagern (Sato et al., 1998). Die Transmembranhelices S5 und S6 der einzelnen Domänen fungieren als porenbildende Strukturen: Sie kleiden die Wände der Kanalpore aus und umschließen den ringförmigen Na⁺-Se-

lektivitätsfilter, der von den konservierten Aminosäuren Asparaginsäure, Glutaminsäure, Lysin und Alanin (DEKA-Motiv) in den S5/S6-Porenschleifen gebildet wird (Heinemann et al., 1992). Die Transmembranhelices S1–S4 jeder Domäne assemblieren hingegen zu beweglichen Spannungssensoren, die eigentlichen Schaltladungen konzentrieren sich in Form positiv geladener Aminosäuren in den S4-Helices (Stühmer et al., 1989). Die Spannungssensoren registrieren Änderungen des Membranpotenzials und induzieren Konformationsänderungen, die bei Depolarisation zum Öffnen und bei Repolarisation zum Schließen der Kanalpore führen. Das eigentliche Aktivierungstor der Na_v-Kanäle ist eine durch die Spannungssensoren steuer-

bare Engstelle auf der intrazellulären Seite der Pore (Shen et al., 2017).

Des Weiteren unterliegen Na_v -Kanäle einem schnellen (Millisekunden) Inaktivierungsprozess, der auf einem Verschluss der intrazellulären Seite der Kanalpore durch die konservierte hydrophobe Triade Isoleucin-Phenylalanin-Methionin (IFM-Motiv) im DIII/DIV-Linker beruht (West et al., 1992). Ein davon abgrenzbarer langsamer Inaktivierungsprozess basiert auf reversiblen Konformationsänderungen der Kanalpore und ist durch eine besonders langsam verlaufende Rückkehr zur aktivierbaren Kanal-konformation gekennzeichnet (Vilin and Ruben, 2001).

Die β -Untereinheiten der Na_v -Kanäle sind mit nur einem Transmembrandurchgang vergleichsweise einfach aufgebaut. Als typische Typ-1-Transmembranproteine verfügen sie über einen extrazellulären N-Terminus und einen intrazellulären C-Terminus. Mithilfe ihrer extrazellulären Domänen, die strukturelle Ähnlichkeiten zu Immunglobulinen aufweisen, stellen sie Kontakte zur extrazellulären Matrix her und vermitteln die Immobilisierung und Clusterbildung der Kanalkomplexe in den Membranen (Xiao et al., 1999). Abhängig von der spezifischen Zusammensetzung der Kanalkomplexe steigern β -Untereinheiten aber auch die Membranlokalisation der Na_v - α -Untereinheiten und modulieren ihr Schaltverhalten (Chen and Cannon, 1995; Yu and Catterall, 2003; Brackenbury and Isom, 2011).

Na_v -Kanäle nozizeptiver Afferenzen

Schmerzreize werden im Organismus durch freie Nervenendigungen spezialisierter sensorischer Neurone, den sogenannten Nozizeptoren, registriert und – kodiert als Aktionspotenziale – entlang langer Axone über das Rückenmark ins Gehirn übermittelt. Die Somata der Nozizeptoren befinden sich in den dorsalen Hinterwurzelganglien (DRGs) und entsenden ihre sensiblen Axone in die jeweiligen Körpersegmente. Es lassen sich schnell leitende myelinisierte A δ -Fasern sowie die kleinkalibrigen, langsam leitenden C-Fasern unterscheiden.

In adulten Nozizeptoren dominieren vor allem die Na_v -Subtypen $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$ und $\text{Na}_v1.9$ (Abb. 1a). A δ - und C-Fasern besitzen jedoch unterschiedliche Na_v -Expressionsprofile. Während $\text{Na}_v1.7$ und $\text{Na}_v1.8$ sowohl in A δ - als auch in C-Fasern vorkommen, werden $\text{Na}_v1.9$ -Kanäle bevorzugt in C-Faserneuronen exprimiert (Akopian et al., 1996; Djouhri et al., 2003).

Trotz ausgeprägter Sequenzhomologie unterscheiden sich $\text{Na}_v1.7$ – 1.9 in wesentlichen Eigenschaften wie ihrem spannungsabhängigen Öffnungsverhalten und ih-

rer Schaltkinetik (Abb. 1b). Aufgrund dieser funktionellen Unterschiede übernehmen die einzelnen Subtypen spezifische, zum Teil nicht-redundante Funktionen in Nozizeptoren. $\text{Na}_v1.7$ -Kanäle sind hauptsächlich in der initialen Transduktionsphase von Bedeutung. Als Schwellenwertkanäle öffnen sie bereits bei unterschwelliger Depolarisation der Zellmembran und heben das Membranpotential bis zu seinem spezifischen Schwellenwert an (Rush et al., 2007). Nach Erreichen des Schwellenwertes öffnen schlagartig ($< 100 \mu\text{s}$) die nachgeschalteten $\text{Na}_v1.8$ -Kanäle und der damit verbundene Einstrom von Na^+ -Ionen löst ein Aktionspotential aus (Renganathan et al., 2001; Blair and Bean, 2003). Die daran anschließende schnelle, IFM-vermittelte Inaktivierung der Kanäle beendet den Na^+ -Einstrom, und das mit nur kurzer Verzögerung einsetzende Öffnen spannungsgesteuerter Kaliumkanäle führt zum Ausstrom von K^+ -Ionen und leitet die Repolarisationsphase des Aktionspotenzials ein. Anders als $\text{Na}_v1.7$ und $\text{Na}_v1.8$ sind $\text{Na}_v1.9$ -Kanäle bereits beim Ruhemembranpotential (ca. -60 mV) aktiv und verfügen über eine vergleichsweise langsame Inaktivierungskinetik. Aufgrund dieser funktionellen Besonderheiten sind $\text{Na}_v1.9$ -Kanäle sehr wahrscheinlich nicht direkt an der Entstehung von Aktionspotentialen beteiligt. Vielmehr scheinen $\text{Na}_v1.9$ -Kanäle das Ruhemembranpotential relativ zu seinem Schwellenwert zu beeinflussen und auf diese Weise die Erregbarkeit der C-Faserneurone zu modulieren (Herzog et al., 2001).

Na_v -assoziierte Schmerzkrankungen

Genmutationen, die zur fehlerhaften Funktion oder Expression der Kanalsubtypen $\text{Na}_v1.7$ – 1.9 führen, verursachen Erkrankungen, die vor allem die Erregungsleitung peripherer Nerven und damit auch die Fortleitung schmerzhafter Reize beeinflussen. Diese Schmerzkrankungen gehören zwar zu den seltenen Erkrankungen (Prävalenz $< 1 : 10.000$), sie gewähren aber grundlegende Einblicke in die humane Schmerzphysiologie und attestieren den Na_v -Kanälen großes Potenzial als Zielmoleküle zukünftiger Strategien zur Therapie akuter und chronischer Schmerzen.

$\text{Na}_v1.7$

Bis heute wurden mehr als 40 Mutationen im $\text{Na}_v1.7$ -kodierenden Gen *SCN9A* beschrieben und deren Auswirkungen auf die Kanalfunktionen untersucht. Die meisten dieser

Mutationen werden autosomal dominant vererbt, führen zur Überfunktion der $\text{Na}_v1.7$ -Kanäle und in der Folge zur Übererregbarkeit der Nozizeptoren (Dib-Hajj et al., 2013). Die Überfunktion der $\text{Na}_v1.7$ -Kanäle kann sich in zwei klinisch unterscheidbaren Krankheitsentitäten manifestieren, nämlich einerseits als primäre Erythromelalgie (PE, *Primary Erythromelalgia*, OMIM 133020) und andererseits als das sogenannte paroxysmale extreme Schmerzsyndrom (PEPD, *Paroxysmal Extreme Pain Disorder*, OMIM 167400). Beide Krankheitsbilder sind durch schubhafte Schmerzattacken gekennzeichnet, die bei der PE vorwiegend symmetrisch in den Füßen und Unterschenkeln auftreten und von Rötung und Überwärmung begleitet werden. Anstrengung, langes Stehen und Exposition gegenüber Wärme provoziert bei der PE die Attacken. Die Symptome treten erstmals in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter auf und nehmen mit dem Alter an Schwere und Ausdehnung zu. PEPD dagegen ist gekennzeichnet durch rektale, okkuläre und submandikuläre Schmerzattacken, die von Rötungen in diesen Körperarealen begleitet sind. Die Krankheit beginnt in der Neonatalperiode oder in der Kindheit.

Beide Erkrankungen korrelieren mit jeweils spezifischen Kanalfehlfunktionen (Dib-Hajj et al., 2013). PE wird durch Mutationen hervorgerufen, die die Spannungsabhängigkeit der Kanalaktivierung zu hyperpolarisierten Potenzialen verschieben und damit die Aktivierungsschwelle der $\text{Na}_v1.7$ -Kanäle herabsetzen. Als Resultat der gesteigerten Kanalaktivierung sinkt die Reizschwelle der Nozizeptoren zum Auslösen eines Aktionspotenzials. PEPD beruht auf Mutationen, die vor allem die Inaktivierung der Kanalproteine abschwächen und so die effektive Verfügbarkeit der $\text{Na}_v1.7$ -Kanäle erhöhen. Es ist noch ungeklärt, warum sich diese verschiedenen Kanalfehlfunktionen in verschiedenen klinischen Symptomen niederschlagen, obwohl sie grundsätzlich beide die Erregbarkeit nozizeptiver Neurone steigern.

Das vollständige Fehlen funktionstüchtiger $\text{Na}_v1.7$ -Kanäle führt dagegen zur angeborenen Analgesie (CIP, *Congenital Inability to experience Pain*, OMIM 243000) (Cox et al., 2006). Die CIP setzt einen bi-allelischen Funktionsverlust der $\text{Na}_v1.7$ -Kanäle voraus und ist folglich mit nur wenigen dokumentierten Fällen äußerst selten (< 30 dokumentierte Fälle weltweit). Die Betroffenen werden als normal intelligent beschrieben, weisen aber Folgen häufiger und spät erkannter und/oder behandelter Verletzungen wie Lippen- und Zungenbisse, Frakturen, Prellungen, Schnitte und Verbrühungen auf. Betroffene Patienten zeigen außerdem eine Anosmie, die auf eine nicht-redundante Funktion der $\text{Na}_v1.7$ -Kanäle im olfaktorischen System beruht (Weiss et al., 2011). Andere sensorische Modalitäten

(Berührung, Wärme- und Kälteempfinden, Propriozeption usw.) scheinen intakt zu sein, und es besteht keine Assoziation mit sensorischen oder autonomen Neuropathien.

$\text{Na}_v1.8$

Im Vergleich zu anderen Na_v -Subtypen ist der Prozess der langsamen Inaktivierung bei $\text{Na}_v1.8$ -Kanälen kaum ausgeprägt, d. h. sie verharren nur kurz im inaktivierten Zustand bevor sie vergleichsweise schnell in eine geschlossene aktivierbare Konformation übergehen. Diese Eigenschaft der $\text{Na}_v1.8$ -Kanäle befähigt Nozizeptoren zum Feuern schneller Aktionspotenzialfolgen – wie sie zur Übertragung sensorischer Information notwendig sind (Han et al., 2015). Ein weiteres Charakteristikum der $\text{Na}_v1.8$ -Kanäle ist ihre Kälteunempfindlichkeit, die ihre Funktionalität und damit die Schmerzreizleitung auch bei niedrigen Temperaturen sicherstellt (Zimmermann et al., 2007).

Bis heute wurden ausschließlich chronische Schmerzformen, die dem klinischen Bild der Kleinfaserneuropathien (SFN, *Small Fiber Neuropathy*) zuzuordnen sind, mit Mutationen im $\text{Na}_v1.8$ -kodierenden Gen SCN10A assoziiert (Faber et al., 2012; Huang et al., 2013; Dabby et al., 2015). Diese Mutationen bewirken proexzitatorische Veränderungen der Kanalfunktionen, die entweder durch eine Verschiebung der Spannungsabhängigkeit der Kanalöffnung hin zu hyperpolarisierten Potenzialen oder durch einen beschleunigten Übergang der Kanäle von ihrer inaktivierten in eine aktivierbare Konformation gekennzeichnet sind. Es resultiert eine Übererregbarkeit der Nozizeptoren.

Eine assoziierte Schmerzerkrankung ist als familiäres episodisches Schmerzsyndrom 2 (FEPS2, *Familial Episodic Pain Syndrome-2*, OMIM 615551) beschrieben. Sie beginnt im Erwachsenenalter und ist gekennzeichnet durch plötzliches Brennen und intensiven Juckreiz in den Füßen und Händen. Die Erkrankung kann von Allodynie und Hyperalgesie in den Extremitäten begleitet sein, die intraepidermale Dichte myelinisierter und unmyelinisierter dünner Nervenfasern ist stark reduziert.

$\text{Na}_v1.9$

Untersuchungen zur Schmerzphysiologie dieser Kanäle beruhten zunächst hauptsächlich auf dem *Knock-out* des *scn11a*-Gens von Mäusen sowie des RNA-vermittelten *Knock-downs* in Ratten (Priest et al., 2005; Amaya et al., 2006; Lolignier et al., 2011). In beiden Herangehensweisen präsentierten sich die Tiere mit einer reduzierten inflammatorischen Hyperalgesie. Offensichtlich stimulieren

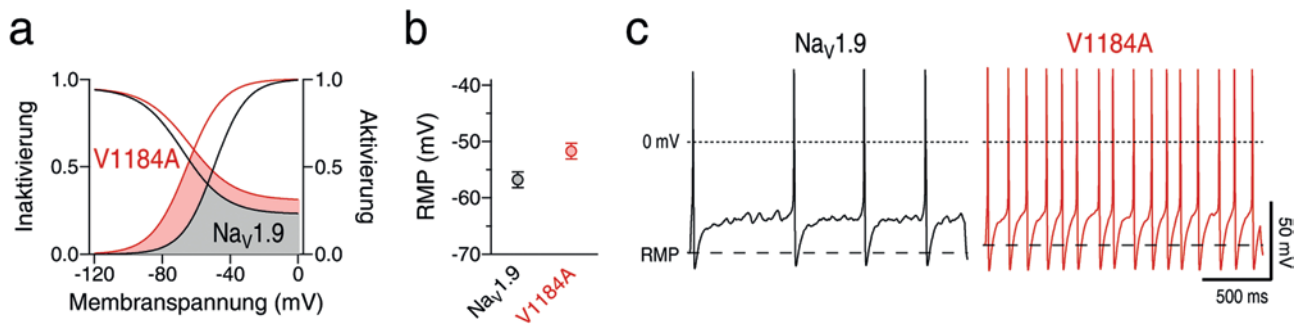


Abb. 2: Funktionsveränderungen von Na_v1.9-Kanälen am Beispiel der mit kältesensitiven peripheren Schmerzen assoziierten Mutation p.V1184A. **a** Spannungsabhängigkeiten der Aktivierung und Inaktivierung von Na_v1.9- und Na_v1.9-V1184A-Kanälen. Die Mutation p.V1184A steigert die Aktivität der Na_v1.9-Kanäle indem sie einerseits die Kanalaktivierung zu hyperpolarisierten Potenzialen verschiebt und andererseits die Kanalaktivierung abschwächt. Die Überlappung von Aktivierung und Inaktivierung (eingefärbte Flächen) markiert dabei den Spannungsbereich basaler Kanalaktivität (sog. window current). **b** Ruhemembranpotenzial (RMP) muriner DRG-Neurone, in die entweder humane Na_v1.9- oder Na_v1.9-V1184A-Kanäle eingebracht wurden. **c** Repräsentative Aktionspotenzialfolgen muriner DRG-Neurone, die entweder Na_v1.9 oder Na_v1.9-V1184A exprimieren, ausgelöst durch eine Strominjektion von 60 pA über 2 Sekunden. Die Anwesenheit von Na_v1.9-V1184A-Kanälen bewirkt eine Zunahme der Feuerrate. Die gezeigten Daten wurden aus Leipold et al. (2015) entnommen und für diese Darstellung angepasst.

Entzündungsmediatoren wie Bradykinin, Histamin, Norepinephrin oder ATP die Aktivität der Na_v1.9-Kanäle über G-Protein-vermittelte Signalwege und steigern so die Erregbarkeit der Nozizeptoren (Maingret et al., 2008; Ritter et al., 2009). Heterolog exprimierte humane Na_v1.9-Kanäle unterliegen einer ähnlichen Regulation, sodass vermutlich Na_v1.9-Kanäle auch im Menschen in entzündliche Schmerzprozesse eingebunden sind (Östman et al., 2008; Vanoye et al., 2013).

Weitere Einblicke zur Rolle von Na_v1.9 in der Nozizeption konnten durch eine Reihe von *Gain-of-function*-Mutationen im SCN11A-Gen von Schmerzpatienten gewonnen werden, von denen bis heute ca. 10 Mutationen experimentell untersucht wurden.

Die bei mehreren Mitgliedern zweier chinesischer Familien beschriebene Erkrankung (Zhang et al., 2013) wurde als familiäres episodisches Schmerzsyndrom 3 (FEPS3, OMIM 615552) beschrieben und ist charakterisiert durch einen Beginn in früher Kindheit mit intensiven episodischen Schmerzen, die vor allem die distalen unteren, gelegentlich aber auch die oberen Extremitäten betreffen. Die Schmerzen dauern mehrere Tage an, werden durch Müdigkeit verstärkt, sind von autonomen Symptomen wie Schwitzen begleitet und können durch antiinflammatorische Medikamente gelindert werden. Die Symptome verschwinden mit zunehmendem Alter.

Auch in einer größeren Kohorte von Patienten mit schmerzhafter peripherer Neuropathie wurden *Gain-of-function*-Mutationen im Gen SCN11A gefunden (Huang et al., 2014). Betroffene Individuen zeigten ab dem 40. Lebensjahr Symptome peripherer Neuropathie wie Taub-

heit, Kribbeln, Brennen und Schmerzen in den Füßen und Händen, die von autonomer Dysfunktion (Hyperhidrosis, Diarrhoe, trockener Mund, trockene Augen) begleitet werden. Die intraepidermale Nervenfaserdichte ist normal bis leicht reduziert.

Bemerkenswert ist die Temperaturabhängigkeit der Schmerzwahrnehmung betroffener Patienten, besonders im Vergleich zur PE. Na_v1.9-abhängige Schmerzattacken können bei einigen Patienten durch Kälte ausgelöst und verstärkt sowie durch Wärmeapplikation auf betroffene Körperareale gelindert werden (Huang et al., 2014; Leipold et al., 2015; Okuda et al., 2016). Untersuchungen der mit kältesensitiven Schmerzattacken assoziierten Na_v1.9-Mutante p.V1184A legen zudem nahe, dass hyperaktive Na_v1.9-Kanäle die kälteinduzierte Dämpfung der Erregbarkeit nozizeptiver Neurone abschwächen, was sich mit der Temperaturempfindlichkeit der Schmerzwahrnehmung betroffener Individuen gut in Einklang bringen lässt (Leipold et al., 2015). Experimente mit nozizeptiven Neuronen aus Ratten bestätigen zudem, dass Na_v1.9-Kanäle die Signale Nozizeptor-spezifischer Kälterezeptoren aufgreifen und verstärken können (Lolignier et al., 2015). Demnach ist es denkbar, dass hyperaktive Na_v1.9-Kanäle eine Überreaktion auf unterschwellige Kältereize hervorrufen und so kältebedingte Schmerzattacken auslösen und verstärken können.

Im Gegensatz dazu stehen Fehlfunktionen der Na_v1.9-Kanäle, die zum Krankheitsbild der hereditären sensorischen und autonomen Neuropathie Typ 7 (HSAN7, *Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type 7*, OMIM 615548) führen und mit kongenitaler Analgesie

einhergehen. Bis heute wurden drei dieser mit Analgesie assoziierten SCN11A-Mutationen identifiziert, die zu nahezu identischer Symptomatik führen (Leipold et al., 2013; Phatarakijirund et al., 2015; King et al., 2017). Die betroffenen Individuen leiden unter ausgeprägten selbst zugefügten Verletzungen (Hautläsionen, Lippen- und Zungenbisse, Extremitätenfehlstellungen aufgrund unmerkter Frakturen) und deren Folgen. Neben einer milden Muskelschwäche und einer Hyperhidrose bereiten außerdem Motilitätsstörungen des Magen-Darm-Traktes Komplikationen, die eine parenterale Ernährung erforderlich machen können. Auch hier bedingen die zugrunde liegenden Mutationen komplexe proexzitatorische Überfunktionen der $\text{Na}_v1.9$ -Kanäle. So führt die Analgesie-auslösende Mutation p.L811P zur verstärkten Aktivierung der $\text{Na}_v1.9$ -Kanäle bei hyperpolarisierten Membranpotenzialen und verzögert zusätzlich dazu die IFM-abhängige Kanalaktivierung (Leipold et al., 2013). Wie Untersuchungen dieser Kanalmutante in murinen DRG-Neuronen zeigten, resultieren diese per se proexzitatorischen Funktionsveränderungen zwar zunächst in einer Hyperaktivität der Neurone, führen aber in längeren Aktivitätsphasen zur Dämpfung der elektrischen Erregbarkeit (Leipold et al., 2015). Für eine der beiden weiteren Analgesie assoziierten $\text{Na}_v1.9$ -Mutanten (p.L396P) wurde ebenfalls ein *Gain-of-function*-Mechanismus auf Kanalebene nachgewiesen (King et al., 2017), während die funktionelle Analyse der Mutante p.L1302F (Phatarakijirund et al., 2015) noch aussteht. Alle drei Analgesie auslösenden Aminosäuresubstitutionen befinden sich in den distalen Enden der S6-Helices in DI (p.L396P), DII (p.L811P) bzw. DIII (p.L1302F) und damit in unmittelbarer Nähe des Aktivierungstors der $\text{Na}_v1.9$ -Kanäle.

Na_v s als Zielmolekül in der Schmerztherapie

Trotz der klaren Rolle spannungsgesteuerter Natriumkanäle in der Pathogenese von Schmerzen bei Individuen mit Mutationen in den Kanal-kodierenden Genen zeigen Natriumkanal-Blocker bei diesen und anderen Schmerzkrankungen unterschiedliche und klinisch häufig sehr eingeschränkte Wirkungen. Herkömmliche nicht-selektive Natriumkanal-Blocker wie Lokalanästhetika, Antiepileptika und einige Antidepressiva binden in der Kanalpore und zeigen aufgrund der hohen Sequenzkonservierung in dieser Region bei sämtlichen Na_v -Subtypen so gut wie keine Isoform-Selektivität. Dies schränkt ihren Gebrauch aufgrund der geringen therapeutischen Breite bzw. der

Gefahr potenziell ernster zerebraler und kardialer Nebenwirkungen erheblich ein.

Prinzipiell kann jedoch eine adäquate Targetkontrolle durchaus zu einer effektiven Monotherapie mit nicht-selektiven Natriumkanal-Blockern führen. Dies zeigt die gute Wirksamkeit von Carbamazepin (CBZ) bei Patienten mit PEPD. CPZ reduziert den persistierenden Strom der $\text{Na}_v1.7$ -Mutanten und verschiebt die Spannungsabhängigkeit der schnellen Inaktivierung in die hyperpolarisierende Richtung. Einzelne Fallberichte beschreiben auch eine gute Wirksamkeit von Mexiletin oder CBZ bei einigen, aber nicht allen Patienten mit PE.

Die vermeintlich essenzielle und nicht-redundante Rolle von $\text{Na}_v1.7$ für die Nozizeption beim Menschen hat eine umfängliche Suche nach selektiven $\text{Na}_v1.7$ -Inhibitoren getriggert, von denen bisher nur wenige Substanzen den Weg in klinische Studien gefunden haben. Zu den derzeit aussichtsreichsten Kandidaten zählen semi-selektive, aktivitätsabhängige Natriumkanal-Blocker (Zakrzewska et al., 2013), Peptid-Derivate des Spinnengiftes PrototoxinII, die den geschlossenen Zustand des Kanals stabilisieren (Flinspach et al., 2017) sowie kleine Moleküle, die gegen eine selektive Bindungsstelle des Spannungssensors in Domäne IV gerichtet sind und $\text{Na}_v1.7$ potent inhibieren, wenn sich der Spannungssensor in der aktivierten Konformation befindet (Ahuja et al., 2015). Von keiner der Substanzen ist derzeit klar, ob sie je Marktreife erreichen wird.

Literatur

- Ahuja, S., Mukund, S., Deng, L., Khakh, K., Chang, E., Ho, H., Shriver, S., Young, C., Lin, S., Johnson, J.P. Jr., Wu, P., Li, J., Coons, M., Tam, C., Brillantes, B., Sampang, H., Mortara, K., Bowman, K.K., Clark, K.R., Estevez, A., Xie, Z., Verschoof, H., Grimwood, M., Dehnhardt, C., Andrez, J.C., Focken, T., Sutherlin, D.P., Safina, B.S., Starovasnik, M.A., Ortwine, D.F., Franke, Y., Cohen, C.J., Hackos, D.H., Koth, C.M. and Payandeh, J. (2015). Structural basis of $\text{Na}_v1.7$ inhibition by an isoform-selective small-molecule antagonist. *Science* 350, aac 5464.
- Akopian, A.N., Sivilotti, L. and Wood, J.N. (1996). A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 379, 257–262.
- Amaya, F., Wang, H., Costigan, M., Allchorne, A.J., Hatcher, J.P., Egerton, J., Stean, T., Morisset, V., Grose, D., Gunthorpe, M.J., Chessell, I.P., Tate, S., Green, P.J. and Woolf, C.J. (2006). The voltage-gated sodium channel $\text{Na}_v1.9$ is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity. *J. Neurosci.* 26, 12852–12860.
- Blair, N.T. and Bean, B.P. (2003). Role of tetrodotoxin-resistant Na^+ current slow inactivation in adaptation of action potential firing in small-diameter dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci.* 23, 10338–10350.

- Brackenbury, W.J. and Isom, L.L. (2011). Na Channel beta Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front. Pharmacol.* 2, 53.
- Catterall, W.A. (1992). Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. *Physiol. Rev.* 72, S15–48.
- Catterall, W.A. (2000). From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 26, 13–25.
- Chen, C. and Cannon, S.C. (1995). Modulation of Na⁺ channel inactivation by the beta 1 subunit: a deletion analysis. *Pflugers Arch.* 431, 186–195.
- Cox, J.J., Reimann, F., Nicholas, A.K., Thornton, G., Roberts, E., Springell, K., Karbani, G., Jafri, H., Mannan, J., Raashid, Y., Al-Gazali, L., Hamamy, H., Valente, E.M., Gorman, S., Williams, R., McHale, D.P., Wood, J.N., Gribble, F.M. and Woods, C.G. (2006). An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444, 894–898.
- Dabby, R., Sadeh, M., Broitman, Y., Yosovich, K., Dickman, R. and Leshinsky-Silver, E. (2016). Painful small fiber neuropathy with gastroparesis: A new phenotype with a novel mutation in the SCN10A gene. *J. Clin. Neurosci.* 26, 84–88.
- Dib-Hajj, S.D., Black, J.A. and Waxman, S.G. (2015). Na_v1.9: a sodium channel linked to human pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 511–519.
- Dib-Hajj, S.D., Yang, Y., Black, J.A. and Waxman, S.G. (2013). The Na_v1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 49–62.
- Djouhri, L., Fang, X., Okuse, K., Wood, J.N., Berry, C.M. and Lawson, S.N. (2003). The TTX-resistant sodium channel Na_v1.8 (SNS/PN3): expression and correlation with membrane properties in rat nociceptive primary afferent neurons. *J. Physiol.* 550, 739–752.
- Eijkelkamp, N., Linley, J.E., Baker, M.D., Minett, M.S., Cregg, R., Werdehausen, R., Rugiero, F. and Wood, J.N. (2012). Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain* 135, 2585–2612.
- Faber, C.G., Lauria, G., Merkies, I.S., Cheng, X., Han, C., Ahn, H.S., Persson, A.K., Hoeijmakers, J.G., Gerrits, M.M., Pierro, T., Lombardi, R., Kapetis, D., Dib-Hajj, S.D. and Waxman, S.G. (2012). Gain-of-function Na_v1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 19444–19449.
- Flinspach, M., Xu, Q., Piekarz, A.D., Fellows, R., Hagan, R., Gibbs, A., Liu, Y., Neff, R.A., Freedman, J., Eckert, W.A., Zhou, M., Bonesteel, R., Pennington, M.W., Eddinger, K.A., Yaksh, T.L., Hunter, M., Swanson, R.V. and Wickenden, A.D. (2017). Insensitivity to pain induced by a potent selective closed-state Na_v1.7 inhibitor. *Sci. Rep.* 7, 39662.
- George, A.L. Jr. (2005). Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *J. Clin. Invest.* 115: 1990–1999.
- Goldin, A.L. (2002). Evolution of voltage-gated Na⁺ channels. *J. Exp. Biol.* 205, 575–584.
- Han, C., Estacion, M., Huang, J., Vasylyev, D., Zhao, P., Dib-Hajj, S.D. and Waxman, S.G. (2015). Human Na_v1.8: enhanced persistent and ramp currents contribute to distinct firing properties of human DRG neurons. *J. Neurophysiol.* 113, 3172–3185.
- Heinemann, S.H., Terlau, H., Stühmer, W., Imoto, K. and Numa, S. (1992). Calcium channel characteristics conferred on the sodium channel by single mutations. *Nature* 356, 441–443.
- Herzog, R.I., Cummins, T.R. and Waxman, S.G. (2001). Persistent TTX-resistant Na⁺ current affects resting potential and response to depolarization in simulated spinal sensory neurons. *J. Neurophysiol.* 86, 1351–1364.
- Huang, J., Han, C., Estacion, M., Vasylyev, D., Hoeijmakers, J.G., Gerrits, M.M., Tyrrell, L., Lauria, G., Faber, C.G., Dib-Hajj, S.D., Merkies, I.S. and Waxman, S.G. (2014). Gain-of-function mutations in sodium channel Na_v1.9 in painful neuropathy. *Brain* 137, 1627–1642.
- Huang, J., Yang, Y., Zhao, P., Gerrits, M.M., Hoeijmakers, J.G., Bekelaar, K., Merkies, I.S., Faber, C.G., Dib-Hajj, S.D., Waxman, S.G. (2013). Small-fiber neuropathy Na_v1.8 mutation shifts activation to hyperpolarized potentials and increases excitability of dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci.* 33, 14087–14097.
- King, M.K., Leipold, E., Goehringer, J.M., Kurth, I. and Challman, T.D. (2017). Pain insensitivity: distal S6-segment mutations in Na_v1.9 emerge as critical hotspot. *Neurogenetics*.
- Leipold, E., Hanson-Kahn, A., Frick, M., Gong, P., Bernstein, J.A., Voigt, M., Katona, I., Oliver Goral, R., Altmüller, J., Nürnberg, P., Weis, J., Hübner, C.A., Heinemann, S.H. and Kurth, I. (2015). Cold-aggravated pain in humans caused by a hyperactive Na_v1.9 channel mutant. *Nat. Commun.* 6, 10049.
- Leipold, E., Liebmann, L., Korenke, G.C., Heinrich, T., Giesselmann, S., Baets, J., Ebbinghaus, M., Goral, R.O., Stödtberg, T., Hennings, J.C., Bergmann, M., Altmüller, J., Thiele, H., Wetzel, A., Nürnberg, P., Timmerman, V., De Jonghe, P., Blum, R., Schaible, H.G., Weis, J., Heinemann, S.H., Hübner, C.A. and Kurth, I. (2013). A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat. Genet.* 45, 1399–1404.
- Lolignier, S., Amsalem, M., Maingret, F., Padilla, F., Gabriac, M., Chapuy, E., Eschalier, A., Delmas, P. and Buserrolles, J. (2011). Na_v1.9 channel contributes to mechanical and heat pain hypersensitivity induced by subacute and chronic inflammation. *PLoS One* 6, e23083.
- Lolignier, S., Bonnet, C., Gaudio, C., Noel, J., Ruel, J., Amsalem, M., Ferrier, J., Rodat-Despoix, L., Bouvier, V., Aissouni, Y., Prival, L., Chapuy, E., Padilla, F., Eschalier, A., Delmas, P. and Buserrolles, J. (2015). The Na_v1.9 channel is a key determinant of cold pain sensation and cold allodynia. *Cell Rep.* 11, 1067–1078.
- Maingret, F., Coste, B., Padilla, F., Clerc, N., Crest, M., Korogod, S.M. and Delmas, P. (2008). Inflammatory mediators increase Na_v1.9 current and excitability in nociceptors through a coincident detection mechanism. *J. Gen. Physiol.* 131, 211–225.
- Okuda, H., Noguchi, A., Kobayashi, H., Kondo, D., Harada, K.H., Youssefian, S., Shioi, H., Kabata, R., Domon, Y., Kubota, K., Kitano, Y., Takayama, Y., Hitomi, T., Ohno, K., Saito, Y., Asano, T., Tominaga, M., Takahashi, T. and Koizumi, A. (2016). Infantile Pain Episodes Associated with Novel Na_v1.9 Mutations in Familial Episodic Pain Syndrome in Japanese Families. *PLoS One* 11, e0154827.
- Östman, J.A., Nassar, M.A., Wood, J.N. and Baker, M.D. (2008). GTP up-regulated persistent Na⁺ current and enhanced nociceptor excitability require Na_v1.9. *J. Physiol.* 586, 1077–1087.
- Phatarakijirund, V., Mumm, S., McAlister, W.H., Novack, D.V., Wenkert, D., Clements, K.L. and Whyte, M.P. (2015). Congenital insensitivity to pain: Fracturing without apparent skeletal pathobiology caused by an autosomal dominant, second mutation in SCN11A encoding voltage-gated sodium channel 1.9. *Bone* 84, 289–298.

- Plummer, N.W. and Meisler, M.H. (1999). Evolution and diversity of mammalian sodium channel genes. *Genomics* 57, 323–331.
- Priest, B.T., Murphy, B.A., LINDIA, J.A., Diaz, C., Abbadie, C., Ritter, A.M., Liberator, P., Iyer, L.M., Kash, S.F., Kohler, M.G., Kaczorowski, G.J., MacIntyre, D.E. and Martin, W.J. (2005). Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel Na_v1.9 to sensory transmission and nociceptive behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 9382–9387.
- Renganathan, M., Cummins, T.R. and Waxman, S.G. (2001). Contribution of Na_v1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.* 86, 629–640.
- Ritter, A.M., Martin, W.J. and Thorneloe, K.S. (2009). The voltage-gated sodium channel Na_v1.9 is required for inflammation-based urinary bladder dysfunction. *Neurosci. Lett.* 452, 28–32.
- Rush, A.M., Cummins, T.R. and Waxman, S.G. (2007). Multiple sodium channels and their roles in electrogenesis within dorsal root ganglion neurons. *J. Physiol.* 579, 1–14.
- Sato, C., Sato, M., Iwasaki, A., Doi, T. and Engel, A. (1998). The sodium channel has four domains surrounding a central pore. *J. Struct. Biol.* 121, 314–325.
- Shen, H., Zhou, Q., Pan, X., Li, Z., Wu, J. and Yan, N. (2017). Structure of a eukaryotic voltage-gated sodium channel at near-atomic resolution. *Science* 355.
- Stühmer, W., Conti, F., Suzuki, H., Wang, X.D., Noda, M., Yahagi, N., Kubo, H. and Numa, S. (1989). Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. *Nature* 339, 597–603.
- Vanoye, C.G., Kunic, J.D., Ehring, G.R. and George, A.L. Jr. (2013). Mechanism of sodium channel Na_v1.9 potentiation by G-protein signaling. *J. Gen. Physiol.* 141, 193–202.
- Vilin, Y.Y. and Ruben, P.C. (2001). Slow inactivation in voltage-gated sodium channels: molecular substrates and contributions to channelopathies. *Cell Biochem. Biophys.* 35, 171–190.
- Weiss, J., Pyrski, M., Jacobi, E., Bufe, B., Willnecker, V., Schick, B., Zizzari, P., Gossage, S.J., Greer, C.A., Leinders-Zufall, T., Woods, C.G., Wood, J.N. and Zufall, F. (2011). Loss-of-function mutations in sodium channel Na_v1.7 cause anosmia. *Nature* 472, 186–190.
- West, J.W., Patton, D.E., Scheuer, T., Wang, Y., Goldin, A.L. and Catterall, W.A. (1992). A cluster of hydrophobic amino acid residues required for fast Na⁺-channel inactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 10910–10914.
- Xiao, Z.C., Ragsdale, D.S., Malhotra, J.D., Mattei, L.N., Braun, P.E., Schachner, M. and Isom, L.L. (1999). Tenascin-R is a functional modulator of sodium channel beta subunits. *J. Biol. Chem.* 274, 26511–26517.
- Yu, F.H. and Catterall, W.A. (2003). Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol.* 4, 207.
- Zakrzewska, J.M., Palmer, J., Ettlin, D.A., Obermann, M., Giblin, G.M., Morisset, V., Tate, S. and Gunn, K. (2013). Novel design for a phase IIa placebo-controlled, double-blind randomized withdrawal study to evaluate the safety and efficacy of CNV1014802 in patients with trigeminal neuralgia. *Trials* 14, 402.
- Zhang, X.Y., Wen, J., Yang, W., Wang, C., Gao, L., Zheng, L.H., Wang, T., Ran, K., Li, Y., Li, X., Xu, M., Luo, J., Feng, S., Ma, X., Ma, H., Chai, Z., Zhou, Z., Yao, J., Zhang, X. and Liu, J.Y. (2013). Gain-of-function mutations in SCN11A cause familial episodic pain. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 957–966.
- Zimmermann, K., Leffler, A., Babes, A., Cendan, C.M., Carr, R.W., Kobayashi, J., Nau, C., Wood, J.N. and Reeh, P.W. (2007). Sensory neuron sodium channel Na_v1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature* 447, 855–858.

Danksagung: EL wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (LE2338/3-1) unterstützt.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A017>

Autoreninformationen



Carla Nau

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Tel: +49 451 50040701
Fax: +49 451 50040704
E-Mail: Carla.Nau@uksh.de

Prof. Dr. med. Carla Nau ist Anästhesiologin mit dem Schwerpunkt Schmerzforschung. Ihr besonderer Fokus liegt dabei auf der postoperativen Schmerzverarbeitung. Von 2005 bis 2012 leitete Prof. Nau dazu eine von der DFG geförderte Klinische Forschergruppe, in der die Ursachen für fortdauernde Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen untersucht wurden. Weitere wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Struktur und Funktion von Ionenkanälen in Nozizeptoren. Ihre Arbeiten haben u. a. das Verständnis der molekularen Wirkmechanismen von Lokalanästhetika und deren Nebenwirkungen entscheidend gefördert.

Prof. Nau ist seit 2013 Universitätsprofessorin für Anästhesiologie an der Universität zu Lübeck und Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Zuvor arbeitete sie als leitende Oberärztin und Stellvertreterin des Klinikdirektors der Anästhesiologischen Klinik am Universitätsklinikum Erlangen. Weitere Stationen ihrer medizinischen Laufbahn waren die Universität Gießen und die Harvard Medical School in Boston, USA.

**Enrico Leipold**

Zentrum für Molekulare Biomedizin,
Lehrstuhl für Biophysik, Friedrich-Schiller-
Universität Jena, Hans-Knöll-Straße 2,
07745 Jena

Tel: +49 3641 9395654

Fax: +49 3641 9395652

E-Mail: Enrico.Leipold@uni-jena.de

Dr. rer. nat. Enrico Leipold studierte Biochemie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Am dortigen Lehrstuhl für Biophysik promovierte er bei Stefan Heinemann zur Modulation spannungsgesteuerter Natriumkanäle durch Neurotoxine aus giftigen Tieren. Sein wissenschaftliches Interesse gilt den Struktur-Funktionsbeziehungen von Ionenkanälen. Einen Schwerpunkt bildet die Erforschung genetisch bedingter Funktionsveränderungen spannungsgesteuerter Natriumkanäle und deren Auswirkungen auf die Leitung und Wahrnehmung von Schmerzen. In seinen Arbeiten konnte er unter anderem eine zentrale Funktion der $\text{Na}_v1.9$ -Kanäle für die Schmerzwahrnehmung beim Menschen zeigen. Seit 2015 leitet Dr. Leipold ein von der DFG gefördertes Projekt, in dem die Rolle spannungsgesteuerter Natriumkanäle in Nozizeptoren untersucht wird.

Carla Nau* and Enrico Leipold

Voltage-gated sodium channels and pain

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A017>

Abstract: Painful stimuli are detected by specialized neurons, nociceptors, and are translated into action potentials, that are conducted along afferent pathways into the central nervous system, where they are conceived as pain. Voltage-gated sodium channels (Na_v channels) are of paramount importance for nociceptor function, as they are responsible for the generation of action potentials and for their directed propagation. The exceptional role of sodium channel subtypes Na_v1.7, Na_v1.8 and Na_v1.9 in the transmission of nociceptive signals has been emphasized by a variety of studies that associated genetically-induced malfunction of these channels with various pain diseases. In the following, structure and function of subtypes Na_v1.7, Na_v1.8 und Na_v1.9 are briefly reviewed, associated pain diseases are introduced and current and future Na_v-based strategies for the treatment of pain are discussed.

Keywords: Analgesia; chronic pain; ion channels; neuropathy; sodium channel

Introduction

Neurons and myocytes communicate by means of electrical signals, action potentials, that are propagated along their cell membranes as controlled deflections of the membrane potential. Action potentials are a result of coordinated alterations in cell-membrane conductance in excitable cells caused by controlled openings and closings of voltage-gated ion channels. Action potentials can reach propagation velocities of more than 100 m/s in the body periphery and are the basis for fast information transfer along neurons and myocytes. Voltage-gated sodium channels (Na_v channels) initiate action potentials and are re-

sponsible for their directed propagation (Catterall, 1992). The tailor-made properties of Na_v channels, their voltage-dependent opening, fast inactivation, and high sodium-ion selectivity had been described as early as 1952 by Hodgkin and Huxley, on the basis of electrophysiological experiments in neurons. Owing to the role of Na_v channels in electrical signaling it is not surprising, that malfunction of these channel proteins caused by defects in channel-coding genes lead to a variety of serious neurological and muscular diseases (George, 2005; Eijkelkamp et al., 2012).

Defects in Na_v channels predominantly expressed in peripheral afferents have a significant impact on the pain phenotype of affected individuals, the spectrum of which is varying from complete analgesia to chronic pain.

Structure and function of voltage-gated sodium channels

Na_v channels are highly processed tissue-specific protein complexes (Fig. 1), that comprise a large (ca. 260 kDa) pore-forming α -subunit and up to two smaller (ca. 30–40 kDa) accessory β -subunits (Catterall, 2000). The α -subunits alone are sufficient to form functional channels, whereas the β -subunits exhibit regulatory functions. In humans, nine genes (SCN1A–5A, SCN8A–11A) are coding for the homologous α -subunits Na_v1.1–Na_v1.9, and four genes (SCN1B–4B) are coding for the β -subunits Na_v β 1–Na_v β 4. According to phylogenetic studies, the individual genes encoding the α - and β -subunits have evolved very early in vertebrate evolution from common precursor genes by repeated gene duplication (Plummer and Meisler, 1999; Goldin, 2002).

The α -subunit of mammalian Na_v channels consist of a single polypeptide chain which can contain more than 2.000 amino acids spanning the cell membrane 24 times (Fig. 1b, c). Six consecutive transmembrane helices each (S1–S6) combine to one of the four homologous domains (DI–DIV), that arrange in a clockwise manner to form a pseudo-tetramer with a central Na⁺-selective pore (Sato et al., 1998). The transmembrane helices S5 and S6 of each domain represent the pore-forming structures. They line the pore of the channel and enclose the Na⁺-selectivity filter, which consists of the conserved amino acids aspartate,

*Corresponding author: Carla Nau, Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Luebeck, Germany, Phone: +49 451 50040701, Fax: +49 451 50040704, E-mail: Carla.Nau@uksh.de

Enrico Leipold, Center for Molecular Biomedicine, Department of Biophysics, Friedrich Schiller University Jena, Hans-Knoell-St. 2, 07745 Jena, Germany, Phone: +49 3641 9395654, Fax: +49 3641 9395652, E-mail: Enrico.Leipold@uni-jena.de

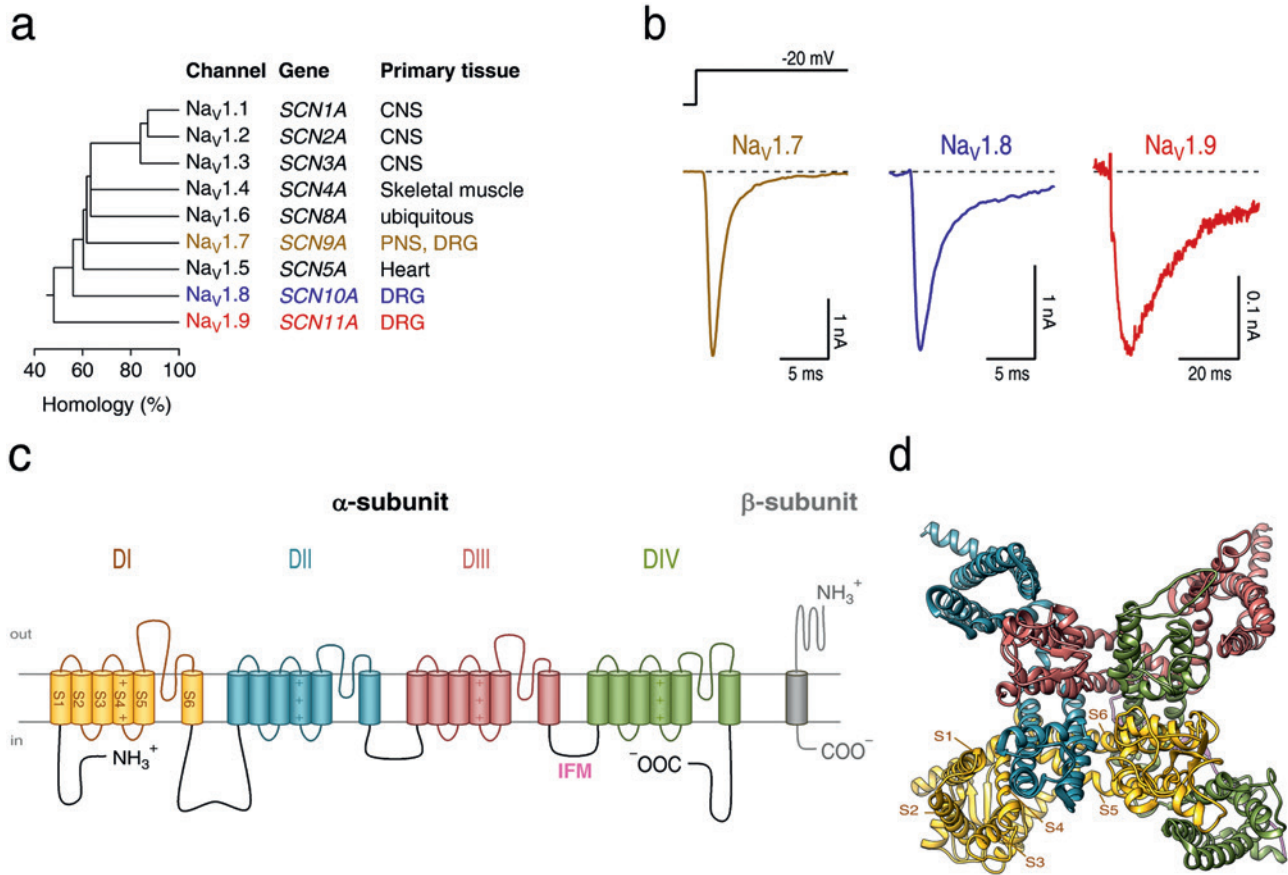


Fig. 1: Structure and properties of voltage-gated sodium channels. **a** The family of human Na_v channels consists of nine tissue-specific α-subunits (Na_v1.1–1.9) which show a high level of sequence conservation. The pain-relevant subtypes Na_v1.7–1.9 are highlighted. **b** Representative current responses of Na_v1.7–1.9 at a membrane potential of -20 mV. As shown, these subtypes differ from each other with respect to their activation and inactivation kinetics. **c** Cartoon showing the membrane topology of Na_v channels with the four domain-structure (DI–DIV) of the channels' α-subunit. The positive gating charges in the S4 segments as well as the inactivation motif, IFM, are indicated. **d** Top view of the three-dimensional structure of the sodium channel α-subunit Na_vPaS (5X0M.pdb) from *Periplaneta americana* (Shen et al., 2017). A high degree of sequence conservation between Na_vPaS and mammalian Na_v channels suggests a similar structure for human Na_v channels. The model contains the 4 homologous domains without the connecting intracellular linkers. Labels in DI mark individual transmembrane segments (S1–S6), colors as in c.

glutamate, lysine and alanine (DEKA-motif) within the S5/S6-pore loop (Heinemann et al., 1992). The transmembrane helices S1–S4 of each domain assemble to movable voltage sensors, with the actual gating charges, positively charged amino acids, located in the S4-helices (Stühmer et al., 1989). The voltage sensors translate changes in the membrane potential into conformational changes that open the channel pore in response to a depolarization and close the pore during hyperpolarization. The activation gate of Na_v channels is formed by a bottleneck at the intracellular site of the pore that is gated by voltage sensors (Shen et al., 2017).

The fast inactivation of Na_v channels occurs in the millisecond-range and is mediated by the conserved hydrophobic amino acid motif isoleucine-phenylalanine-me-

thionin (IFM-motif) in the DIII/DIV linker which translocates upon channel activation to occlude the intracellular vestibule of the channel pore (West et al., 1992). A disparate slow type of inactivation involves reversible conformational changes of the channel pore and is characterized by a slow recovery to a resting conformation (Vilin and Ruben, 2001).

The β-subunits of Na_v channels are typical type-1 transmembrane proteins. They possess a large extracellular N-terminus and an intracellular C-terminus both connected to a single transmembrane helix. By means of their extracellular domains that exhibit structural similarities to immunoglobulines, they make contact to extracellular matrix components and mediate immobilization and clustering of the channel complexes (Xiao et al., 1999). De-

pending on the composition of Na_v complexes, β -subunits also enhance membrane localization of Na_v α -subunits and modulate their gating (Chen and Cannon, 1995; Yu and Catterall, 2003; Brackenbury and Isom, 2011).

Na_v channels in nociceptive afferents

Painful stimuli are detected by free nerve endings of specialized neurons, so-called nociceptors, that generate action potentials to transmit the information along axons toward the spinal cord and brain. The somata of nociceptors are located in the dorsal root ganglia (DRGs) along the spinal cord, sending their sensory afferents into the respective body segments. Two different types of pain-related afferents can be distinguished: Fast conducting myelinated A δ -fibers and thin, slowly conducting and unmyelinated C-fibers.

Adult nociceptors mainly express Na_v subtypes $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$, and $\text{Na}_v1.9$ (Fig. 1a). However, Na_v expression profiles differ in A δ - and C-fibers as $\text{Na}_v1.7$ and $\text{Na}_v1.8$ channels are found in both A δ - and C-fibers, whereas $\text{Na}_v1.9$ channels are mainly expressed in C-fiber neurons (Akopian et al., 1996; Djouhri et al., 2003).

Despite of their pronounced sequence homology, $\text{Na}_v1.7$ – 1.9 exhibit distinct properties with respect to their voltage-dependent opening and their gating kinetics (Fig. 1b). Due to their functional differences they serve specific and in part non-redundant functions within nociceptors. $\text{Na}_v1.7$ channels act as threshold channels and are mainly involved in the initial phase of transduction. They open in response to sub-threshold depolarizations and increase the membrane potential to its specific threshold (Rush et al., 2007). After the threshold potential is reached, $\text{Na}_v1.8$ channels open quickly ($< 100 \mu\text{s}$) and the associated inward Na^+ current is initiating an action potential (Renganathan et al., 2001; Blair and Bean, 2003). Subsequently, the repolarization phase of the action potential is triggered by the IFM-dependent inactivation of Na_v channels combined with the efflux of K^+ ions mediated by voltage-gated potassium channels. In contrast to $\text{Na}_v1.7$ and $\text{Na}_v1.8$, $\text{Na}_v1.9$ channels are active near the resting membrane potential (ca. -60 mV) and exhibit a comparatively slow inactivation kinetics. Due to these functional characteristics $\text{Na}_v1.9$ channels can most likely not directly trigger action potentials. It rather seems they regulate the excitability of C-fiber neurons by modulating the level of the resting membrane potential relative to the action potential threshold (Herzog et al., 2001).

Na_v -associated pain disorders

Gene mutations interfering with the function or expression of channel subtypes $\text{Na}_v1.7$ – 1.9 cause diseases, that impact impulse generation in peripheral nerves and thus the propagation of painful stimuli. Although these diseases are rare (prevalence $< 1 : 10.000$), they provide profound insights into human pain physiology and highlight the potential of Na_v channels as target molecules for future treatment strategies of acute and chronic pain.

$\text{Na}_v1.7$

To date, more than 40 mutations were identified in SCN9A, the gene encoding $\text{Na}_v1.7$, and analyzed in view of their consequences for channel function. Most mutations follow an autosomal dominant inheritance pattern and confer gain-of-function properties to $\text{Na}_v1.7$ causing hyperexcitability of nociceptors (Dib-Hajj et al., 2013). Hyperactivity of $\text{Na}_v1.7$ channels is associated with two clinically distinguishable pain disorders, namely primary erythromelalgia (PE, OMIM 133020) and the paroxysmal extreme pain disorder (PEPD, OMIM 167400). Both conditions are characterized by painful attacks but differ with respect to the body regions involved: PE-associated pain attacks occur predominantly symmetrically in both feet and lower legs of patients and are accompanied by flushing and hyperthermia of the affected areas. Exertion, such as standing upright for longer periods of time or exposure of body extremities to elevated temperatures can provoke and aggravate PE-dependent pain. Usually, first symptoms appear in childhood or early adulthood and increase with age. By contrast, PEPD is characterized by painful episodes in rectal, ocular and submandibular regions that are accompanied by flushing of affected body areas. First symptoms of PEPD appear typically during the neonatal phase or early childhood.

Both diseases correlate with specific functional alterations of $\text{Na}_v1.7$ channels (Dib-Hajj et al., 2013). PE is caused by mutations that shift the voltage-dependence of activation of $\text{Na}_v1.7$ to more hyperpolarized potentials, and thus lower the activation threshold of the channels. The result of this gain-of-function is a reduced excitation threshold and increased action potential firing rates of nociceptors. On the other hand, PEPD-associated mutations increase the effective availability of $\text{Na}_v1.7$ channels primarily by impairing channel inactivation. It is not clear yet why these distinct channel malfunctions induce disparate pain phenotypes – even though they both increase nociceptor excitability.

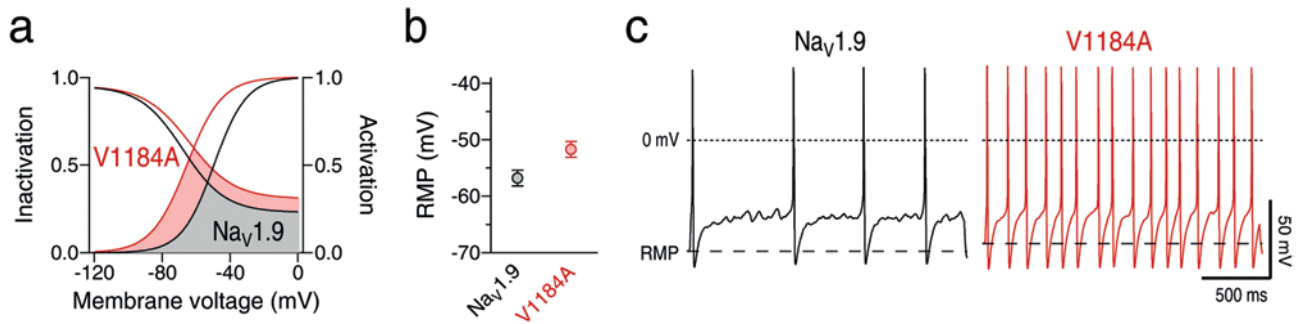


Fig. 2: Functional alterations of Na_v1.9 channels in mutant p.V1184A associated with cold-aggravated peripheral pain. **a** Voltage-dependencies of activation and inactivation of Na_v1.9 and Na_v1.9-V1184A channels. Mutation p.V1184A enhances the activity of Na_v1.9 channels by shifting the voltage-dependence of channel activation to more hyperpolarized voltages and by reducing the voltage-dependence of channel inactivation. Colored areas indicate voltage ranges of basal channel activity (window current) generated by the overlap of channel activation and inactivation. **b** Resting membrane potential (RMP) of murine DRG neurons expressing either human Na_v1.9 or Na_v1.9-V1184A channels. **c** Representative action potentials obtained from murine DRG neurons expressing either Na_v1.9 or Na_v1.9-V1184A channels in response to current injections of 60 pA for periods of 2 s. As demonstrated, Na_v1.9-V1184A channels increase the firing frequency of the neurons. Data in a-c are from Leipold et al. (2015).

Congenital insensitivity to pain (CIP, OMIM 243000) is another phenotype associated with Na_v1.7 and is caused by the biallelic loss-of-function of SCN9A (Cox et al., 2006). As Na_v1.7-dependent CIP follows a recessive inheritance pattern, it is a rare disorder with less than 30 documented cases worldwide. Affected individuals do not have any cognitive deficits but suffer from repeated and unrecognized trauma, such as bites in lips and tongue, painless fractures, contusions, cuts and scalds. In addition, patients are anosmic suggesting a non-redundant function of Na_v1.7 channels in the olfactory system (Weiss et al., 2011).

Na_v1.8

Na_v1.8 channels are less susceptible to slow inactivation as compared to other Na_v subtypes, i.e. they recover rather quickly from inactivated states. Thus, Na_v1.8 channels support repetitive action potential firing of nociceptors as required for fast transmission of sensory information (Han et al., 2015). Furthermore, the channels are resistant to cold temperatures, ensuring action potential firing and pain transmission along nociceptive fibers at low temperatures (Zimmermann et al., 2007).

All mutations in the Na_v1.8-encoding gene SCN10A known to date are associated with the broad spectrum of small fiber neuropathies (SFN) (Faber et al., 2012; Huang et al., 2013; Dabby et al., 2015). Known mutations confer proexcitatory properties to Na_v1.8 either by shifting the voltage-dependence of channel activation to more hyperpolarized potentials or by enhancing the recovery of the

channels from inactivated states. As a result, affected nociceptors are rendered hyperexcitable.

One phenotype associated with hyperactive Na_v1.8 channels is referred to as familial episodic pain syndrome 2 (FEPS2, OMIM 615551) and characterized by adult-onset spontaneous burning pain and itching in the lower extremities but also in the hands of affected individuals. The symptoms can be accompanied by allodynia and hyperalgesia in the extremities, the intraepidermal density of myelinated as well as unmyelinated nerve fibers might be strongly reduced.

Na_v1.9

The contributions of Na_v1.9 channels to nociception were first studied in mice harboring a global *knock-out* of the associated *scn11a* gene and later in rats utilizing a RNA-mediated *knock-down* strategy (Priest et al., 2005; Amaya et al., 2006; Lolignier et al., 2011). Both approaches led to reduced inflammatory hyperalgesia in the animals and provided evidence for a significant contribution of Na_v1.9 to inflammatory pain states. Apparently, the underlying mechanism depends on inflammatory mediators, such as bradykinin, histamine, norepinephrine and ATP, which increase nociceptor excitability by stimulating the activity of Na_v1.9 via G protein-dependent pathways (Maingret et al., 2008; Ritter et al., 2009). Heterologously expressed human Na_v1.9 channels are regulated in a similar way by G protein-dependent processes suggesting that Na_v1.9 contributes to human inflammatory pain as well (Östman et al., 2008; Vanoye et al., 2013).

Further insights into the role of $\text{Na}_v1.9$ channels in pathological pain states were obtained from patients with gain-of-function mutations in the *SCN11A* gene. To date, about 10 of these mutations have been functionally characterized.

The familial episodic pain syndrome 3 (FEPS3, OMIM 615552) was associated with mutations identified in the *SCN11A* gene of several members of two Chinese families (Zhang et al., 2013). The disease is characterized by an onset in early childhood, intense pain episodes that occur predominantly in distal lower extremities and occasionally in distal upper extremities as well. Pain attacks are augmented by fatigue and can last for several days. Pain episodes can be accompanied by autonomous symptoms such as hyperhidrosis and can be partially controlled with anti-inflammatory medication. The pain episodes tend to decline with age.

Gain-of-function mutations in *SCN11A* were also found in a larger cohort of patients with painful peripheral neuropathy (Huang et al., 2014). Beginning at the age of about 40 years affected individuals showed signs of peripheral neuropathy, such as numbness, prickling and pain in their feet and hands, often accompanied by autonomic dysfunctions like hyperhidrosis, diarrhea or dry mouth and eyes. Intraepidermal nerve density ranged from normal to slightly reduced.

The temperature dependence in pain sensation of affected individuals is distinct from that of PE patients. $\text{Na}_v1.9$ -dependent pain episodes can be triggered and aggravated by cold while pain attacks can be alleviated by warming of affected body regions (Huang et al., 2014; Leipold et al., 2015; Okuda et al., 2016). The functional analysis of the gain-of-function mutation p.V1184A in $\text{Na}_v1.9$, identified in patients with cold-aggravated peripheral pain, revealed that hyperactive $\text{Na}_v1.9$ channels can diminish the cold-dependent attenuation of nociceptor activity which is in line with the patients' temperature dependence of pain sensation (Leipold et al., 2015). Thus, hyperactive $\text{Na}_v1.9$ channels may support cold-dependent pain possibly by provoking overshooting responses of cold-sensitive nociceptors.

In contrast, a second group comprising three known *SCN11A* mutations causes hereditary sensory and autonomic neuropathy 7 (HSAN 7, OMIM 615548), a disease associated with congenital analgesia (Leipold et al., 2013; Phatarakijrund et al., 2015; King et al., 2017). All three mutations lead to almost identical symptoms in affected individuals, such as self-mutilation of lips and tongue, skin lesions and malposition of extremities as a consequence of unrecognized painless fractures. Further symptoms include mild muscle weakness, hyperhidrosis as well

as disturbances of intestinal motility that can require parenteral nutrition.

The underlying mutations cause complex gain-of-function alterations of $\text{Na}_v1.9$ channels. The analgesia-associated mutation p.L811P enhances the activation of $\text{Na}_v1.9$ channels by hyperpolarizing the voltage-dependence of channel activation and decelerating the channels' IFM-mediated inactivation (Leipold et al., 2013). Analysis of murine nociceptors expressing mutant channels revealed that p.L811P channels only cause initial hyperexcitability of the cells, but support augmentation of nociceptor excitability during extended activity periods (Leipold et al., 2015). Furthermore, a gain-of-function mechanism on the level of the channel protein was also demonstrated for mutation p.L396P (King et al., 2017). However, the third mutation associated with analgesia, p.L1302F (Phatarakijrund et al., 2015), has not been characterized functionally so far. It is noteworthy that all three analgesia-associated amino acid substitutions are located in the distal ends of transmembrane helices S6 of DI (p.L396P), DII (p.L811P) and DIII (p.L1302F), and thus are close to the activation gate of $\text{Na}_v1.9$ channels.

Na_v s as targets in pain therapy

Despite the explicit role of Na_v channels in the pathogenesis of pain in individuals with mutation in channel-associated genes, Na_v channel blockers exhibit only variable and often very limited clinical effects in those and in other pain diseases. Traditional non-selective Na_v blockers like local anesthetics, anti-epileptics, and some anti-depressants bind within the channel pore and show only poor subtype-selectivity due to the high sequence conservation found in this binding region. Thus, the narrow therapeutic window and the risk of severe cerebral and cardiac side effects significantly limit their therapeutic utility.

In general, an adequate target control may well lead to an effective mono-therapy with non-selective Na_v blockers. This is shown by the satisfying effectiveness of carbamazepine (CBZ) in patients with PEPD. CBZ reduces the persistent current of $\text{Na}_v1.7$ mutations and shifts the voltage dependence of fast inactivation in the hyperpolarizing direction. Additionally, some reports describe a sufficient effectiveness of mexiletine or CBZ in some but not all patients with PE.

The putative essential and non-redundant requirement of $\text{Na}_v1.7$ for nociception in humans has triggered an extensive search for selective Na_v blockers, of which only few substances have found their way into clinical studies.

The most promising candidates at present are semi-selective and activity-dependent Na_v blockers (Zakrzewska et al., 2013), peptide derivatives of the spider toxin protoxin-II, that stabilize the closed state of the channel (Flinspach et al., 2017) as well as small subtype-selective molecules that stabilize the domain IV voltage-sensor in its activated conformation, thus effectively reducing the activity of $\text{Na}_v1.7$ (Ahuja et al., 2015). It is unclear yet, whether or not one of these substances will reach the market.

References

- Ahuja, S., Mukund, S., Deng, L., Khakh, K., Chang, E., Ho, H., Shriver, S., Young, C., Lin, S., Johnson, J.P. Jr., Wu, P., Li, J., Coons, M., Tam, C., Brillantes, B., Sampang, H., Mortara, K., Bowman, K.K., Clark, K.R., Estevez, A., Xie, Z., Verschoof, H., Grimwood, M., Dehnhardt, C., Andrez, J.C., Focken, T., Sutherlin, D.P., Safina, B.S., Starovasnik, M.A., Ortwine, D.F., Franke, Y., Cohen, C.J., Hackos, D.H., Koth, C.M. and Payandeh, J. (2015). Structural basis of $\text{Na}_v1.7$ inhibition by an isoform-selective small-molecule antagonist. *Science* 350, aac 5464.
- Akopian, A.N., Sivilotti, L. and Wood, J.N. (1996). A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 379, 257–262.
- Amaya, F., Wang, H., Costigan, M., Allchorne, A.J., Hatcher, J.P., Egerton, J., Stean, T., Morisset, V., Grose, D., Gunthorpe, M.J., Chessell, I.P., Tate, S., Green, P.J. and Woolf, C.J. (2006). The voltage-gated sodium channel $\text{Na}_v1.9$ is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity. *J. Neurosci.* 26, 12852–12860.
- Blair, N.T. and Bean, B.P. (2003). Role of tetrodotoxin-resistant Na^+ current slow inactivation in adaptation of action potential firing in small-diameter dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci.* 23, 10338–10350.
- Brackenbury, W.J. and Isom, L.L. (2011). Na Channel beta Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front. Pharmacol.* 2, 53.
- Catterall, W.A. (1992). Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. *Physiol. Rev.* 72, S15–48.
- Catterall, W.A. (2000). From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 26, 13–25.
- Chen, C. and Cannon, S.C. (1995). Modulation of Na^+ channel inactivation by the beta 1 subunit: a deletion analysis. *Pflugers Arch.* 431, 186–195.
- Cox, J.J., Reimann, F., Nicholas, A.K., Thornton, G., Roberts, E., Springell, K., Karbani, G., Jafri, H., Mannan, J., Raashid, Y., Al-Gazali, L., Hamamy, H., Valente, E.M., Gorman, S., Williams, R., McHale, D.P., Wood, J.N., Gribble, F.M. and Woods, C.G. (2006). An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444, 894–898.
- Dabby, R., Sadeh, M., Broitman, Y., Yosovich, K., Dickman, R. and Leshinsky-Silver, E. (2016). Painful small fiber neuropathy with gastroparesis: A new phenotype with a novel mutation in the SCN10A gene. *J. Clin. Neurosci.* 26, 84–88.
- Dib-Hajj, S.D., Black, J.A. and Waxman, S.G. (2015). $\text{Na}_v1.9$: a sodium channel linked to human pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 511–519.
- Dib-Hajj, S.D., Yang, Y., Black, J.A. and Waxman, S.G. (2013). The $\text{Na}_v1.7$ sodium channel: from molecule to man. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 49–62.
- Djouhri, L., Fang, X., Okuse, K., Wood, J.N., Berry, C.M. and Lawson, S.N. (2003). The TTX-resistant sodium channel $\text{Na}_v1.8$ (SNS/PN3): expression and correlation with membrane properties in rat nociceptive primary afferent neurons. *J. Physiol.* 550, 739–752.
- Eijkelkamp, N., Linley, J.E., Baker, M.D., Minett, M.S., Cregg, R., Werdehausen, R., Rugiero, F. and Wood, J.N. (2012). Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain* 135, 2585–2612.
- Faber, C.G., Lauria, G., Merkies, I.S., Cheng, X., Han, C., Ahn, H.S., Persson, A.K., Hoeijmakers, J.G., Gerrits, M.M., Pierro, T., Lombardi, R., Kapetis, D., Dib-Hajj, S.D. and Waxman, S.G. (2012). Gain-of-function $\text{Na}_v1.8$ mutations in painful neuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 19444–19449.
- Flinspach, M., Xu, Q., Piekarz, A.D., Fellows, R., Hagan, R., Gibbs, A., Liu, Y., Neff, R.A., Freedman, J., Eckert, W.A., Zhou, M., Bonesteel, R., Pennington, M.W., Eddinger, K.A., Yaksh, T.L., Hunter, M., Swanson, R.V. and Wickenden, A.D. (2017). Insensitivity to pain induced by a potent selective closed-state $\text{Na}_v1.7$ inhibitor. *Sci. Rep.* 7, 39662.
- George, A.L. Jr. (2005). Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *J. Clin. Invest.* 115: 1990–1999.
- Goldin, A.L. (2002). Evolution of voltage-gated Na^+ channels. *J. Exp. Biol.* 205, 575–584.
- Han, C., Estacion, M., Huang, J., Vasylyev, D., Zhao, P., Dib-Hajj, S.D. and Waxman, S.G. (2015). Human $\text{Na}_v1.8$: enhanced persistent and ramp currents contribute to distinct firing properties of human DRG neurons. *J. Neurophysiol.* 113, 3172–3185.
- Heinemann, S.H., Terlau, H., Stühmer, W., Imoto, K. and Numa, S. (1992). Calcium channel characteristics conferred on the sodium channel by single mutations. *Nature* 356, 441–443.
- Herzog, R.I., Cummins, T.R. and Waxman, S.G. (2001). Persistent TTX-resistant Na^+ current affects resting potential and response to depolarization in simulated spinal sensory neurons. *J. Neurophysiol.* 86, 1351–1364.
- Huang, J., Han, C., Estacion, M., Vasylyev, D., Hoeijmakers, J.G., Gerrits, M.M., Tyrrell, L., Lauria, G., Faber, C.G., Dib-Hajj, S.D., Merkies, I.S. and Waxman, S.G. (2014). Gain-of-function mutations in sodium channel $\text{Na}_v1.9$ in painful neuropathy. *Brain* 137, 1627–1642.
- Huang, J., Yang, Y., Zhao, P., Gerrits, M.M., Hoeijmakers, J.G., Bekelaar, K., Merkies, I.S., Faber, C.G., Dib-Hajj, S.D., Waxman, S.G. (2013). Small-fiber neuropathy $\text{Na}_v1.8$ mutation shifts activation to hyperpolarized potentials and increases excitability of dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci.* 33, 14087–14097.
- King, M.K., Leipold, E., Goehringer, J.M., Kurth, I. and Challman, T.D. (2017). Pain insensitivity: distal S6-segment mutations in $\text{Na}_v1.9$ emerge as critical hotspot. *Neurogenetics.*
- Leipold, E., Hanson-Kahn, A., Frick, M., Gong, P., Bernstein, J.A., Voigt, M., Katona, I., Oliver Goral, R., Altmüller, J., Nürnberg, P., Weis, J., Hübner, C.A., Heinemann, S.H. and Kurth, I. (2015). Cold-aggravated pain in humans caused by a hyperactive $\text{Na}_v1.9$ channel mutant. *Nat. Commun.* 6, 10049.

- Leipold, E., Liebmann, L., Korenke, G.C., Heinrich, T., Giesselmann, S., Baets, J., Ebbinghaus, M., Goral, R.O., Stöberg, T., Hennings, J.C., Bergmann, M., Altmüller, J., Thiele, H., Wetzel, A., Nürnberg, P., Timmerman, V., De Jonghe, P., Blum, R., Schaible, H.G., Weis, J., Heinemann, S.H., Hübner, C.A. and Kurth, I. (2013). A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat. Genet.* 45, 1399–1404.
- Lolignier, S., Amsalem, M., Maingret, F., Padilla, F., Gabriac, M., Chapuy, E., Eschalier, A., Delmas, P. and Busserolles, J. (2011). Na_v1.9 channel contributes to mechanical and heat pain hypersensitivity induced by subacute and chronic inflammation. *PLoS One* 6, e23083.
- Lolignier, S., Bonnet, C., Gaudio, C., Noel, J., Ruel, J., Amsalem, M., Ferrier, J., Rodat-Despoix, L., Bouvier, V., Aissouni, Y., Prival, L., Chapuy, E., Padilla, F., Eschalier, A., Delmas, P. and Busserolles, J. (2015). The Na_v1.9 channel is a key determinant of cold pain sensation and cold allodynia. *Cell Rep.* 11, 1067–1078.
- Maingret, F., Coste, B., Padilla, F., Clerc, N., Crest, M., Korogod, S.M. and Delmas, P. (2008). Inflammatory mediators increase Na_v1.9 current and excitability in nociceptors through a coincident detection mechanism. *J. Gen. Physiol.* 131, 211–225.
- Okuda, H., Noguchi, A., Kobayashi, H., Kondo, D., Harada, K.H., Youssefian, S., Shioi, H., Kabata, R., Domon, Y., Kubota, K., Kitano, Y., Takayama, Y., Hitomi, T., Ohno, K., Saito, Y., Asano, T., Tominaga, M., Takahashi, T. and Koizumi, A. (2016). Infantile Pain Episodes Associated with Novel Na_v1.9 Mutations in Familial Episodic Pain Syndrome in Japanese Families. *PLoS One* 11, e0154827.
- Östman, J.A., Nassar, M.A., Wood, J.N. and Baker, M.D. (2008). GTP up-regulated persistent Na⁺ current and enhanced nociceptor excitability require Na_v1.9. *J. Physiol.* 586, 1077–1087.
- Phatarakijirund, V., Mumm, S., McAlister, W.H., Novack, D.V., Wenkert, D., Clements, K.L. and Whyte, M.P. (2015). Congenital insensitivity to pain: Fracturing without apparent skeletal pathobiology caused by an autosomal dominant, second mutation in SCN11A encoding voltage-gated sodium channel 1.9. *Bone* 84, 289–298.
- Plummer, N.W. and Meisler, M.H. (1999). Evolution and diversity of mammalian sodium channel genes. *Genomics* 57, 323–331.
- Priest, B.T., Murphy, B.A., Lindia, J.A., Diaz, C., Abbadie, C., Ritter, A.M., Liberator, P., Iyer, L.M., Kash, S.F., Kohler, M.G., Kaczorowski, G.J., MacIntyre, D.E. and Martin, W.J. (2005). Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel Na_v1.9 to sensory transmission and nociceptive behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 9382–9387.
- Renganathan, M., Cummins, T.R. and Waxman, S.G. (2001). Contribution of Na_v1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.* 86, 629–640.
- Ritter, A.M., Martin, W.J. and Thorneloe, K.S. (2009). The voltage-gated sodium channel Na_v1.9 is required for inflammation-based urinary bladder dysfunction. *Neurosci. Lett.* 452, 28–32.
- Rush, A.M., Cummins, T.R. and Waxman, S.G. (2007). Multiple sodium channels and their roles in electrogenesis within dorsal root ganglion neurons. *J. Physiol.* 579, 1–14.
- Sato, C., Sato, M., Iwasaki, A., Doi, T. and Engel, A. (1998). The sodium channel has four domains surrounding a central pore. *J. Struct. Biol.* 121, 314–325.
- Shen, H., Zhou, Q., Pan, X., Li, Z., Wu, J. and Yan, N. (2017). Structure of a eukaryotic voltage-gated sodium channel at near-atomic resolution. *Science* 355.
- Stühmer, W., Conti, F., Suzuki, H., Wang, X.D., Noda, M., Yahagi, N., Kubo, H. and Numa, S. (1989). Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. *Nature* 339, 597–603.
- Vanoye, C.G., Kunic, J.D., Ehring, G.R. and George, A.L. Jr. (2013). Mechanism of sodium channel Na_v1.9 potentiation by G-protein signaling. *J. Gen. Physiol.* 141, 193–202.
- Vilin, Y.Y. and Ruben, P.C. (2001). Slow inactivation in voltage-gated sodium channels: molecular substrates and contributions to channelopathies. *Cell Biochem. Biophys.* 35, 171–190.
- Weiss, J., Pyrski, M., Jacobi, E., Buße, B., Willnecker, V., Schick, B., Zizzari, P., Gossage, S.J., Greer, C.A., Leinders-Zuffall, T., Woods, C.G., Wood, J.N. and Zuffall, F. (2011). Loss-of-function mutations in sodium channel Na_v1.7 cause anosmia. *Nature* 472, 186–190.
- West, J.W., Patton, D.E., Scheuer, T., Wang, Y., Goldin, A.L. and Catterall, W.A. (1992). A cluster of hydrophobic amino acid residues required for fast Na⁺-channel inactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 10910–10914.
- Xiao, Z.C., Ragsdale, D.S., Malhotra, J.D., Mattei, L.N., Braun, P.E., Schachner, M. and Isom, L.L. (1999). Tenascin-R is a functional modulator of sodium channel beta subunits. *J. Biol. Chem.* 274, 26511–26517.
- Yu, F.H. and Catterall, W.A. (2003). Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol.* 4, 207.
- Zakrzewska, J.M., Palmer, J., Ettlin, D.A., Obermann, M., Giblin, G.M., Morisset, V., Tate, S. and Gunn, K. (2013). Novel design for a phase IIa placebo-controlled, double-blind randomized withdrawal study to evaluate the safety and efficacy of CNV1014802 in patients with trigeminal neuralgia. *Trials* 14, 402.
- Zhang, X.Y., Wen, J., Yang, W., Wang, C., Gao, L., Zheng, L.H., Wang, T., Ran, K., Li, Y., Li, X., Xu, M., Luo, J., Feng, S., Ma, X., Ma, H., Chai, Z., Zhou, Z., Yao, J., Zhang, X. and Liu, J.Y. (2013). Gain-of-function mutations in SCN11A cause familial episodic pain. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 957–966.
- Zimmermann, K., Leffler, A., Babes, A., Cendan, C.M., Carr, R.W., Kobayashi, J., Nau, C., Wood, J.N. and Reeh, P.W. (2007). Sensory neuron sodium channel Na_v1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature* 447, 855–858.

Acknowledgements: EL is supported by the German Research Foundation (DFG, LE2338/3-1).

Article note: German version available under <https://doi.org/10.1515/nf-2017-0017>

Bionotes



Carla Nau
Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Luebeck, Germany
Phone: +49 451 50040701
Fax: +49 451 50040704
E-mail: Carla.Nau@uksh.de

Prof. Dr. med. Carla Nau is an Anesthesiologist with a strong interest in pain research and a focus on postoperative pain. From 2005 to 2012 she has led a Clinical Research Unit funded by the German Research Foundation, which has investigated the mechanisms for persistent pain after surgical procedures. Further scientific main focuses have been the structure and function of ion channels in nociceptors. Her work has fostered the understanding of the molecular mechanisms of action of local anesthetics and their side effects.

Since 2013, Prof. Nau is chair of Anesthesiology at the University of Luebeck and director of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Luebeck. Previous steps of her medical career have been at the Universities of Giessen and Erlangen as well as at the Harvard Medical School in Boston, USA.



Enrico Leipold
Center for Molecular Biomedicine, Department of Biophysics, Friedrich Schiller University Jena, Hans-Knoell-St. 2, 07745 Jena, Germany
Phone: +49 3641 9395654
Fax: +49 3641 9395652
E-mail: Enrico.Leipold@uni-jena.de

Dr. rer. nat. Enrico Leipold has studied Biochemistry at the Friedrich-Schiller-University Jena. He obtained his doctoral degree at the chair of Biophysics (Stefan Heinemann) with a work on the modulation of voltage-gated sodium channels by neurotoxins from poisonous animals.

His scientific interest is the structure and function of ion channels. His research is focused on the study of genetically driven functional changes of voltage-gated sodium channels and their effect on the transmission and perception of pain signals. In his work, he could demonstrate a central role of $\text{Na}_v1.9$ channels for pain perception in humans. Since 2015 Dr. Leipold is leading a project funded by the German Research Foundation which investigates the role of voltage-gated sodium channels in nociceptors.

Übersichtsartikel

Stefan G. Lechner*

Neue Einsichten in die spinalen und peripheren Signalwege der Schmerzentstehung

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0020>

Zusammenfassung: Schmerzhaft oder potenziell gewebeschädigende Reize werden von primären sensorischen Afferenzen detektiert, die sowohl die Haut als auch innere Gewebe innervieren. Die Nervenzellen, denen diese Afferenzen entspringen, liegen in den Hinterwurzelganglien (DRGs) und übermitteln die sensorische Information an das Rückenmark, wo diese verarbeitet und an das Gehirn weitergeleitet wird, wo letztendlich das Gefühl von Schmerz entsteht. Ziel dieses Übersichtsartikels ist, einen Überblick über die verschiedenen Arten sensorischer Afferenzen sowie deren Rolle in der Schmerzentstehung zu vermitteln. Darüber hinaus werde ich beschreiben, wie sensorische Information im Hinterhorn des Rückenmarks verarbeitet wird, wobei ich mein Hauptaugenmerk auf jene neuronalen Schaltkreise legen werde, die für Schmerzüberempfindlichkeit im Rahmen neuropathischer Schmerzen und Entzündungen verantwortlich sind.

Schlüsselwörter: Schmerz; Rückenmark; Hinterwurzelganglien; Hyperalgesie; Allodynie

Einleitung

Schmerzreize werden von peripheren sensorischen Nervenzellen detektiert und codiert, welche grob in marklose C-Faser-Nozizeptoren und markhaltige A-Faser-Nozizeptoren unterteilt werden (Dubin and Patapoutian, 2010; Lewin and Moshourab, 2004). Beide Nozizeptorpopulationen enthalten eine Vielzahl von Untergruppen, die auf die Wahrnehmung verschiedenartiger chemischer und physikalischer Reize spezialisiert sind (Abb. 1). Mit Ausnahme einer kleinen Gruppe sogenannter „stummer“ Nozizeptoren wird die überwiegende Mehrheit der Nozizeptoren

durch mechanische Stimulation aktiviert. Nozizeptoren, die ausschließlich durch mechanische Stimulation aktiviert werden können, werden C-Faser – Mechanonozizeptoren (C-Ms) bzw. A-Faser – Mechanonozizeptoren (A-Ms) genannt. Jene Fasern, die zusätzlich durch schmerzhaft thermische Reize aktiviert werden können, werden häufig unter dem Begriff „polymodale“ A-Faser- bzw. C-Faser-Nozizeptoren zusammengefasst, können jedoch hinsichtlich ihrer Sensitivität gegenüber Hitze und/oder Kälte in weitere Untergruppen unterteilt werden. Neben Nozizeptoren, aktivieren schmerzhaft mechanische Reize zwangsläufig auch Tastrezeptoren (auch low-threshold Mechanorezeptoren oder kurz LTMRs), deren primäre Aufgabe die Wahrnehmung taktiler Reize ist (Abb. 1) (Abraira and Ginty, 2013). Schmerzreize, allen voran mechanische Schmerzreize, aktivieren somit eine Vielzahl von funktionell unterschiedlichen sensorischen Afferenzen und generieren dadurch eine wahre Flut sensorischer Informationen, die zeitgleich an das Rückenmark übertragen wird. Dies wirft die Frage auf, ob unterschiedliche Arten von Schmerzen aus der Summe mehrerer unterschiedlicher sensorischer Inputs entsteht, oder ob die Aktivität in einer einzigen Untergruppe von Afferenzen, die besonders empfindlich gegenüber bestimmte Reize ist, ausreicht, um Schmerz einer bestimmten Qualität auszulösen (Ma, 2010; Prescott et al., 2014). In den folgenden Abschnitten werde ich einen Überblick über die verschiedenen Arten sensorischer Afferenzen und deren Rolle in der Schmerzentstehung vermitteln. Darüber hinaus werde ich beschreiben, wie sensorische Information im Hinterhorn des Rückenmarks verarbeitet wird, wobei ich mein Hauptaugenmerk auf jene neuronalen Schaltkreise legen werde, die für Schmerzüberempfindlichkeit im Rahmen neuropathischer Schmerzen und Entzündung verantwortlich sind.

*Korrespondenzautor: Stefan G. Lechner, Institut für Pharmakologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 350, 69120 Heidelberg, E-Mail: stefan.lechner@pharma.uni-heidelberg.de

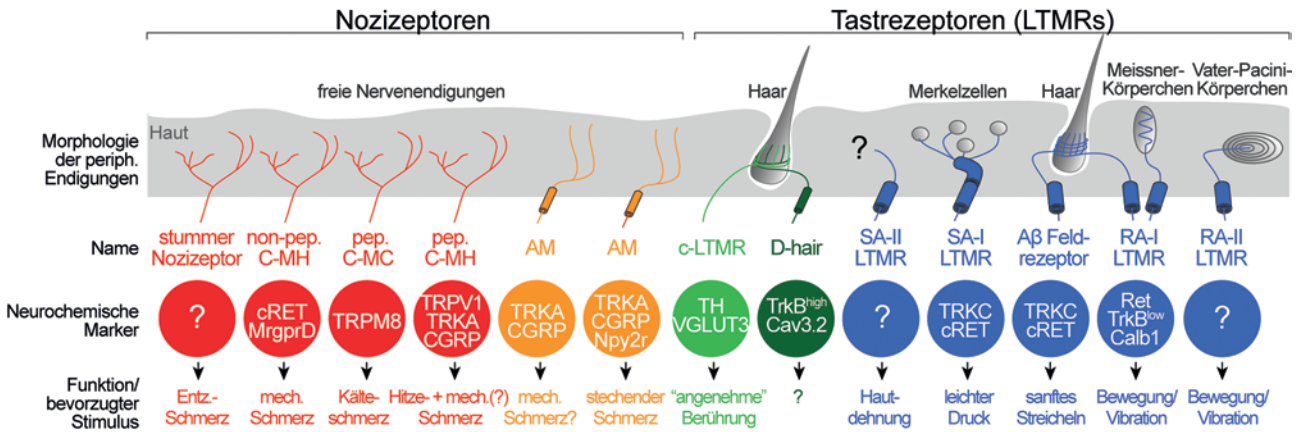


Abb. 1: Primäre somatosensorische Nervenzellen werden eingeteilt in Nozizeptoren (rot und orange), deren Afferenzen als freie Nervenendigungen terminieren und Schmerzreize detektieren, und in Tastrezeptoren (grün und blau), die spezialisierte Strukturen in der Haut innervieren – sogenannte Endorgane – und unterschiedliche taktile Reize wahrnehmen. Abkürzungen: non-peptidergic c-fibre mechanoheat nociceptor (non-pep. C-MH), peptidergic c-fibre mechanocold nociceptor (pep. C-MC), peptidergic c-fibre mechanoheat nociceptor (pep. C-MH), A-fibre mechanonociceptors (AM), c-fibre low threshold mechanoreceptor (c-LTMR), A δ -fibre LTMR (D-hair), A β -fibre slowly-adapting type I and type II LTMR (SA-I LTMR and SA-II LTMR), A β -fibre rapidly-adapting type I and type II LTMR (RA-I LTMR and RA-II LTMR).

Sensorische Nervenzellen, die für die Entstehung mechanischer Schmerzen sowie von Hitze- und Kälteschmerz verantwortlich sind

Die zellulären und molekularen Grundlagen des Kälte- und Hitzeschmerzes sind weitestgehend bekannt. Knock-out – Mäuse, denen der durch Menthol aktivierbare Ionenkanal TRPM8 fehlt, können zwar geringe Abkühlung der Haut nicht mehr wahrnehmen und entwickeln kaum Kältehyperalgesie im Rahmen von Entzündungen, zeigen jedoch eine Restempfindlichkeit gegenüber schmerzhaften Kältereizen (Bautista et al., 2007; Dhaka et al., 2007). Selektive Ablation der Zellen, die TRPM8 exprimieren, führt hingegen zu einem kompletten Verlust von Kälteschmerzempfindlichkeit (Knowlton et al., 2013). Ein ähnliches Bild zeigt sich hinsichtlich der Grundlagen des Hitzeschmerzes. Während das Ausknocken des hitzesensitiven Ionenkanals TRPV1 lediglich zu reduzierter Hitzehyperalgesie und abgeschwächter Empfindlichkeit gegenüber extrem heißen Temperaturen führt (Caterina et al., 2000), hat das Abtöten bzw. das selektive Abschalten („silencing“) der TRPV1-positiven Nervenfasern den kompletten Verlust der Hitzeschmerzempfindlichkeit zur Folge (Brenneis et al., 2013; Cavanaugh et al., 2009; Mishra and Hoon, 2010). Gleichmaßen führt die Ablation aller Nozizeptoren, die das Neuropeptid CGRP exprimieren, eine Population, die den Großteil der TRPV1-positiven Zellen mit einschließt, ebenfalls zu einem stark ausgeprägten Verlust der Hitze-

sensibilität (McCoy et al., 2013). Es gilt somit als erwiesen, dass die Fasern, die TRPM8 bzw. TRPV1 exprimieren, als zelluläre Sensoren für Kälte- und Hitzeschmerz fungieren. Die oben genannten Studien zeigten jedoch auch, dass TRPM8 und TRPV1 nicht die alleinigen molekularen Thermosensoren sind, sondern dass zusätzliche noch nicht näher identifizierte Ionenkanäle ebenfalls zur Temperaturwahrnehmung beitragen.

Die Entschlüsselung der Grundlagen mechanisch ausgelöster Schmerzen hat sich als weitaus schwieriger erwiesen. So ist zum Beispiel der Ionenkanal, der schmerzvolle mechanische Reize in elektrische Signale umwandelt, immer noch unbekannt (Ranade et al., 2014). Des Weiteren ist nur wenig darüber bekannt, wie unterschiedliche Fasertypen zur Entstehung unterschiedlicher Arten mechanischer Schmerzen beitragen. Einige der oben erwähnten Studien zeigten, dass Mäuse, denen TRPM8 oder TRPV1-positiven Nervenzellen fehlen, normale Schmerzempfindlichkeit gegenüber mechanischen Stimuli haben (Cavanaugh et al., 2009; Knowlton et al., 2013; McCoy et al., 2013; Mishra and Hoon, 2010). Cavanaugh und Kollegen konnten allerdings ebenfalls zeigen, dass Mäuse ohne polymodale C-Fasernozizeptoren, die sich durch die Expression des Mas-related G-Protein gekoppelten Rezeptors (MRGPRD) auszeichnen (Rau et al., 2009), erhöhte Reizschwellen für mechanischen Schmerz haben. Die Schlussfolgerung aus diesen Studien war, dass MRGPRD-positive Fasern, jedoch nicht TRPV1- oder TRPM8-positive Fasern, für die Entstehung mechanisch ausgelöster Schmerzen verantwortlich sind. Diese Erkenntnis war jedoch einigermaßen

überraschend angesichts der Tatsache, dass alle drei Faserpopulationen gleichermaßen durch mechanische Reize aktiviert werden. In diesem Zusammenhang ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass die Schmerzempfindlichkeit in den erwähnten Studien erst mehrere Tage nach dem Abtöten der jeweiligen Zellpopulation untersucht wurde. Es ist folglich durchaus vorstellbar, dass die Ergebnisse durch kompensatorische Veränderungen in den Schmerzbahnen negativ beeinflusst wurden. Tatsächlich deuten die Daten von Brenneis und Kollegen (2013), welche einen schnellen pharmakologischen Ansatz zur Abschaltung TRPV1-positiver Fasern nutzten, darauf hin, dass TRPV1-positiv Fasern sehr wohl zur Wahrnehmung mechanischer Reize beitragen. Es sollte jedoch festgehalten werden, dass Brenneis und Kollegen Nadelstiche (pinprick) und Quetschstimuli (pinch) verwendeten, um Schmerzen auszulösen, wohingegen frühere Studien punktierte mit von-Frey-Filamenten applizierte Stimuli und den sogenannten Tail-clip Test verwendet haben. Interessanterweise beobachteten Brenneis et al. nur Unterschiede in der Schmerzempfindlichkeit gegenüber Quetschstimuli, jedoch nicht gegenüber Pinprick-Stimuli, was darauf schließen lässt, dass unterschiedliche mechanische Stimuli durch unterschiedliche Untergruppen von Nozizeptoren detektiert werden. Eine alternative Erklärung für die widersprüchlichen Daten ist somit, dass MRGPRD-positive Nozizeptoren bevorzugt durch von-Frey Filamente aktiviert werden, während polymodale TRPV1-positive Nozizeptoren besser auf Quetschstimuli ansprechen. Dieser Erklärungsansatz wird durch eine aktuelle Studie aus meinem Labor unterstützt. Wir konnten zeigen, dass Pinprick-Stimuli durch eine Untergruppe von Nozizeptoren detektiert werden, die nicht für die Wahrnehmung anderer schmerzhafter mechanischer Reize benötigt werden. Unsere Daten zeigen, dass die selektive Ablation von A-Faser-Nozizeptoren, die den Neuropeptid Y Rezeptor Typ-2 (NPY2R) exprimieren, zu Unempfindlichkeit gegenüber Pinprick-Stimuli führt, jedoch die Sensitivität gegenüber von Frey Filamenten und Hitzereizen nicht verändert (Arcourt et al., 2017). Mittels optogenetischer Methoden konnten wir jedoch weiterhin zeigen, dass die selektive Aktivierung von NPY2R-positive Fasern zu völlig abnormalem Schmerzverhalten führt, und dass es der zusätzlichen Aktivierung von Tastrezeptoren bedarf, um Verhalten auszulösen, das dem durch Pinprick-Reize ausgelöstem Verhalten gleicht. Unsere Daten weisen daher eindeutig darauf hin, dass die Integration mehrerer sensorischer Inputs von funktionell unterschiedlichen Fasertypen wichtig ist, um Schmerz einer bestimmten Qualität auszulösen. Demzufolge ist es gut vorstellbar, dass der Verlust eines einzelnen Fasertyps lediglich die Art und Weise verändert, mit der ein bestimmter Schmerz-

reiz wahrgenommen wird, jedoch nicht notwendigerweise das im Tierversuch beobachtete Schmerzverhalten. Man sollte also extreme Vorsicht walten lassen, wenn man die Ergebnisse von Zellablationsstudien interpretiert.

Schmerzverarbeitende Schaltkreise im Hinterhorn des Rückenmarks

Das Rückenmark ist nicht nur eine Umschaltstelle für sensorische Informationen, sondern ist vielmehr ein zentraler Ort, an dem sensorische Informationen durch lokale und supraspinale exzitatorische und inhibitorische Signale moduliert werden (Braz et al., 2014; Todd, 2010). Die Bedeutung des Rückenmarks in der Verarbeitung sensorischer Signale spiegelt sich darin wider, dass die große Mehrheit der Nervenzellen im Hinterhorn lokale Interneuronen sind und nur ein kleiner Anteil der Zellen – sogenannte Projektionsneurone – Signale an höher gelegene Hirnareale weiterleitet. Die meisten Projektionsneuronen, von denen ca. 80% den Neurokinin-1-Rezeptor (NK1R) exprimieren, liegen in Lamina I des Hinterhorns, wo sie ungefähr 5% aller Zellen ausmachen. Weitere Projektionsneuronen finden sich verstreut in den Laminae III-VI, jedoch nicht in der auch als Substantia gelatinosa bekannten Lamina II. Retrograde und anterograde Tracingstudien haben gezeigt, dass NK1R⁺ – Neurone in eine Vielzahl supraspinaler Zielstrukturen projizieren, wie zum Beispiel dem periaquäduktalem Grau, dem Nucleus parabrachialis lateralis oder der kaudalen ventrolateralen Medulla, was darauf hinweist, dass NK1R⁺ – Projektionsneurone an verschiedenen Aspekten der Schmerzentscheidung beteiligt sind (Todd, 2010). NK1R⁺ – Neurone erhalten monosynaptischen Input von mutmaßlichen peptidergen C-Faser-Nozizeptoren, welche außerdem Synapsen mit sogenannten Vertikalzellen (vertical cells) und transienten Zentralzellen (transient central cells) in Lamina II bilden (Abb. 2). A-Faser-Nozizeptoren projizieren hauptsächlich auf Vertikalzellen in lamina II (Lu and Perl, 2003, 2005) und MRGPRD-positive nicht-peptiderge C-Faser-Nozizeptoren projizieren auf verschiedenste Interneuronen in Lamina II, einschließlich Vertikalzellen, jedoch nicht auf Inselzellen (islet cells) (Wang and Zylka, 2009; Yasaka et al., 2014). Patch-Clamp-Messungen von Neuronenpaaren im Hinterhorn haben gezeigt, dass unterschiedliche C-Faser-Nozizeptoren darüber hinaus auch mit unterschiedlichen Untergruppen inhibitorischer Interneurone durch Synapsen verbunden sind. C-Fasern, die durch Kühlung der Haut aktiviert werden, projizieren zum Beispiel auf GABA-erge Zentralzellen in Lamina II, welche ihrerseits hemmenden

Einfluss auf GABA-erge Inselzellen und – noch wichtiger – auf Vertikalzellen in Lamina II ausüben (Zheng et al., 2010). Da Vertikalzellen Input von fast allen Arten von Nozizeptoren erhalten, liegt der Schluss nahe, dass dieser Schaltkreis möglicherweise für den analgetischen Effekt von Kühlung verantwortlich ist. Während die bisher genannten Studien Interneurone vorwiegend auf Grund ihrer Morphologie und ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften klassifiziert haben, haben neuere Arbeiten damit begonnen, auch den genetischen Fingerabdruck dieser Zellen zu untersuchen. Duan und Kollegen (Duan et al., 2014) haben vor Kurzem eine Subpopulation exzitatorischer Interneurone charakterisiert, welche sich durch die Expression von Somatostatin (SOM) auszeichnet. Diese Zellpopulation beinhaltet neben PKC γ -exprimierenden Zellen an der Grenze zwischen Lamina II und III, vor allem Vertikalzellen in der äußeren Lamina II. Im Einklang mit der mutmaßlichen Rolle von MRGPRD-positiven Nozizeptoren und A-Faser-Nozizeptoren in der Wahrnehmung schmerzhafter mechanischer Reize, sowie der Tatsache, dass diese beiden Fasertypen ausschließlich durch Vertikalzellen mit Projektionsneuronen in Lamina I verbunden sind, führt die Ablation von SOM $^+$ – Vertikalzellen zu einem kompletten Verlust der Schmerzempfindlichkeit gegenüber einer Vielzahl mechanischer Reize wie zum Beispiel Pinprick-Stimuli, von Frey-Stimuli und Hautquetschungen. Hitzeschmerz, welcher vermutlich durch peptiderge C-Faser-Nozizeptoren vermittelt wird (siehe oben), die direkt mit NK1R $^+$ – Neuronen in Lamina I verbunden sind (Abb. 2), wird erwartungsgemäß durch die Ablation von SOM $^+$ – Vertikalzellen nicht beeinflusst.

Entzündungen und Nervenverletzungen führen häufig zu erhöhter Schmerzempfindlichkeit, sodass normalerweise harmlose Tastreize Schmerz auslösen können (Allodynie), und Schmerzreize als weitaus schmerzhafter empfunden werden als im Normalzustand (Hyperalgesie). Man vermutet, dass – vor allem im Fall der Allodynie – strukturelle und funktionelle Veränderungen in den neuronalen Schaltkreisen des Rückenmarks der erhöhten Schmerzempfindlichkeit zugrunde liegen. Die Gate Control Theory (GCT) of Pain (Melzack and Wall, 1965) hatte bereits in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts postuliert, dass neben Nozizeptoren auch Tastrezeptoren, welche eigentlich zu Lamina III-IV projizieren, mit schmerzverarbeitenden Neuronen im Hinterhorn kommunizieren können. Während diese Kommunikation im Normalfall gehemmt („gated“) wird, wird die Hemmung im Rahmen von Entzündungen oder Nervenverletzungen jedoch aufgehoben, sodass bereits leichte Tastreize als schmerzvoll empfunden werden. Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass Leitungsblockierung von A β -Faser-Tastrezeptoren

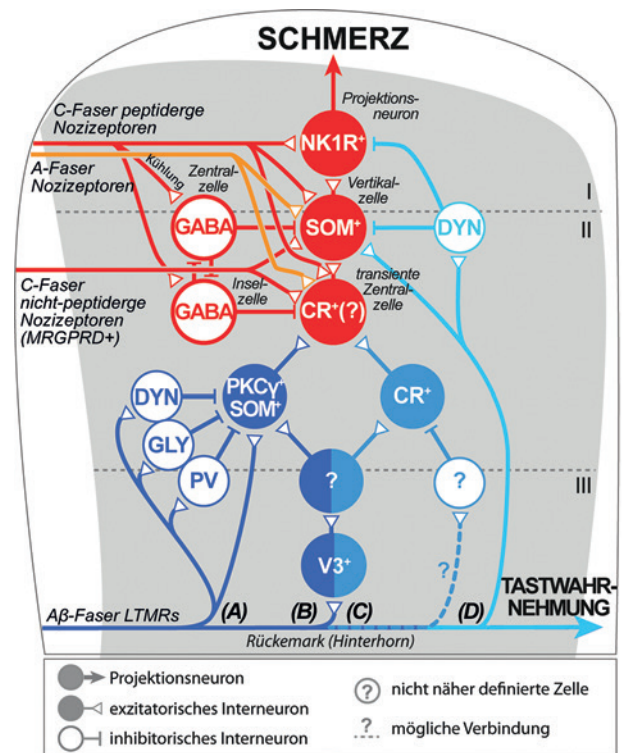


Abb. 2: Schematische Darstellung der neuronalen Schaltkreise im Hinterhorn des Rückenmarks. Die Grenzen zwischen den Laminae I, II und III sind durch gestrichelte Linien markiert. Zellen die an der Wahrnehmung akuter Schmerzen beteiligt sind, sind rot dargestellt, wohingegen Zellen, die Tastrezeptoren mit schmerzverarbeitenden Schaltkreisen verbinden, in blau dargestellt sind. (A), (B), (C) und (D) markieren die im Text beschriebenen vier Hauptverbindungswege zwischen Tastrezeptoren und Projektionsneuronen in Lamina I. Abkürzungen: neurokinin 1 receptor (NK1R), somatostatin (SOM), dynorphin (DYN), calretinin (CR), protein kinase C- γ (PKC γ), glycine (GLY), parvalbumin (PV), vesicular glutamate transporter (V3).

toren Allodynie in einer Vielzahl chronischer Schmerzsyndrome lindern kann. Elektrophysiologische Studien konnten weiterhin zeigen, dass A β -Fasern in verschiedenen Tiermodellen für neuropathischen Schmerz tatsächlich Neurone in Lamina I und II aktivieren (Sandkühler, 2009).

Eines der ersten Bindeglieder zwischen Tastrezeptoren und schmerzverarbeitenden Neuronen in Lamina I und II, das identifiziert wurde, waren exzitatorische Interneurone, die Proteinkinase C- γ (PKC γ) exprimieren und zwischen Lamina III und II liegen. Diese Neurone erhalten direkten Input von A β -Faser-Tastrezeptoren und leiten diesen über Zentralzellen an Vertikalzellen in der äußeren Lamina II weiter (siehe Circuit A in Abb. 2) (Lu et al., 2013; Miraucourt et al., 2007). Vertikalzellen in Lamina II sind direkt mit NK1R $^+$ – Projektionsneuronen verbunden und erhalten Input von fast allen sensorischen Afferenzen,

was nahelegt, dass sie eine zentrale Funktion in der Signalintegration ausüben (Yasaka et al., 2014). Im Einklang mit diesen Beobachtungen konnten Duan und Kollegen zeigen, dass SOM^+ – Zellen an der Grenze zwischen Lamina II und III, welche großteils PKCy-positiv sind, sowie SOM^+ – Zellen in der äußeren Lamina II, welche hauptsächlich Vertikalzellen sind, ebenfalls direkten monosynaptischen Input von A β -Faser – Tastrezeptoren erhalten (siehe Circuit A und D in Abb. 2). Vor Kurzem wurden weitere Verbindungen beschrieben. So scheinen A β -Faser – Tastrezeptoren auch auf Interneuronen in Lamina III zu verschalten, die den vesikulären Glutamatransporter 3 (VGLUT3) exprimieren (Peirs et al., 2015). Diese VGLUT3 $^+$ – Neuronen leiten sensorischen Input über noch nicht näher identifizierte glutamaterge Neuronen an PKCy-positive Zellen weiter (Circuit B in Abb. 2). Die glutamatergen Neurone sind interessanterweise zusätzlich mit Calretinin (CR)-exprimierenden Zellen verbunden, die wiederum Information an die selben Zentralzellen in Lamina II weiterleiten, wie PKCy-positive Neurone (Circuit C in Abb. 2). In Summe sind somit vier unterschiedliche polysynaptische Verbindungen zwischen Tastrezeptoren und schmerzverarbeitenden Zellen in Lamina I und II beschrieben worden. All diese Verbindungen sind im gesunden Zustand, wie von der GCT vorhergesagt, durch inhibitorische Interneurone inaktiviert. PKCy-positive Zellen (Circuit A und B) und SOM^+ – Vertikalzellen in Lamina II (Circuit D) werden zum Beispiel von Dynorphin-exprimierenden (DYN) Neuronen gehemmt. Folgerichtig führt die Ablation von DYN-positiven Zellen zu spontaner mechanische Allodynie (Duan et al., 2014). PKCy-positive Neurone werden darüber hinaus auch von Parvalbumin (PV)-exprimierenden Zellen (Petitjean et al., 2015) und von DYN-negativen glyzineren Interneuronen inhibiert (Duan et al., 2014; Lu et al., 2013). CR-positive Zellen werden ebenfalls durch inhibitorische Interneurone kontrolliert. Deren Identität ist jedoch bis dato ungeklärt (Peirs et al., 2015).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unser Wissen über die neuralen Schaltkreise im Rückenmark in den letzten Jahren signifikant angewachsen ist. Dennoch sind einige grundlegende und wichtige Fragen nach wie vor unbeantwortet.

Die Existenz mehrerer neuraler Schaltkreise, die A β -Faser –Tastrezeptoren mit Schmerzprojektionsneuronen verbinden, wirft zum Beispiel die Frage auf, ob diese Schaltkreise durch unterschiedliche Tastrezeptoren aktiviert werden, oder ob sie für unterschiedliche Formen pathologischen Schmerzes verantwortlich sind. Einen Hinweis darauf, dass Letzteres der Fall sein könnte, gibt die Arbeit von Peirs und Kollegen (2015), die zeigen konnten, dass der Schaltkreis mit CR-positiven Interneuronen

im Carrageenan – Model für Entzündungsschmerz aktiv wird, wohingegen der PKCy-Neurone enthaltende Schaltkreis für die Allodynie in einem Tiermodell für neuropathische Schmerzen verantwortlich ist. Des Weiteren sind die meisten der hier beschriebenen Interneuronpopulationen neurochemisch und morphologisch heterogen und überlappen teilweise miteinander (Duan et al., 2014; Gutierrez-Mecinas et al., 2016; Peirs et al., 2015), was darauf schließen lässt, dass die hier beschriebenen Schaltkreise noch wesentlich komplexer sein könnten als in Abb. 2 dargestellt. Die genaue Identität der Input- und Output-Neurone ist ebenfalls unklar. So ist es zum Beispiel nicht bekannt, welche der zahlreichen Tastrezeptoruntergruppe mechanische Allodynie vermittelt und ob Schmerzsignale bei unterschiedlichen Formen pathologischer Schmerzen durch unterschiedliche Projektionsneurone weitergeleitet werden. Die Signalwege, die initial zur Aktivierung der normalerweise inaktiven Schaltkreise und somit zur Manifestation chronischer Schmerzen führen, sind ebenfalls weitestgehend unbekannt. Die Beantwortung dieser offenen Fragen sowie die Entwicklung therapeutischer Ansätze, die dieses neu gewonnene Grundlagenwissen ausnutzen, stellt eine der zentralen Herausforderungen der zukünftigen Schmerzforschung dar.

Literatur

- Abraira, V.E. and Ginty, D.D. (2013). The sensory neurons of touch. *Neuron* 79, 618–639.
- Arcourt, A., Gorham, L., Dhandapani, R., Prato, V., Taberner, F.J., Wende, H., Gangadharan, V., Birchmeier, C., Heppenstall, P.A. and Lechner, S.G. (2017). Touch Receptor-Derived Sensory Information Alleviates Acute Pain Signaling and Fine-Tunes Nociceptive Reflex Coordination. *Neuron* 93, 179–193.
- Bautista, D., Siemens, J., Glazer, J., Tsuruda, P., Basbaum, A., Stucky, C., Jordt, S. and Julius, D. (2007). The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*.
- Braz, J., Solorzano, C., Wang, X. and Basbaum, A.I. (2014). Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron* 82, 522–536.
- Brenneis, C., Kistner, K., Puopolo, M., Segal, D., Roberson, D., Sisignano, M., Labocha, S., Ferreirós, N., Strominger, A., Cobos, E.J. et al. (2013). Phenotyping the Function of TRPV1-Expressing Sensory Neurons by Targeted Axonal Silencing. *J. Neurosci.* 33, 315–326.
- Caterina, M.J., Leffler, A., Malmberg, A.B., Martin, W.J., Trafton, J., Petersen-Zeitz, K.R., Koltzenburg, M., Basbaum, A.I. and Julius, D. (2000). Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288, 306–313.
- Cavanaugh, D.J., Lee, H., Lo, L., Shields, S.D., Zylka, M.J., Basbaum, A.I. and Anderson, D.J. (2009). Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral

- responses to noxious thermal and mechanical stimuli. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 9075–9080.
- Dhaka, A., Murray, A., Mathur, J., Earley, T., Petrus, M. and Patapoutian, A. (2007). TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron* 54, 371–378.
- Duan, B., Cheng, L., Bourane, S., Britz, O., Padilla, C., Garcia-Campmany, L., Krashes, M., Knowlton, W., Velasquez, T., Ren, X. et al. (2014). Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain. *Cell* 159, 1417–1432.
- Dubin, A. E. and Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J. Clin. Invest.* 120, 3760–3772.
- Gutierrez-Mecinas, M., Furuta, T., Watanabe, M. and Todd, A.J. (2016). A quantitative study of neurochemically defined excitatory interneuron populations in laminae I-III of the mouse spinal cord. *Mol. Pain* 12.
- Knowlton, W.M., Palkar, R., Lippoldt, E.K., McCoy, D.D., Baluch, F., Chen, J. and McKemy, D.D. (2013). A Sensory-Labeled Line for Cold: TRPM8-Expressing Sensory Neurons Define the Cellular Basis for Cold, Cold Pain, and Cooling-Mediated Analgesia. *J. Neurosci.* 33, 2837–2848.
- Lewin, G. and Moshourab, R. (2004). Mechanosensation and pain. *J. Neurobiol.* 61, 30–44.
- Lu, Y. and Perl, E.R. (2003). A Specific Inhibitory Pathway between Substantia Gelatinosa Neurons Receiving Direct C-Fiber Input. *J. Neurosci.* 23, 8752–8758.
- Lu, Y. and Perl, E.R. (2005). Modular Organization of Excitatory Circuits between Neurons of the Spinal Superficial Dorsal Horn (Laminae I and II). *J. Neurosci.* 25, 3900–3907.
- Lu, Y., Dong, H., Gao, Y., Gong, Y., Ren, Y., Gu, N., Zhou, S., Xia, N., Sun, Y.-Y., Ji, R.-R. et al. (2013). A feed-forward spinal cord glycinergic neural circuit gates mechanical allodynia. *J. Clin. Invest.* 123, 4050–4062.
- Ma, Q. (2010). Labeled lines meet and talk: population coding of somatic sensations. *J. Clin. Invest.* 120, 3773–3778.
- McCoy, E.S., Taylor-Blake, B., Street, S.E., Pribisko, A.L., Zheng, J. and Zylka, M.J. (2013). Peptidergic CGRP α Primary Sensory Neurons Encode Heat and Itch and Tonicly Suppress Sensitivity to Cold. *Neuron* 78, 138–151.
- Melzack, R. and Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150, 971–979.
- Mirauccourt, L.S., Dallel, R. and Voisin, D.L. (2007). Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKC γ interneurons. *PLoS ONE* 2, e1116.
- Mishra, S.K. and Hoon, M.A. (2010). Ablation of TrpV1-neurons reveals their selective role in thermal pain sensation. *Mol. Cell. Neurosci.* 43, 157.
- Peirs, C., Williams, S.-P.G., Zhao, X., Walsh, C.E., Gedeon, J.Y., Cagle, N.E., Goldring, A.C., Hioki, H., Liu, Z., Marell, P.S. et al. (2015). Dorsal Horn Circuits for Persistent Mechanical Pain. *Neuron* 87, 797–812.
- Petitjean, H., Pawlowski, S.A., Fraine, S.L., Sharif, B., Hamad, D., Fatima, T., Berg, J., Brown, C.M., Jan, L.-Y., Ribeiro-da-Silva, A. et al. (2015). Dorsal Horn Parvalbumin Neurons Are Gate-Keepers of Touch-Evoked Pain after Nerve Injury. *Cell Rep.* 13, 1246–1257.
- Prescott, S.A., Ma, Q. and De Koninck, Y. (2014). Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat. Neurosci.* 17, 183–191.
- Ranade, S.S., Woo, S.-H., Dubin, A. E., Moshourab, R.A., Wetzel, C., Petrus, M., Mathur, J., Bégay, V., Coste, B., Mainquist, J. et al. (2014). Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 516, 121–125.
- Rau, K.K., McIlwrath, S.L., Wang, H., Lawson, J.J., Jankowski, M.P., Zylka, M.J., Anderson, D.J. and Koerber, H.R. (2009). Mrgprd Enhances Excitability in Specific Populations of Cutaneous Murine Polymodal Nociceptors. *J. Neurosci.* 29, 8612–8619.
- Sandkühler, J. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol. Rev.* 89, 707–758.
- Todd, A.J. (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 823–836.
- Wang, H. and Zylka, M.J. (2009). Mrgprd-Expressing Polymodal Nociceptive Neurons Innervate Most Known Classes of Substantia Gelatinosa Neurons. *J. Neurosci.* 29, 13202–13209.
- Yasaka, T., Tiong, S.Y., Polgár, E., Watanabe, M., Kumamoto, E., Riddell, J.S. and Todd, A.J. (2014). A putative relay circuit providing low-threshold mechanoreceptive input to lamina I projection neurons via vertical cells in lamina II of the rat dorsal horn. *Mol. Pain* 10, 3.
- Zheng, J., Lu, Y. and Perl, E.R. (2010). Inhibitory neurones of the spinal substantia gelatinosa mediate interaction of signals from primary afferents. *J. Physiol.* 588, 2065–2075.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A020>

Autoreninformationen



Stefan G. Lechner

Institut für Pharmakologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 350, 69120 Heidelberg
E-Mail: stefan.lechner@pharma.uni-heidelberg.de

Stefan Lechner studierte Biochemie an der Technischen Universität Wien. Nach seiner Promotion am Institut für Pharmakologie der Medizinischen Universität Wien arbeitete er als Postdoktorand im Labor von Prof. Gary R. Lewin am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin. Im Jahr 2013 erhielt er das Heisenberg-Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft und leitet seitdem eine Arbeitsgruppe am Institut für Pharmakologie der Universität Heidelberg.

Stefan G. Lechner*

An update on the spinal and peripheral pathways of pain signalling

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A020>

Abstract: Painful or potentially tissue-damaging stimuli are detected by primary sensory afferents that innervate the skin as well as internal tissues. The neurons that give rise to sensory afferents are located in the dorsal root ganglia (DRG) and transmit sensory information to the spinal cord where it is processed and further relayed to higher brain regions to ultimately generate the perception of pain. Both the DRGs as well as the spinal cord comprise a variety of morphologically, molecularly and functionally diverse neurons. The objective of this review is to provide an overview of the different types of sensory neurons and their proposed role in pain signalling. Moreover, I will discuss how pain related sensory information is processed in the dorsal horn of the spinal cord with an emphasis on recently delineated neural circuits that mediate pain hypersensitivity in the setting of nerve injury and inflammation.

Keywords: Pain; spinal cord; dorsal root ganglion; hyperalgesia; allodynia

Introduction

Painful sensory stimuli are detected and encoded by peripheral sensory neurons termed nociceptors, which can broadly be classified into unmyelinated C-fibre nociceptors and myelinated A-fibre nociceptors (Dubin and Patapoutian, 2010; Lewin and Moshourab, 2004). Both populations comprise a variety of subpopulations that are finely tuned to detect different types of noxious physical and chemical stimuli (Fig. 1). The vast majority of all nociceptors, except for a small proportion termed silent nociceptors, are activated by mechanical stimuli. Nociceptors that exclusively respond to mechanical stimuli are termed C-fibre and A-fibre mechanonociceptors (C-Ms and AMs), respectively. Those that additionally respond to noxious thermal stimuli are often collectively termed A-fibre or

C-fibre polymodal nociceptors, though they can be further sub-classified according to their sensitivity to noxious heat and/or cold. In addition to nociceptors, noxious mechanical stimuli inevitably also activate low-threshold mechanoreceptors (LTMRs), which primarily detect various types of tactile stimuli (Fig. 1) (Abraira and Ginty, 2013). Hence, painful stimuli – in particular mechanical stimuli – activate a wide range of functionally diverse sensory afferent subtypes, thereby generating a plethora of sensory information that is simultaneously transmitted to the spinal cord. Accordingly, there is an intense debate about whether different types of pain result from the processing and integration of multiple sensory inputs (i.e. pattern theory) or from neural activity in specific subtypes of sensory afferents that are particularly sensitive to certain types of stimuli (labelled lines theory) (Ma, 2010; Prescott et al., 2014). In the following sections, I will provide an overview of the different types of sensory neurons and their proposed contribution to different forms of pain. Moreover, I will discuss how pain related sensory information is processed in the dorsal horn of the spinal cord with an emphasis on recently delineated neural circuits that mediate pain hypersensitivity in the setting of nerve injury and inflammation.

Peripheral sensory neurons involved in heat-, cold- and mechanical pain

The cellular and molecular basis of cold and heat pain is quite well understood. Mice lacking the menthol-sensitive ion channel TRPM8 are insensitive to innocuous cooling, only partially avoid painfully cold temperatures and show significantly attenuated cold pain associated with inflammation and nerve injury (Bautista et al., 2007; Dhaka et al., 2007). Interestingly selective diphtheria toxin (DTX) mediated ablation of the sensory neurons that express TRPM8 results in an even more pronounced phenotype – i.e. an almost complete loss of cold pain (Knowlton et al., 2013). Similar results were obtained for heat sensitivity. Thus, mice lacking the heat-sensitive ion channel TRPV1 only develop little heat hyperalgesia during inflammation

*Corresponding author: **Stefan G. Lechner**, Institute of Pharmacology, Heidelberg University, Im Neuenheimer Feld 350, 69120 Heidelberg, Germany, E-Mail: stefan.lechner@pharma.uni-heidelberg.de

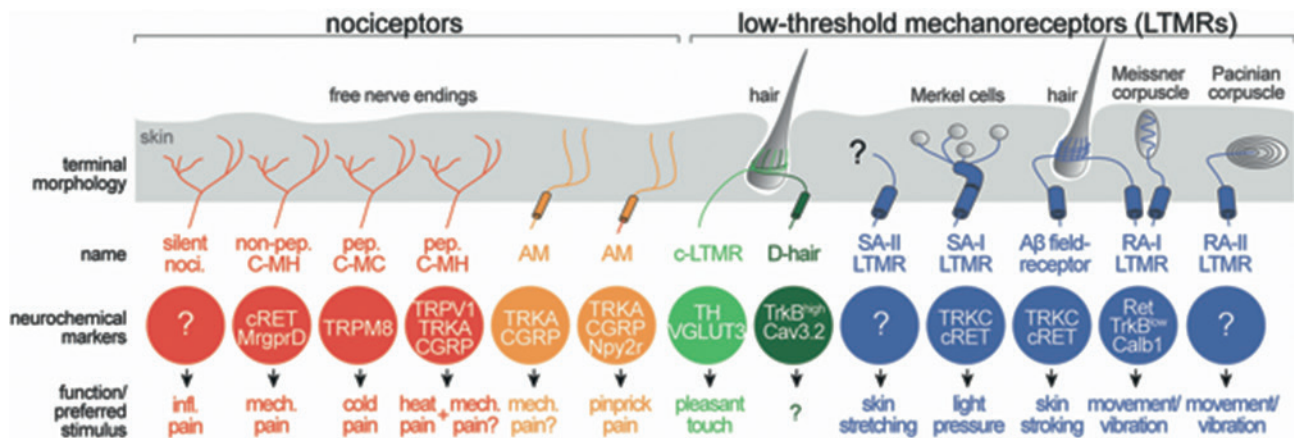


Fig. 1: Primary somatosensory neurons are classified into nociceptors (red and orange), which terminate as free nerve endings in the skin and detect various types of noxious stimuli (indicated at the bottom), and low-threshold mechanoreceptors (LTMRs; green and blue), which innervate specialised structures in the skin, sometimes referred to as end-organs, and detect different tactile stimuli (indicated at the bottom). Abbreviations: non-peptidergic C-fibre mechanoheat nociceptor (non-pep. C-MH), peptidergic C-fibre mechanocold nociceptor (pep. C-MC), peptidergic C-fibre mechanoheat nociceptor (pep. C-MH), A-fibre mechanonociceptors (AM), C-fibre low threshold mechanoreceptor (c-LTMR), A δ -fibre LTMR (D-hair), A β -fibre slowly-adapting type I and type II LTMR (SA-I LTMR and SA-II LTMR), A β -fibre rapidly-adapting type I and type II LTMR (RA-I LTMR and RA-II LTMR).

and only show reduced sensitivity to noxious heat at very high temperatures (Caterina et al., 2000), whereas ablation or silencing of TRPV1-positive neurons using various different techniques resulted in an almost complete loss of heat pain (Brenneis et al., 2013; Cavanaugh et al., 2009; Mishra and Hoon, 2010). Likewise, ablation of nociceptors that express the neuropeptide CGRP and the Nerve Growth Factor (NGF) receptor TRKA, which includes most TRPV1-expressing neurons, also produced a profound loss of heat pain sensitivity (McCoy et al., 2013). Hence, it is now widely accepted that TRPM8-positive neurons and TRPV1-positive neurons are the cellular sensors for cold and heat pain, respectively. However, the above-mentioned studies also clearly demonstrated that TRPM8 and TRPV1 are not the only sensors for noxious cold and heat but that additional yet unknown ion channels must also contribute to thermal nociception.

Unravelling the cellular and molecular basis of mechanical pain has proven much more difficult. Thus, the ion channel that transduces noxious mechanical stimuli is still elusive (Ranade et al., 2014) and only little is known about the contribution of different sensory afferent subtypes to various types of mechanical pain. Some of the above-mentioned studies found no difference in mechanically-evoked pain in mice lacking TRPV1- or TRPM8-expressing fibres (Cavanaugh et al., 2009; Knowlton et al., 2013; McCoy et al., 2013; Mishra and Hoon, 2010). Cavanaugh et al. however showed that ablation of another subset of polymodal C-fibre nociceptors, which are characterized by the expression of the Mas-related G-protein coupled

receptor D (MRGPRD) (Rau et al., 2009), only increases mechanical pain thresholds but not heat pain thresholds. Thus, together these studies quite unexpectedly suggested that only MRGPRD-positive neurons but not TRPV1- or TRPM8-positive neurons are required for mechanical pain, despite all three being sensitive to mechanical stimuli. It should be noted however that in all these studies pain sensitivity was assessed several days after the respective cell populations had been killed, which raises the possibility that the outcomes of these studies were affected by compensatory changes in the pain pathways. Indeed, using a more rapid pharmacological approach to selectively silence TRPV1-positive fibres, Brenneis and colleagues (2013) found that TRPV1-positive neurons in addition to heat pain also contribute to mechanical pain. One possible explanation for this discrepancy is that Brenneis et al. used the pinch test and pinprick stimuli to assess mechanical pain, whereas Cavanaugh et al. (2009), Mishra et al. (2010) and Knowlton et al. (2013) used punctate mechanical stimuli applied with von Frey filaments and McCoy et al. (2013) used a tail clip assays. Interestingly, Brenneis et al. only found differences in pinch-evoked pain but not in pinprick-evoked pain, indicating that different submodalities of mechanical pain may be mediated by different subsets of nociceptors. Hence another possible explanation for the discrepancy of the above-mentioned studies is that MRGPRD-positive nociceptors are more efficiently activated by von Frey filaments while TRPV1-expressing neurons are particularly sensitive to pinch stimuli. The hypothesis that different types of mechanical stimuli are

detected by different subsets of nociceptors is further supported by recent work from my lab. We showed that pinprick stimuli are detected by a subset of nociceptors that are not required for detecting other types of noxious mechanical stimuli. Thus, we found that ablation of A-fibre nociceptors that express the neuropeptide Y receptor type 2 (NPY2R) results in significantly prolonged paw withdrawal latencies in response to pinprick stimuli but does not affect von Frey-evoked behavioural responses and heat pain (Arcourt et al., 2017). However, using optogenetics we further showed that selective activation of NPY2R-positive neurons evokes abnormal pain behaviour and that simultaneous activation of NPY2R-positive nociceptors and LTMRs is required to mimic pinprick-evoked pain behaviour. Thus, our study directly demonstrated that the integration of multiple sensory inputs from functionally distinct afferent subtypes is required to generate a certain submodality of mechanical pain. Accordingly, it is possible that the loss of a single afferent subpopulation may solely change the way a certain stimulus is perceived but may not necessarily change the behavioural response evoked by that stimulus, and hence one should be cautious when interpreting results from cell ablation studies.

Pain processing neural circuits in the dorsal horn of the spinal cord

The spinal cord is more than just a relay station for sensory information. Rather, it is a major site of sensory information processing, where afferent inputs are modulated by local and supraspinally-derived excitatory and inhibitory signals (Braz et al., 2014; Todd, 2010). The importance of the dorsal horn in signal processing is reflected by that fact that the great majority of dorsal horn neurons are local interneurons and only a very small proportion of cells – so-called projection neurons – relay sensory input to supraspinal targets. Projection neurons, 80% of which express the neurokinin 1 receptor (NK1R), are most abundant in lamina I, where they account for about 5% of all neurons. They are absent from lamina II and are scattered throughout lamina III-VI. Retrograde and anterograde tracing studies revealed that NK1R⁺ neurons in lamina I project to multiple supraspinal targets including the periaqueductal grey, the lateral parabrachial area, the caudal ventrolateral medulla and the nucleus of the solitary tract, suggesting that NK1R⁺ neurons are involved in multiple aspects of pain perception (Todd, 2010). Indeed, selective ablation of NK1R⁺ projection neurons reduces thermal hyperalgesia and mechanical allodynia induced

by capsaicin, nerve injury or inflammation (Mantyh et al., 1997). NK1R⁺ projection neurons receive monosynaptic input from putative peptidergic C-fibre nociceptors, which also project to vertical and transient central cells in lamina II. A δ -fibre nociceptors, by contrast, mainly provide input to vertical cells in lamina II (Lu and Perl, 2003, 2005) and non-peptidergic MRGPRD-positive C-fibre nociceptors project to various types of morphologically distinct interneurons in lamina II including vertical cells and central cells but not islet cells (Wang and Zylka, 2009; Yasaka et al., 2014). Patch-clamp recordings from pairs of neurons in spinal cord slices further showed that in addition to projecting to excitatory interneurons, different types of C-fibre nociceptors also activate different subsets of inhibitory interneurons in lamina II (Zheng et al., 2010). Thus, cooling-sensitive C-fibres specifically activate GABAergic central cells in lamina II, which in turn inhibit GABAergic islet cells and most importantly vertical cells in lamina II. Considering that vertical cells receive input from all types of nociceptors, this circuit provides a possible explanation for why cooling has an analgesic effect. While classical neurophysiological studies mainly characterized interneurons by means of morphology and electrophysiological properties, more recent studies have started to unravel the molecular identity of these cell types. Duan and colleagues (2014), for example, have characterized the function of a subset of excitatory interneurons that express Somatostatin (SOM). They show that SOM⁺ neurons include PKC γ -expressing neurons located at the border between lamina II and III as well as vertical cells located in outer lamina II. Consistent with the proposed role of MRGPRD- and A δ -fibre nociceptors, which are connected to projection neurons via vertical cells in lamina II, in mechanical pain (see above), selective ablation of SOM⁺ neurons completely abolished pain behaviour evoked by various types of noxious mechanical stimuli such as von Frey filaments, pinprick stimuli and pinch stimuli. Heat pain, which is mediated by peptidergic C-fibre nociceptors that are directly connected to NK1R neurons, was not altered following ablation of SOM neurons.

In the setting of injury or inflammation pain sensitivity usually increases, such that normally innocuous stimuli evoke pain (allodynia) and painful stimuli evoke exacerbated pain (hyperalgesia). Structural and functional changes in the spinal circuits of the dorsal horn have been proposed to underlie pain hypersensitivity, in particular mechanical allodynia. The Gate Control Theory (GCT) of Pain (Melzack and Wall, 1965) proposed that A β -LTMRs, which signal touch and project to lamina III-IV, are also connected to pain processing neurons in the superficial dorsal horn, but that this connection is normally "gated"

by inhibitory interneurons. The GCT further proposed that in the setting of nerve injury or inflammation the gates are opened, hence allowing $A\beta$ -LTMR input to excite pain-processing neurons, thereby turning gentle touch into pain. Indeed several studies have shown that compression block of $A\beta$ -fibres reduces mechanical allodynia in patients suffering from chronic pain syndromes and that activation of $A\beta$ -fibres triggers action potential firing in neurons in lamina I and II in animal models of neuropathic pain (Sandkühler, 2009).

The polysynaptic excitatory connection that links $A\beta$ -LTMRs with the superficial dorsal horn was originally thought to begin with PKC γ -expressing neurons located at the border between lamina II and III, which receive monosynaptic input from $A\beta$ -fibres (see circuit A in Fig. 2) (Miraucourt et al., 2007). PKC γ -positive neurons were shown to be linked to lamina I projection neurons via transient central cells in inner lamina II and vertical cells in outer lamina II (Lu et al., 2013). The vertical cells in outer lamina II were subsequently shown to receive direct monosynaptic input from almost all types of sensory afferents including $A\beta$ -LTMRs, suggest a prominent role of these neurons in signal integration (Yasaka et al., 2014). Consistent with these findings, Duan and colleagues (2014) showed that SOM $^+$ -neurons at the border between lamina II and III, most of which co-express PKC γ , and SOM $^+$ neurons in outer lamina II, which include many vertical cells, both receive direct input from $A\beta$ -fibres (see circuit A and D in Fig. 2). More recently additional excitatory connections were described. Thus $A\beta$ -fibres were shown to be connected to lamina III neurons that transiently express VGLUT3 and that relay sensory input to PKC γ neurons via a yet not further characterized population of glutamatergic interneurons (circuit B in Fig. 2). Interestingly, these glutamatergic interneurons are also connected to calretinin-expressing cells in inner lamina II, which further relay $A\beta$ -fibre-derived input to the same transient central cells as PKC γ -positive neurons (circuit C in Fig. 2) (Peirs et al., 2015). Hence, a total of four different excitatory connections that link $A\beta$ -fibres to lamina I pain-processing neurons have been described. These pathways are usually, as predicted by the GCT, silenced by inhibitory interneurons. Dynorphin-expressing (DYN $^+$) interneurons in inner lamina II, for example, inhibit PKC γ neurons (circuits A and B) and DYN $^+$ neurons in outer lamina II inhibit SOM $^+$ vertical cells (circuit D). Accordingly, ablation of DYN $^+$ interneurons results in spontaneous development of mechanical allodynia (Duan et al., 2014). In addition PKC γ neurons (circuits A and B) were found to be inhibited by parvalbumin-expressing (PV) neurons (Petitjean et al., 2015) and by DYN-negative glycinergic neurons (Duan et

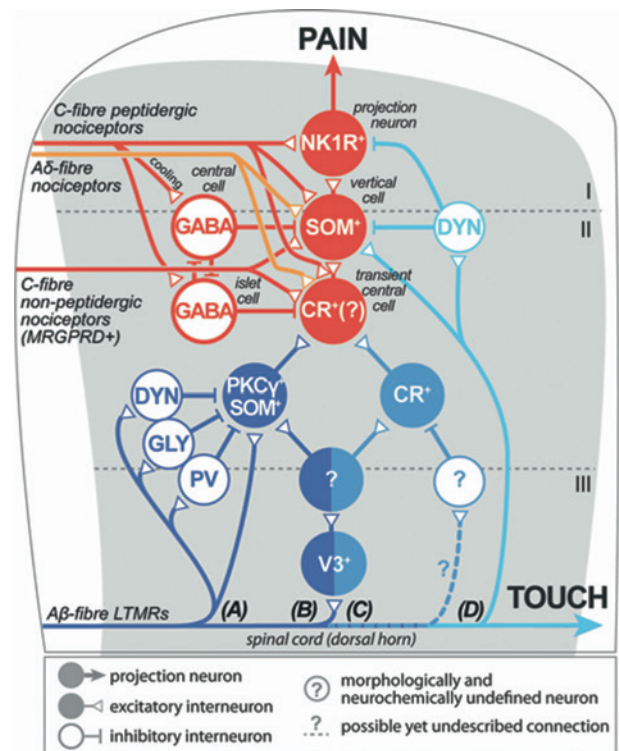


Fig. 2: Schematic illustration of the neural circuits in the dorsal horn of the spinal cord that are involved in pain-processing. The borders between lamina I, II and III are indicated by dashed lines. Cells that are mainly involved in acute pain signalling are depicted in red and cells that link LTMR-derived sensory input to pain-processing neurons in lamina I and II are shown in blue. (A), (B), (C) and (D) mark the four major pathways that connect LTMRs with the superficial dorsal horn. Abbreviations: neurokinin 1 receptor (NK1R), somatostatin (SOM), dynorphin (DYN), calretinin (CR), protein kinase C- γ (PKC γ), glycine (GLY), parvalbumin (PV), vesicular glutamate transporter (V3).

al., 2014; Lu et al., 2013). Finally, calretinin-expressing neurons (circuit C) also appear to be under inhibitory control, but the cellular identity of this inhibitory gate is still unknown (Peirs et al., 2015).

Taken together, a lot of progress towards delineating the spinal circuits that mediate pain has been made in recent years. However, several important open questions remain.

The presence of multiple circuits that link $A\beta$ -LTMR input to lamina I projection neurons, for example, raises the question as to whether each of these circuits is activated by a different subtype of $A\beta$ -LTMRs or whether different circuits are recruited in different pathological pain states. Support for the latter hypothesis was provided by Peirs et al. (2015), who showed that the circuit containing CR-neurons becomes active in the Carrageenan model of inflammatory pain, whereas the PKC γ -neuron contain-

ing circuit is activated in the spared nerve injury model of neuropathic pain. Moreover, most of the above-mentioned interneuron subpopulations are neurochemically and morphologically heterogeneous and partially overlap with one another (Duan et al., 2014; Gutierrez-Mecinas et al., 2016; Peirs et al., 2015), suggesting that pain-processing circuits in the spinal dorsal horn may be even more complex than depicted in Fig. 2. The exact identity of the input and output neurons is also still elusive. Thus, it is unclear which particular subtype of $A\beta$ -LTMRs mediates touch-evoked pain and it is not known whether different types of projection neurons relay pain-signals to higher order brain regions in different pathological states. Last but not least the signalling mechanisms that lead to the unsilencing of the normally inactive dorsal horn circuits in the first place and hence to the chronification of pain are also still unknown. Addressing these open questions and translating these recent discoveries into effective therapies for humans will be one of the central challenges in pain research in the future.

References

- Abraira, V.E., and Ginty, D.D. (2013). The sensory neurons of touch. *Neuron* 79, 618–639.
- Acourt, A., Gorham, L., Dhandapani, R., Prato, V., Taberner, F.J., Wende, H., Gangadharan, V., Birchmeier, C., Heppenstall, P.A., and Lechner, S.G. (2017). Touch Receptor-Derived Sensory Information Alleviates Acute Pain Signaling and Fine-Tunes Nociceptive Reflex Coordination. *Neuron* 93, 179–193.
- Bautista, D., Siemens, J., Glazer, J., Tsuruda, P., Basbaum, A., Stucky, C., Jordt, S., and Julius, D. (2007). The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*.
- Braz, J., Solorzano, C., Wang, X., and Basbaum, A.I. (2014). Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron* 82, 522–536.
- Brenneis, C., Kistner, K., Puopolo, M., Segal, D., Roberson, D., Sisignano, M., Labocha, S., Ferreirós, N., Strominger, A., Cobos, E.J., et al. (2013). Phenotyping the Function of TRPV1-Expressing Sensory Neurons by Targeted Axonal Silencing. *J. Neurosci.* 33, 315–326.
- Caterina, M.J., Leffler, A., Malmberg, A.B., Martin, W.J., Trafton, J., Petersen-Zeitz, K.R., Koltzenburg, M., Basbaum, A.I., and Julius, D. (2000). Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288, 306–313.
- Cavanaugh, D.J., Lee, H., Lo, L., Shields, S.D., Zylka, M.J., Basbaum, A.I., and Anderson, D.J. (2009). Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral responses to noxious thermal and mechanical stimuli. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 9075–9080.
- Dhaka, A., Murray, A., Mathur, J., Earley, T., Petrus, M., and Patapoutian, A. (2007). TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron* 54, 371–378.
- Duan, B., Cheng, L., Bourane, S., Britz, O., Padilla, C., Garcia-Campmany, L., Krashes, M., Knowlton, W., Velasquez, T., Ren, X., et al. (2014). Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain. *Cell* 159, 1417–1432.
- Dubin, A. E., and Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J. Clin. Invest.* 120, 3760–3772.
- Gutierrez-Mecinas, M., Furuta, T., Watanabe, M., and Todd, A.J. (2016). A quantitative study of neurochemically defined excitatory interneuron populations in laminae I-III of the mouse spinal cord. *Mol. Pain* 12.
- Knowlton, W.M., Palkar, R., Lippoldt, E.K., McCoy, D.D., Baluch, F., Chen, J., and McKemy, D.D. (2013). A Sensory-Labeled Line for Cold: TRPM8-Expressing Sensory Neurons Define the Cellular Basis for Cold, Cold Pain, and Cooling-Mediated Analgesia. *J. Neurosci.* 33, 2837–2848.
- Lewin, G., and Moshourab, R. (2004). Mechanosensation and pain. *J. Neurobiol.* 61, 30–44.
- Lu, Y., and Perl, E.R. (2003). A Specific Inhibitory Pathway between Substantia Gelatinosa Neurons Receiving Direct C-Fiber Input. *J. Neurosci.* 23, 8752–8758.
- Lu, Y., and Perl, E.R. (2005). Modular Organization of Excitatory Circuits between Neurons of the Spinal Superficial Dorsal Horn (Laminae I and II). *J. Neurosci.* 25, 3900–3907.
- Lu, Y., Dong, H., Gao, Y., Gong, Y., Ren, Y., Gu, N., Zhou, S., Xia, N., Sun, Y.-Y., Ji, R.-R., et al. (2013). A feed-forward spinal cord glycinergic neural circuit gates mechanical allodynia. *J. Clin. Invest.* 123, 4050–4062.
- Ma, Q. (2010). Labeled lines meet and talk: population coding of somatic sensations. *J. Clin. Invest.* 120, 3773–3778.
- Mantyh, P.W., Rogers, S.D., Honore, P., Allen, B.J., Ghilardi, J.R., Li, J., Daughters, R.S., Lappi, D.A., Wiley, R.G., and Simone, D.A. (1997). Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science* 278, 275–279.
- McCoy, E.S., Taylor-Blake, B., Street, S.E., Pribisko, A.L., Zheng, J., and Zylka, M.J. (2013). Peptidergic CGRP α Primary Sensory Neurons Encode Heat and Itch and Tonicly Suppress Sensitivity to Cold. *Neuron* 78, 138–151.
- Melzack, R., and Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150, 971–979.
- Miracourt, L.S., Dallel, R., and Voisin, D.L. (2007). Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKC γ interneurons. *PLoS ONE* 2, e1116.
- Mishra, S.K., and Hoon, M.A. (2010). Ablation of TrpV1-neurons reveals their selective role in thermal pain sensation. *Mol. Cell. Neurosci.* 43, 157.
- Peirs, C., Williams, S.-P.G., Zhao, X., Walsh, C.E., Gedeon, J.Y., Cagle, N.E., Goldring, A.C., Hioki, H., Liu, Z., Marell, P.S., et al. (2015). Dorsal Horn Circuits for Persistent Mechanical Pain. *Neuron* 87, 797–812.
- Petitjean, H., Pawlowski, S.A., Fraine, S.L., Sharif, B., Hamad, D., Fatima, T., Berg, J., Brown, C.M., Jan, L.-Y., Ribeiro-da-Silva, A., et al. (2015). Dorsal Horn Parvalbumin Neurons Are Gate-Keepers of Touch-Evoked Pain after Nerve Injury. *Cell Rep.* 13, 1246–1257.
- Prescott, S.A., Ma, Q., and De Koninck, Y. (2014). Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat. Neurosci.* 17, 183–191.
- Ranade, S.S., Woo, S.-H., Dubin, A. E., Moshourab, R.A., Wetzel, C., Petrus, M., Mathur, J., Bégay, V., Coste, B., Mainquist, J., et al.

- (2014). Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 516, 121–125.
- Rau, K.K., McIlwrath, S.L., Wang, H., Lawson, J.J., Jankowski, M.P., Zylka, M.J., Anderson, D.J., and Koerber, H.R. (2009). Mrgprd Enhances Excitability in Specific Populations of Cutaneous Murine Polymodal Nociceptors. *J. Neurosci.* 29, 8612–8619.
- Sandkühler, J. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol. Rev.* 89, 707–758.
- Todd, A.J. (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 823–836.
- Wang, H., and Zylka, M.J. (2009). Mrgprd-Expressing Polymodal Nociceptive Neurons Innervate Most Known Classes of Substantia Gelatinosa Neurons. *J. Neurosci.* 29, 13202–13209.
- Yasaka, T., Tiong, S.Y., Polgár, E., Watanabe, M., Kumamoto, E., Riddell, J.S., and Todd, A.J. (2014). A putative relay circuit providing low-threshold mechanoreceptive input to lamina I projection neurons via vertical cells in lamina II of the rat dorsal horn. *Mol. Pain* 10, 3.
- Zheng, J., Lu, Y., and Perl, E.R. (2010). Inhibitory neurones of the spinal substantia gelatinosa mediate interaction of signals from primary afferents. *J. Physiol.* 588, 2065–2075.

Article note: German version available under <https://doi.org/10.1515/nf-2017-0020>

Bionotes



Stefan G. Lechner

Institute of Pharmacology, Heidelberg University, Im Neuenheimer Feld 350, 69120 Heidelberg, Germany
E-Mail: stefan.lechner@pharma.uni-heidelberg.de

Stefan Lechner studied Biochemistry at the Technical University Vienna. After completion of his PhD at the Institute of Pharmacology at Vienna Medical University he joined the laboratory of Prof. Gary R. Lewin at the Max-Delbrueck-Center for Molecular Medicine in Berlin as a postdoctoral fellow. In 2013 he received the Heisenberg fellowship from the German Research Foundation and since then is working as an independent research group leader at the Institute of Pharmacology at Heidelberg University.

Übersichtsartikel

Rohini Kuner*

Das plastische Rückenmark: funktionelle und strukturelle Plastizität bei der Chronifizierung von Schmerzen

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0016>

Zusammenfassung: Chronischer Schmerz stellt eine große Herausforderung für die Medizin und die Grundlagenforschung dar. Periphere und zentrale nozizeptive Netzwerke zeigen eine erhebliche Plastizität bei pathologischen Krankheitsbildern. Krankheitsbedingte Plastizität kann sowohl auf struktureller als auch auf funktioneller Ebene stattfinden. Diese Veränderungen betreffen individuelle Moleküle, Synapsen, zelluläre Funktion und die Netzwerkaktivität. Die funktionelle Plastizität an der ersten Synapse der Schmerzbahn im spinalen Hinterhorn ist gut belegt. Aktuelle Studien haben auch den Mechanismus, der dem strukturellen Umbau spinaler synaptischer Dorne zugrunde liegt, aufgedeckt. Dieser Übersichtsartikel konzentriert sich auf Plastizitätsphänomene im Rückenmark in Modellen des chronischen Schmerzes und diskutiert deren molekulare Determinanten, funktionale Relevanz und potenziellen Beitrag zu existierenden wie auch neuartigen therapeutischen Konzepten.

Schlüsselwörter: Nozizeption; glutamaterge Signalbahn; synaptische Potenzierung; Dornumbau; Genregulierung

Einleitung

Die Schutzfunktion des akuten Schmerzes geht verloren, wenn der Schmerz chronisch wird und noch lange nach Heilung der Verletzung andauert. Als mechanistische Grundlage wurde die Plastizität neuraler Schmerzvermittelnder Substrate vorgeschlagen, d. h. Schmerzbahnen können nutzungsabhängig verändert werden oder sind

durch modulatorische Einflüsse modifizierbar. In der Tat können somatosensorische nozizeptive Bahnen dynamische Veränderungen über mehrere Zeitebenen (akut bis chronisch) sowie mehrere Ebenen der Komplexität (von molekularer, synaptischer, zellulärer bis hin zu Netzwerkebenen) durchlaufen (Basbaum et al., 2009; Kuner, 2010; Prescott et al., 2014). Darüber hinaus wird noch eine enorme Komplexität und dynamische Breite über die strukturelle Reorganisation ermöglicht, die komplementär und potenziell ursächlich mit der funktionellen Plastizität verbunden ist (Kuner and Flor, 2016).

Funktionelle Plastizität spinaler Synapsen

Eine große Herausforderung für das Verständnis chronischer Schmerzen besteht darin, periphere, spinale und Hirnnetzwerke zu erforschen, die Schmerzkausalität und -spezifität vermitteln (Basbaum et al., 2009; Prescott et al., 2014). Ein Hauptmerkmal vieler pathologischer Formen des chronischen Schmerzes ist die Zunahme der Erregbarkeit im spinalen Hinterhorn, die zu einem Zustand der Hypersensibilität führt (Kuner, 2010; Sandkühler, 2009). Hier dient Glutamat als primärer nozizeptiver Neurotransmitter an der Synapse zwischen den primären Afferenzen und den Rückenmarksneuronen (Abb. 1). Aufgrund ihrer hohen Kalzium-Permeabilität und dem unter physiologischen Bedingungen vorhandenen Magnesium-Block sind glutamaterge NMDA-Rezeptoren (NMDAR) Schlüsselmediatoren des pathologischen Schmerzes. Während NMDAR bei Aktivierung immer einen Kalzium-Einstrom ermöglichen, stellen AMPA-Typ glutamaterge Rezeptoren (AMPA) einen regulierbaren Schalter dar, der den durch Glutamat hervorgerufenen Einstrom von Kalzium in Neuronen kontrolliert. Dies wird durch eine Regulierung der Expression und der Inklusion der Untereinheit GluA2 (GluR-B oder GluR2) ermöglicht. GluA2 vermittelt eine niedrige Kalzium-Permeabilität von AMPAR-Kanälen, da

*Korrespondenzautor: Rohini Kuner, Pharmakologisches Institut, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg, Tel: +49 6221 548289 / 548247, Fax: +49 6221 548549, E-Mail: rohini.kuner@pharma.uni-heidelberg.de

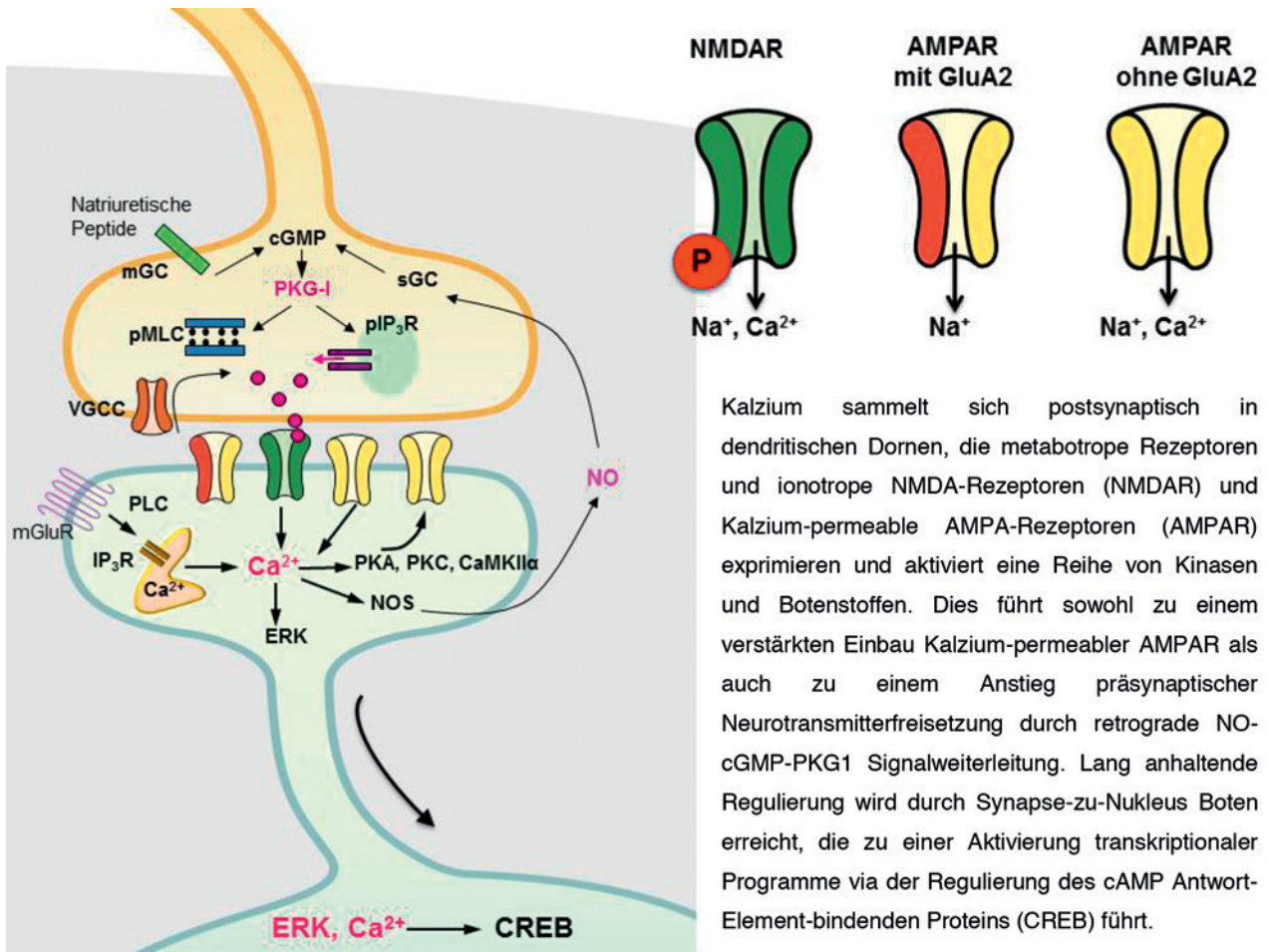


Abb. 1: Glutamaterge Mechanismen spinaler Plastizität an Synapsen zwischen peripheren Nozizeptoren und spinalen Hinterhornneuronen.

sie via RNA-Editierung des Q/R-Orts einen Arginin-Rest (R) in ihrem porenbildenden M2-Segment trägt (Abb. 1) (Seeburg et al., 2001). Obwohl Kalzium-permeable AMPAR in der Natur nur selten vorkommen, konnten wir beobachten, dass das spinale Hinterhorn eine hohe Dichte dieser Kalzium-permeablen AMPAR insbesondere in den Laminae 1 und 2 aufweist. Hier enden die primären Afferenzen mit nozizeptiven und thermorezeptiven Funktionen und bilden Synapsen mit spinalen Projektionsneuronen und Interneuronen (Hartmann et al., 2004). Dies wird ermöglicht durch die äußerst dichte Expression der GluA1-Untereinheit (GluR-A oder GluR1-Untereinheit) in Laminae 1 und 2 des spinalen Hinterhorns. Unsere Ergebnisse zeigten einen Verlust der nozizeptiven Plastizität und einen deutlichen Rückgang der akuten inflammatorischen Hyperalgesie bei Mäusen, denen die GluA1-Untereinheit fehlte (Hartmann et al., 2004). Demgegenüber wiesen Mäuse, denen die GluA2 – Untereinheit, die die Kalzium-Permeabilität des AMPAR reduziert, sowie die Stromgleichrichtung und mikroskopische Kanalleitfähigkeit modifiziert, fehlte, eine

verstärkte nozizeptive Plastizität und inflammatorische Hyperalgesie auf (Hartmann et al., 2004). Dies deutet darauf hin, dass spinale AMPAR entscheidend an aktivitätsabhängigen Veränderungen der synaptischen Verarbeitung nozizeptiver Reize beteiligt sind. Bemerkenswert ist zudem, dass Kalzium-Transienten unter pathologischen Schmerzzuständen wie peripherer Entzündung verstärkt werden und sich räumlich über somatotopische Grenzen hinweg ausbreiten. Dieses Phänomen ist ebenfalls abhängig von Kalzium-permeablen AMPAR (Luo et al., 2008; Sandkühler, 2009). Intensive nozizeptive Aktivität induziert die Phosphorylierung von NMDAR in spinalen Hinterhornneuronen und führt damit zur Aktivierung mehrerer nachgeschalteter plastizitätsrelevanter Kinasen wie ERK und CamKII (Luo et al., 2014), während mGluR-Aktivierung in PLC- und PKC-vermittelter Signalweiterleitung resultiert (Abb. 1; Luo et al., 2014)). Insgesamt haben diese Kinasen einen erhöhten Einbau von AMPA Rezeptor-Untereinheiten in die postsynaptische Membran zur Folge (Abb. 1). Dies führt zu einer erhöhten Erregbarkeit spinaler

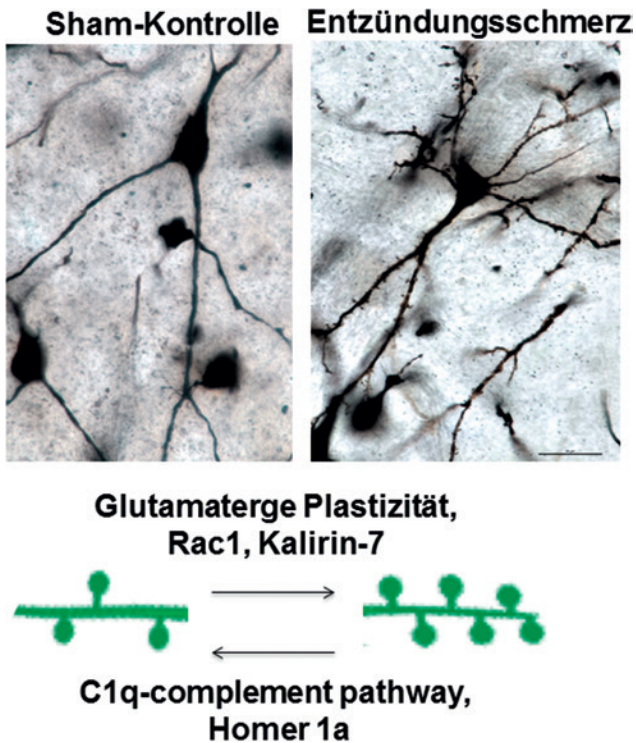


Abb. 2: Nozizeptive Aktivität führt zu strukturellem Umbau synaptischer Dornen in spinalen Hinterhornneuronen. Beispiele von spinalen Hinterhornneuronen bei Mäusen mit Entzündungsschmerz und Kontrollmäusen. Nozizeptive Aktivität induziert einen Anstieg der Dornendichte in spinalen Neuronen, der durch synaptische Glutamatrezeptoren und die Aktivierung von Kalirin und Rac1 vermittelt wird. Endogene Abwehrmechanismen zum Schutz vor Dornenumbau schließen die Aktivierung des Komplementweges über C1q und auch die Hochregulierung von Homer1a ein, die zu einer Abnahme existierender synaptischer Kontakte führt und somit eine Verringerung der nozizeptiven Hypersensibilität verursacht.

Neurone und einem erhöhten Kalziueinstrom und Kalziumfreisetzung in der Synapse.

Dieses Szenario erinnert an die Langzeitpotenzierung an Synapsen im Hippocampus. In der Tat wurde die Langzeitpotenzierung auch an Nozizeptorsynapsen beobachtet, insbesondere an Neuronen des Schmerzweges, die ins Gehirn projizieren (Luo et al., 2012; Sandkühler, 2009). Werden C-Faser-Nozizeptoren mit einer Frequenz von 2 Hz gereizt, was sowohl in chronischen Schmerzzuständen als auch bei akuter Verletzung plausibel erscheint, kann dies zu einer erhöhten postsynaptischen Antwort in spinalen Projektionsneuronen führen. Darüber hinaus haben frühere Studien gezeigt, dass niederfrequente asynchrone Nozizeptoraktivität auch eine Langzeitpotenzierung an diesen Synapsen auslösen kann (Sandkühler, 2009). Stickoxidsynthasen, die postsynaptisch durch Kalzium aktiviert werden und auch in aktivierten Gliazellen

exprimiert werden können, können Stickstoffmonoxid (NO) als retrograden Botenstoff generieren. Unser Labor konnte zeigen, dass NO lösliche Guanylylcyclase aktiviert, die zur cGMP-Produktion in den präsynaptischen Nozizeptorenden an spinalen Synapsen führt (Luo et al., 2012); Abb. 1). Darüber hinaus haben wir gezeigt, dass die durch cGMP rekrutierte Proteinkinase G1 eine wichtige Rolle bei der Induktion der Langzeitpotenzierung spielt, indem sie die Wahrscheinlichkeit der Neurotransmitterfreisetzung an Synapsen zwischen C-Fasern und Lamina 1 PAG-Projektionsneuronen erhöht (Luo et al., 2012). In Entzündungsschmerzmodellen führte die präsynapsenspezifische Deletion von PKG1 in Nozizeptorendungen zu einer deutlichen Abschwächung der nozizeptiven Hypersensibilität bei gleichzeitiger Aufhebung der synaptischen Langzeitpotenzierung. Eine lange Reihe molekularer und biochemischer Experimente haben gezeigt, dass diese PKG1-Funktionen durch Phosphorylierung von wichtigen präsynaptischen Substraten vermittelt werden. Diese beinhalten den IP₃ Rezeptor auf intrazellulären Kalziumvorräten sowie Myosin-Leichtketten-Untereinheiten (Luo et al., 2012), die bei der Rekrutierung von synaptischen Vesikeln eine funktionelle Rolle spielen und somit die Neurotransmitterfreisetzung erhöhen.

Eine strukturelle Grundlagfunktioneller Plastizität

An spinalen Synapsen zwischen Projektionsneuronen und Nozizeptoren können demnach sowohl prä- als auch postsynaptische Mechanismen synaptischer Potenzierung zu lang anhaltenden Veränderungen der synaptischen Stärke beitragen. Strukturell möglich ist dies durch eine Zunahme sowohl der Größe als auch der Dichte postsynaptischer Dornen auf spinalen Neuronen nach persistierender nozizeptiver Aktivität, die in beiden Fällen mit einem erhöhten Einbau postsynaptischer AMPA-Rezeptoren einhergeht. Wir und andere haben nun Hinweise für eine erhöhte Dornendichte auf spinalen Neuronen nach intensiven nozizeptiven Reizen gefunden (Tan et al., 2012). In Entzündungsschmerzmodellen wie auch in verschiedenen Modellen neuropathischer Schmerzen konnte z. B. gezeigt werden, dass Neurone der Lamina 2 einen erhöhten Dornenumbau aufweisen, der zu einer Erhöhung der Anzahl synaptischer Kontakte führt (Abb. 2; (Simonetti et al., 2013)).

Mechanistisch stehen die dendritische Dornenstabilität sowie der Dornenumbau in einem engen Zusammenhang mit der Aktivität von Molekülen namens RhoGTPa-

sen, zu denen sowohl die RhoGTPase RhoA als auch Rac1 zählen (Tolias et al., 2011). Während RhoA dazu dient, die dendritische Dornenstabilität via Actomyosin-Kopplung, die der Rho-abhängigen Kinase (Rock) nachgeschaltet ist, zu unterbrechen, führt Rac1 zur Phosphorylierung von Cofilin und unterstützt so die dendritische Dornenstabilität. In den letzten Jahren haben pharmakologische Studien Zusammenhänge zwischen Rac und der Erhaltung dendritischer Dornenstabilität im spinalen Hinterhorn bei chronischen Schmerzzuständen gefunden (Tan et al., 2012). Da pharmakologische Substanzen aber eine Vielzahl verschiedener Zellen im Rückenmark beeinflussen können, haben wir spezifische, viral vermittelte Manipulationen in erregenden Neuronen des spinalen Hinterhorns verwendet. Unsere Untersuchungen zeigten, dass ein Knockdown von Rac1 zu einer Abnahme der Dornendichte auf Neuronen im oberflächlichen Rückenmark führt und gleichzeitig das Ausmaß von Entzündungsschmerzen *in vivo* reduziert (Lu et al., 2015). Demgegenüber führte eine Überexpression von Rac1, die vermutlich zu einer erhöhten konstitutiven Aktivierung von Rac1 führt, zu einer Erhöhung der Dornendichte und rief so eine Hypersensibilität bei Mäusen schon im Grundzustand hervor (Lu et al., 2015), d. h. in Abwesenheit nozizeptiver Reize wie Entzündung oder Neuropathie. Diese Daten weisen auf eine enge Verbindung zwischen strukturellen, durch Rac1 hervorgerufene Änderungen und funktionelle Plastizität hin.

Es ist allgemein bekannt, dass glutamaterge Rezeptoren über eine Vielzahl von Anker- und interagierenden Proteinen in den Synapsen verankert sind. Diese Proteine können sowohl die Signaltransduktion als auch die Rezeptorlokalisierung beeinflussen. In der Tat wurden viele solcher Protein-Protein-Interaktionen als funktionell aktiv und wichtig für die nozizeptive Hypersensibilität an spinalen nozizeptiven Synapsen beschrieben (Kuner, 2010). Eine Komponente synaptischer Dornen, die noch nicht genügend Aufmerksamkeit erhalten hat, ist Aktin selbst. Die dynamische Umorganisation von Aktin ist in der Tat Voraussetzung für jede Art struktureller synaptischer Plastizität. Sowohl RhoA als auch Rac1 sind an dem Umbau des dendritischen Dornes durch aktive Neugestaltung des synaptischen Aktins beteiligt (Tolias et al., 2011). Dies führt zu der Frage, wie die oben beschriebenen glutamatergen Plastizitätsmechanismen eine Aktinneuordnung zum Umbau spinaler Synapsen herbeiführen. Die molekulare Verbindung stellen die Proteine der Familie der ‚Guanine exchange nucleotide factors‘ (GEFs) dar. Diese werden von aktivierten Faktoren als Antwort auf extrazelluläre Signale rekrutiert und aktivieren Rac durch Austausch von GDP zu GTP. Daher haben wir die molekulare Verbindung zwischen erregenden Rezeptoren und ihre Signalwege zur

Rac-Aktivierung an spinalen nozizeptiven Neuronen untersucht. Als Voraussetzung nahmen wir an, dass ideale Proteinkandidaten Domänen tragen müssen, die zum einen eine physische Interaktionen zwischen glutamatergen Rezeptoren oder deren Signaleffektoren ermöglichen und zum anderen auch Domänen tragen, die zur Rac-Aktivierung via GEF-Aktivität führen. Eine detaillierte Literaturrecherche ergab, dass die Kalirin-Familie der synaptischen Proteine als vielversprechende Brücke zwischen glutamatergen Rezeptoren und RhoA- und Rac-Modulation in Neuronen dienen könnte (Rabiner et al., 2005). Das *kalirin* Gen führt zur Expression einer Reihe von Splicevarianten, welche sowohl GEF-Domänen für Rac- oder RhoA-Aktivierung tragen, als auch andere Arten von Domänen wie z. B. Serin-Threoninkinase-Aktivität (Rabiner et al., 2005). Eine wichtige Splicevariante des *kalirin* Gens, Kal-7, gibt die einzigartige zusätzliche Perspektive einer Interaktion mit dem NMDA Rezeptor-PSD95-Komplex durch sein PDZ-bindendes Motiv (Rabiner et al., 2005). Unsere Expressionsanalysen zeigen, dass die Kal-7-Isoform zusätzlich zu ihrer markanten und begrenzten Expression im Kortex und Hippocampus auch im spinalen Hinterhorn exprimiert ist. Mithilfe viral vermittelten Gentransfers zur unilateralen Expression der Cre-Rekombinase in spinalen Hinterhornneuronen erhielten wir einen spezifischen Knockout der Kal-7-Splicevariante des *kalirin* Gens in erregenden Neuronen des spinalen Hinterhorns (Lu et al., 2015). Diese Mäuse zeigten keine kompensatorische Änderung der Expression anderer *kalirin* Splicevarianten, wie z. B. Kal-9 und Kal-12. Das Kal-7-Protein faszinierte uns besonders, da gezeigt werden konnte, dass es den synaptischen Einschub von AMPA-Rezeptoruntereinheiten reguliert (Rabiner et al., 2005) und so alle Kriterien zur Verbindung funktionaler und struktureller Änderungen an spinalen Synapsen erfüllt. Wir beobachteten, dass ein Mangel an Kal-7 in exzitatorischen Rückenmarksneuronen die aktivitätsabhängige Entwicklung von neuen Dornen *in vitro* und *in vivo* unterdrückt. In spinalen Neuronen, denen Kal-7 fehlte, beobachteten wir eine Verringerung der Anzahl von Dornen, die sich nach genaueren morphologischen Analysen als spezifische Reduktion der Anzahl neuer, unreifer Dornen herausstellte (Lu et al., 2015). Demgegenüber blieben die hoch entwickelten, reifen Dornen („Mushroom spines“) in ihrer Dichte unverändert. Die gleichen Beobachtungen wurden *in vivo* mithilfe von Golgi-Färbungen bei Mäusen mit peripherer Entzündung der Pfoten gemacht. Ein solcher, durch Nozizeption induzierter Dornenumbau fehlte daher komplett bei Mäusen, denen das Kal-7-Protein in erregenden spinalen Neuronen fehlte (Lu et al., 2015). In ihrem Verhalten zeigten diese Mäuse sowohl eine verringerte Dauer nozifensiver Antworten in Phase 2 des Formal-

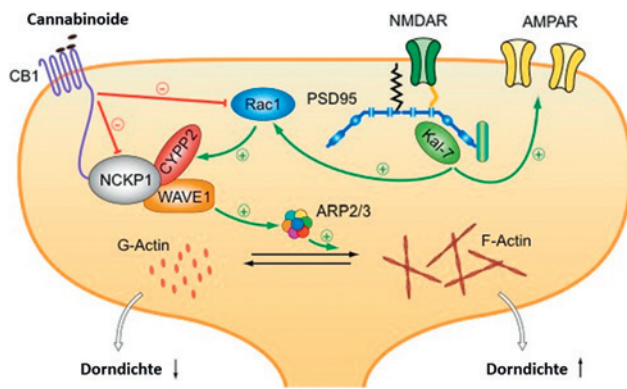


Abb. 3: Die strukturelle synaptische Reorganisation in spinalen Hinterhornneuronen trägt zur analgetischen Wirkung von spinal verabreichten Cannabinoiden bei. Der nozizeptive, aktivitätsinduzierte Anstieg der synaptischen Dichte erfordert eine Kal7-Rac1-Signalweiterleitung, die zur Rekrutierung des WAVE1-Komplexes führt und somit eine F-Aktinanreicherung ermöglicht. Die Aktivierung von CB1-Rezeptoren durch Cannabinoide vermindert die Rac1-WAVE1-Aktivität über direkte Protein-Protein-Interaktionen. Dies führt zu einer Auflösung von Aktin und somit zu einer Verminderung der Dornendichte bei Mäusen, parallel zur analgetischen Wirkungen bei Entzündungsschmerz.

intests (ein Indikator für ein Fehlen von Kurzzeitplastizität in spinalen Hinterhornneuronen) als auch eine reduzierte Entwicklung entzündlicher Hypersensibilität (Lu et al., 2015). Der Kreis schloss sich, als wir in elektrophysiologischen Versuchen beobachteten, dass die Zugabe eines Peptids, das die Interaktionen zwischen Kal-7 und dem NMDA-Rezeptor-PSD95-Komplex (Abb. 3) in Lamina 1 PAG-Projektionsneuronen unterbricht, zu einem totalen Fehlen der synaptischen Potenzierung nach anhaltender Aktivierung von C-Fasern führte (Lu et al., 2015). Nach Zugabe eines Kontrollpeptids löste die C-Faser-Stimulation jedoch eine synaptische Potenzierung aus. Das heißt zusammenfassend, dass ein spezifischer Knockout von Kal-7 in exzitatorischen Neuronen des spinalen Hinterhorns zu einer Verringerung der entzündlichen Hypersensibilität, einer Abnahme des Dornenumbaus sowie einer gleichzeitigen Aufhebung der durch Nozizeption aktivierten synaptischen Potenzierung führte. Diese Ergebnisse deuten somit auf eine enge Verbindung zwischen struktureller und funktioneller Plastizität an spinalen Synapsen hin und legen eine Schlüsselrolle für Kal-7 bei der Koordinierung dieser strukturellen und funktionellen Änderungen nahe.

Strukturelle Langzeitmodulierung spinaler Synapsen

Eine Schlüsselfrage, die sich hier stellt, ist, ob diese akuten synaptischen Veränderungen die sehr lang andauernde Eigenschaft chronischer Schmerzen erklären können. In diesem Zusammenhang bin ich überzeugt, dass genomisches Programmieren ein wichtiger Aspekt von Schmerzchronizität ist. Neuartige „Omics“-Technologien konnten zeigen, dass chronische Schmerzzustände mit sehr starken transkriptionalen und epigenetischen Veränderungen in spinalen Hinterhornneuronen zusammenhängen. Allerdings sind diese Mechanismen nicht völlig unabhängig von synaptischer Aktivität, sondern stellen vielmehr eine Konsequenz synaptischer Veränderungen dar. So haben wir und andere gezeigt, dass eine Reihe von Synapse-to-Nucleus-Botenstoffen Veränderungen der synaptischen Aktivität an genomische Kodierprogramme im Zellkern spinaler Neurone übermitteln. Hier spielen Kinasen wie z. B. die extrazelluläre Rezeptor-regulierte Kinase (ERK) und zweite Botenstoffe wie z. B. cAMP eine wichtige Rolle (Kuner, 2010; Simonetti et al., 2013). Ein wichtiger Synapse-to-Nucleus-Botenstoff, der aus unseren neueren Arbeiten hervorging, ist Kalzium. In der Tat kann Kalzium, nach einem starken Glutamat-induzierten Anstieg der synaptischen Konzentration, entlang der Dendriten zum Zellkern spinaler Neurone gelangen, durch die Poren des Nukleus diffundieren und das mit cAMP interagierende CREB-Protein aktivieren. In einer neuen Studie konnten wir zeigen, dass eine starke Aktivierung von C- und A δ -Nozizeptoren die Kalziumsignalweiterleitung im Nucleus aktiviert und so ein einzigartiges genomisches Programm in spinalen Neuronen auslöst (Simonetti et al., 2013). Dies beinhaltet die Hochregulierung einer Vielzahl bekannter schmerzassoziierter Gene, wie zum Beispiel Cyclooxygenasen und damit die Prostaglandin-Signalweiterleitung, diverse synaptische Moleküle wie zum Beispiel AMPAR-bindendes Protein GRIP, diverse Proteasen, GABA-Rezeptoren, Chemokine und viele andere Targets, die in die zentrale Sensibilisierung und synaptische Potenzierung verwickelt sind (Simonetti et al., 2013). Der besondere Vorteil einer solchen Herangehensweise liegt darin, dass damit die Beteiligung bis dato unbekannter Moleküle entdeckt werden kann. Dies beinhaltet mehrere Komponenten des sogenannten Komplementweges. Unter diesen Komponenten untersuchten wir C1q, den Initiator des Komplementweges, von dem seit Kurzem angenommen wird, dass er zu synaptischer Degeneration führt (Simonetti et al., 2013). Unsere Daten deuten darauf hin, dass nach anhaltender Aktivierung von Nozizeptoren, die

nukleare Kalziumweiterleitung in spinalen Neuronen die C1q-Expression unterdrückt und somit den synaptischen Umbau ermöglicht. Dies spielt beim Übergang von akuter zu subakuter oder chronischer nozizeptiver Hypersensibilität eine wichtige Rolle ((Simonetti et al., 2013); Abb. 2). Ein ähnliches genetisches Programm, das zum synaptischen Abbau im Rückenmark führt, basiert auf der durch nozizeptive Aktivität induzierten Expression von Homer 1a in spinalen Neuronen, die zur Begrenzung von Entzündungsschmerzen führt (Tappe et al., 2006).

Diese Ergebnisse zeigen erneut, dass strukturelle und funktionelle Plastizität Hand in Hand bei der Pathophysiologie des chronischen Schmerzes gehen. Des Weiteren legen sie nahe, dass genomische Regulierung nicht nur die Funktion, sondern auch die Struktur der Synapsen auf lange Zeit verändern kann.

Spielt die dendritische Dornenplastizität in spinalen Neuronen auch eine Rolle für die Schmerztherapie?

Wir untersuchten diese Frage im Zusammenhang mit der analgetischen Wirkung spinal applizierter Cannabinoide. Mittels Proteomics isolierten wir den Signalkomplex des wichtigsten neuronalen Cannabinoidrezeptors, Cannabinoid Rezeptor-1 (CB1) (Njoo et al., 2015). Überraschender Weise gehörten dazu mehrere Schlüsselakteure des sogenannten WAVE1-Komplexes, einem Hauptregulator der Aktgruppe (Abb. 3). Die Aktivierung des WAVE1-Komplexes verursacht bekanntlich einen Aufbau des G-Aktins zu filamentärem Aktin (F-Aktin) durch den ARP2/3-Komplex und führt somit zu einer erhöhten dendritischen Stabilität (Takenawa and Suetsugu, 2007). Rac1 ist ein Hauptaktivator des WAVE1-Komplexes und wir konnten beobachten, dass CB1 physisch sowohl mit dem Rac1- als auch mit dem WAVE1-Komplex interagiert. Mittels einer Reihe biochemischer und enzymatischer Aktivitätsassays beobachteten wir darüber hinaus, dass Cannabinoid-induzierte CB1-Aktivierung zu einer Hemmung von Rac1 führt und anschließend in einer Herabregulierung der WAVE1-Aktivität in spinalen Neuronen resultiert (Njoo et al., 2015). Im Gegensatz dazu lösten inverse Agonisten am CB1-Rezeptor eine Erhöhung basaler Rac1-Aktivität sowie WAVE1-Aktivität aus. Beide Effekte gingen in Neuronen von CB1-Knockout-Mäusen verloren. Dies deutet auf einen spezifischen Effekt hin. In Assays, in denen die Lebensdauer von filamentärem fluoreszierendem Aktin in dendritischen Dornen auf reifen spinalen Neuronen in

Photobleaching-Experimenten gemessen wurde, beobachteten wir, dass CB1-Aktivierung den Aktinumsatz und -aufbau in synaptischen Dornen hemmt (Njoo et al., 2015). Folglich kam es bei der Therapie mit Cannabinoiden zu einer Linderung entzündungsbedingter Schmerzen bei Mäusen und parallel dazu zu einer Abnahme der synaptischen Dichte im spinalen Hinterhorn (Njoo et al., 2015). Mittels pharmakologischer und genetischer Manipulation konnten wir darüber hinaus zeigen, dass sowohl strukturelle als auch funktionelle, von Cannabinoiden induzierte Effekte auf spinalen Neuronen vom WAVE1-Komplex abhängen (Njoo et al., 2015). Diese Daten deuten darauf hin, dass eine spinale Cannabinoidtherapie der schmerzinduzierten strukturellen Reorganisation von Synapsen entgegenwirken kann.

Besonders bemerkenswert ist, dass auch neue Daten bei etablierten Therapeutika wie Gabapentin die Beziehung zwischen Suppression der Dornendynamik und Analgesie unterstützen (Matsumura et al., 2015).

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigen die o.g. Studien, dass die strukturelle Plastizität dendritischer Dornen auf Hinterhornneuronen mit synaptischer wie auch Verhaltenshypersensibilisierung auf nozizeptive und nicht-nozizeptive Stimuli Hand in Hand gehen. Glutamaterge Transmission kann eine Rac1-Aktivierung über Kal-7-Signalweiterleitung an spinalen Synapsen auslösen, was zu einer akuten und subakuten Regulierung der Dornendichte führt. Chronische strukturelle und funktionelle Regulierung wird über eine Synapse-zu-Nukleus-Translokation von Botenmolekülen wie ERKs und Kalzium erreicht. Nukleare Kalziumsignalweiterleitung löst des weiteren einzigartige genomische Programme in spinalen Hinterhornneuronen aus, die dynamisch die Dichte synaptischer Dorne regulieren.

Eine weitere wichtige Schlussfolgerung ist, dass dendritischer Dornenumbau in spinalen Neuronen für die klinische Schmerztherapie relevant ist. So könnten die Hemmung oder die Umkehr struktureller Plastizität erreichbare Möglichkeiten für neuartige Formen der Schmerztherapie bieten.

Literatur

- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G. and Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139, 267–284.
- Hartmann, B., Ahmadi, S., Heppenstall, P.A., Lewin, G.R., Schott, C., Borchardt, T., Seeburg, P.H., Zeilhofer, H.U., Sprengel, R. and Kuner, R. (2004). The AMPA receptor subunits GluR-A and GluR-B reciprocally modulate spinal synaptic plasticity and inflammatory pain. *Neuron* 44, 637–650.
- Kuner, R. (2010). Central mechanisms of pathological pain. *Nat. Med.* 16, 1258–1266.
- Kuner, R. and Flor, H. (2016). Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 20–30.
- Lu, J., Luo, C., Bali, K.K., Xie, R.G., Mains, R.E., Eipper, B.A. and Kuner, R. (2015). A role for Kalirin-7 in nociceptive sensitization via activity-dependent modulation of spinal synapses. *Nat. Commun.* 6, 6820.
- Luo, C., Gangadharan, V., Bali, K.K., Xie, R.G., Agarwal, N., Kurejova, M., Tappe-Theodor, A., Tegeder, I., Feil, S., Lewin, G., et al. (2012). Presynaptically localized cyclic GMP-dependent protein kinase 1 is a key determinant of spinal synaptic potentiation and pain hypersensitivity. *PLoS Biol.* 10, e1001283.
- Luo, C., Kuner, T. and Kuner, R. (2014). Synaptic plasticity in pathological pain. *Trends Neurosci.* 37, 343–355.
- Luo, C., Seeburg, P.H., Sprengel, R. and Kuner, R. (2008). Activity-dependent potentiation of calcium signals in spinal sensory networks in inflammatory pain states. *Pain* 140, 358–367.
- Matsumura, S., Taniguchi, W., Nishida, K., Nakatsuka, T. and Ito, S. (2015). In vivo two-photon imaging of structural dynamics in the spinal dorsal horn in an inflammatory pain model. *European J. of Neurosci.* 41, 989–997.
- Njoo, C., Agarwal, N., Lutz, B. and Kuner, R. (2015). The Cannabinoid Receptor CB1 Interacts with the WAVE1 Complex and Plays a Role in Actin Dynamics and Structural Plasticity in Neurons. *PLoS Biol.* 13, e1002286.
- Prescott, S.A., Ma, Q. and De Koninck, Y. (2014). Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat. Neurosci.* 17, 183–191.
- Rabiner, C.A., Mains, R.E. and Eipper, B.A. (2005). Kalirin: a dual Rho guanine nucleotide exchange factor that is so much more than the sum of its many parts. *Neuroscientist* 11, 148–160.
- Sandkühler, J. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physio. Rev.* 89, 707–758.
- Seeburg, P.H., Single, F., Kuner, T., Higuchi, M. and Sprengel, R. (2001). Genetic manipulation of key determinants of ion flow in glutamate receptor channels in the mouse. *Brain Res.* 907, 233–243.
- Simonetti, M., Hagenston, A.M., Vardeh, D., Freitag, H.E., Mauzeri, D., Lu, J., Satagopam, V.P., Schneider, R., Costigan, M., Bading, H., et al. (2013). Nuclear calcium signaling in spinal neurons drives a genomic program required for persistent inflammatory pain. *Neuron* 77, 43–57.
- Takenawa, T. and Suetsugu, S. (2007). The WASP-WAVE protein network: connecting the membrane to the cytoskeleton. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 37–48.
- Tan, A.M., Samad, O.A., Fischer, T.Z., Zhao, P., Persson, A.K. and Waxman, S.G. (2012). Maladaptive dendritic spine remodeling contributes to diabetic neuropathic pain. *J. of Neurosci.* 32, 6795–6807.
- Tappe, A., Klugmann, M., Luo, C., Hirlinger, D., Agarwal, N., Benrath, J., Ehrenguber, M.U., Düring, M.J. and Kuner, R. (2006). Synaptic scaffolding protein Homer1a protects against chronic inflammatory pain. *Nat. Med.* 12, 677–681.
- Tolias, K.F., Duman, J.G. and Um, K. (2011). Control of synapse development and plasticity by Rho GTPase regulatory proteins. *Prog. Neurobiol.* 94, 133–148.

Danksagungen: Die Autorin dankt Rose Lefaucheur für sekretarielle Unterstützung und Mitgliedern des Labors der Autorin sowie Kolleginnen und Kollegen des Heidelberg Pain Consortium (SFB1158) für wissenschaftliche Diskussionen. Die Autorin dankt Paul Naser, Dr. Pooja Gupta und Dr. Céline Heintz für Hilfe mit dem Manuskript. Die Arbeit der Autorin wurde durch einen ERC Advanced Investigator grant (PAIN PLASTICITY) und durch den Sonderforschungsbereich 1158 (Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz: Struktur-Funktions-Merkmale neuraler Bahnen und deren Reorganisation) der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A016>

Autoreninformation



Rohini Kuner

Pharmakologisches Institut, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg

Tel: +49 6221 548289 / 548247

Fax: +49 6221 548549

E-Mail: rohini.kuner@pharma.uni-heidelberg.de

Rohini Kuner ist eine W3-Professorin am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg. Sie ist die Sprecherin des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Heidelberg Pain Consortiums (SFB 1158). Sie erhielt ihre Ausbildung in Pharmakologie und Neurowissenschaften an der University of Iowa City, USA, dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung und der Universität Heidelberg.

Rohini Kuner*

The plastic spinal cord: functional and structural plasticity in the transition from acute to chronic pain

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A016>

Abstract: Chronic pain is a major health problem and a challenge to clinical practice and basic science. Various avenues in the somatosensory nociceptive pathway undergo extensive plasticity in pathological disease states. Disease-induced plasticity spans various levels of complexity, ranging from individual molecules, synapses, cellular function and network activity, and is characterized not only by functional changes, but also by structural reorganisation. Functional plasticity has been well-studied at the first synapse in the pain pathway in the spinal dorsal horn, and recent studies have also uncovered mechanisms underlying structural remodeling of spinal synaptic spines. This review will focus on plasticity phenomena in the spinal cord observed in chronic pain models and discuss their molecular determinants, functional relevance and potential towards contributing to existing as well as novel therapeutic concepts.

Keywords: nociception; glutamatergic signaling; synaptic potentiation; spine remodeling; gene regulation

Introduction

The protective function of acute pain is lost when pain persists long after the initial injury is healed and changes into a chronic pain state. As a mechanistic basis, plasticity of neural substrates which mediate pain has been proposed, i.e. pain pathways are modifiable in a use-dependent manner or are subject to modulatory influences. Indeed, somatosensory nociceptive pathways can change dynamically over several scales of time as well as over scales of complexity, ranging from molecular, synaptic, cellular and network levels (Basbaum et al., 2009; Kun-

er, 2010; Prescott et al., 2014). Furthermore, tremendous complexity and dynamic range is given by structural reorganisation, which is complementary to and potentially causally associated with plasticity occurring at a functional level (Kuner and Flor, 2016).

Functional plasticity at spinal synapses and its determinants

A major task in understanding chronic pain is to study the integration in peripheral, spinal and supraspinal networks (Basbaum et al., 2009; Prescott et al., 2014). Excitability of dorsal horn neurons increases in several pathological pain states, and this increase has been demonstrated to be associated with a state of hypersensitivity towards nociceptive stimuli (hyperalgesia) (Kuner, 2010; Sandkühler, 2009). Here, glutamate serves as the primary nociceptive neurotransmitter at the first synapse in the pain pathway, namely between the primary afferent and the second order neuron (Fig. 1). There is a large amount of evidence showing that the NMDA subtype of glutamate receptors (NMDAR) are key mediators of pathological hypersensitivity to pain, owing to their high calcium-permeability and Mg^{2+} -block under physiological conditions. Unlike NMDAR, which always permit calcium entry upon activation, the AMPA subtype of glutamate receptors (AMPA) encode a regulatable switch for controlling glutamate-evoked entry of calcium into neurons via inclusion of the subunit GluA2 (GluR-B or GluR2), which imparts low calcium-permeability to AMPAR channels because it carries an Arginine (R) residue in its pore-forming M2 segment via Q/R site RNA editing (Fig. 1) (Seeburg et al., 2001). Although relatively rare in nature, we observed that calcium-permeable AMPAR are expressed at a high density in the spinal dorsal horn, particularly in laminae 1 and 2, where primary afferents carry nociceptive and thermoreceptive inputs terminate and synapse onto spinal cord projection neurons and interneurons (Hartmann et al., 2004). This is consistent with the highly dense expression of the GluA1 subunit (GluR-A or GluR1 subunit) in lamina

*Corresponding author: Rohini Kuner, Institute of Pharmacology, Heidelberg University, Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg, Germany, Phone: +49 6221 548289 / 548247, Fax: +49 6221 548549, E-mail: rohini.kuner@pharma.uni-heidelberg.de

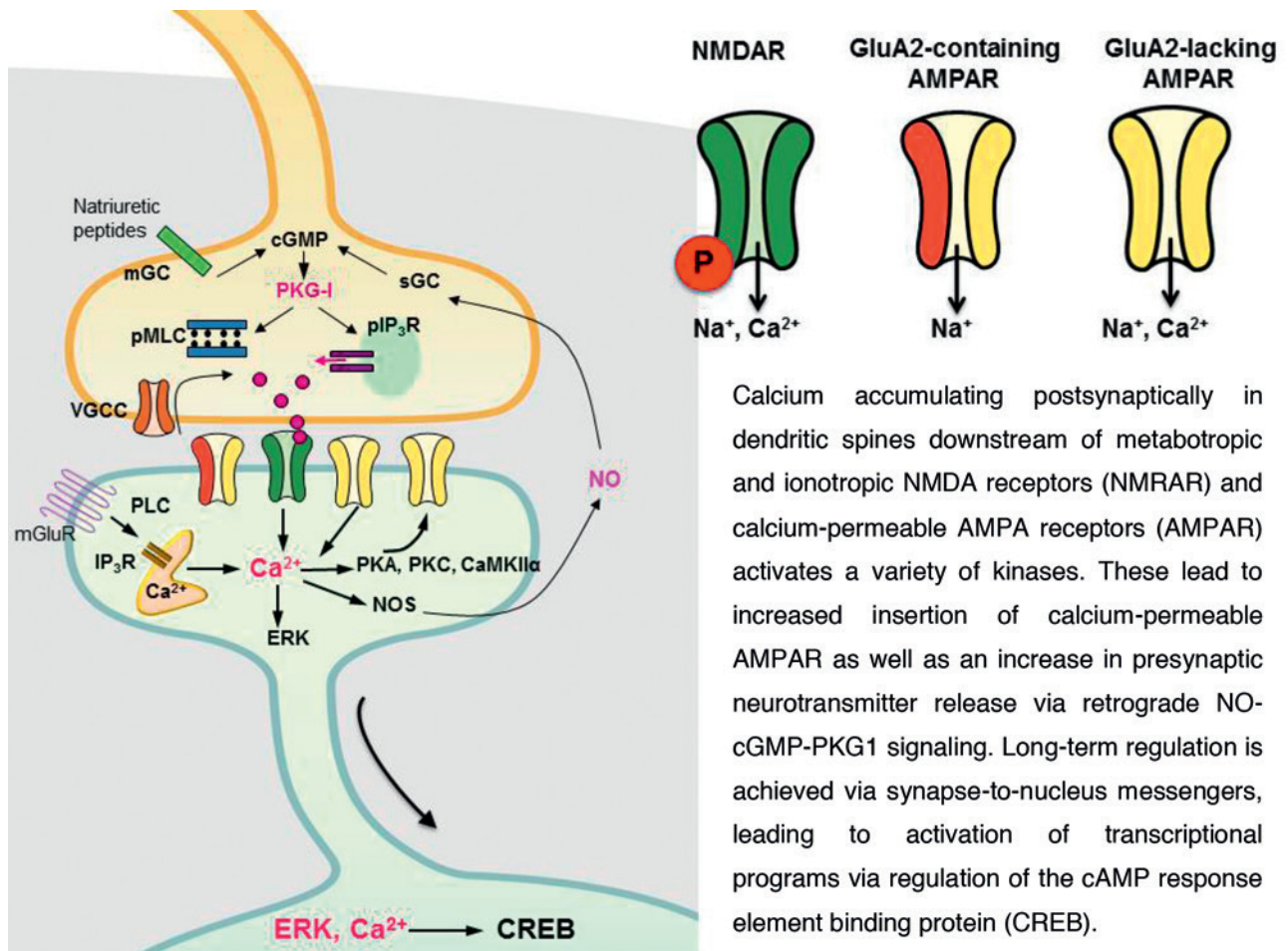


Fig. 1: Mechanisms of spinal plasticity downstream of glutamatergic activation at synapses between peripheral nociceptors and spinal dorsal horn neurons.

1 and 2, and accordingly, in mice lacking GluA1, we observed a loss of nociceptive plasticity and a marked reduction in acute inflammatory hyperalgesia (Hartmann et al., 2004). In contrast, mice lacking the GluA2 subunit showed a facilitation of nociceptive plasticity and inflammatory hyperalgesia (Hartmann et al., 2004), consistent with the ability of GluA2 to impart reduced permeability to calcium in AMPAR and modification of current rectification and microscopic channel conductance. These and other studies have revealed that spinal calcium-permeable AMPAR are important in mediating activity-dependent changes in spinal processing of pain. Importantly, spinal calcium transients are known to be enhanced in pathological pain states, such as peripheral inflammation, and spread spatially across somatotopic borders, and these phenomena are also dependent upon the expression of calcium-permeable AMPAR (Luo et al., 2008; Sandkühler, 2009). Intense nociceptive activity also triggers phosphorylation of NMDAR in spinal dorsal horn neurons and thereby recruit

several downstream plasticity-related kinases, such as ERK and CamKII (Luo et al., 2014). Activation of metabotropic glutamate receptors (mGluRs) results in activation of PLC and PKC-mediated signaling in spinal neurons (Fig. 1; Luo et al., 2014). Collectively, these kinases bring about increased insertion of AMPAR subunits in the post-synaptic membrane (Fig. 1), resulting in increased calcium influx and increased excitability.

This scenario is very reminiscent of long term potentiation at hippocampal synapses and indeed long-term potentiation has also been reported at nociceptor synapses, particularly at neurons that project to key brain centers in pain pathway (Luo et al., 2012; Sandkühler, 2009). Driving C nociceptors at a frequency of 2 Hz, which is plausible in chronic pain states as well as upon acute injury, can lead to an increase in the amplitude of postsynaptic responses. Moreover, previous studies have demonstrated that low-frequency asynchronous nociceptor activity can also induce synaptic potentiation (Sandkühler, 2009). As a con-

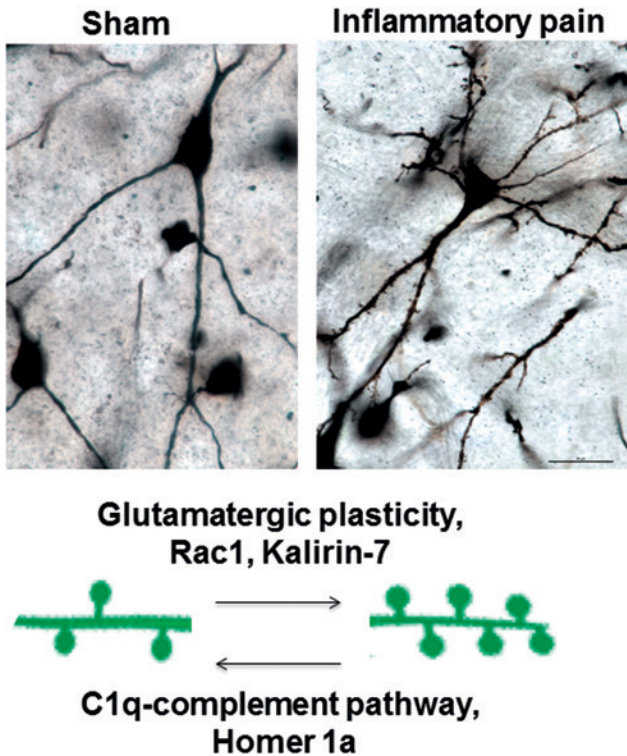


Fig. 2: Nociceptive activity structurally remodels synaptic spines in spinal dorsal horn neurons. Nociceptive activity induced an increase in spine density in spinal neurons which involves glutamatergic signaling, Kalirin and Rac1 activation. Endogenous defense mechanisms to protect against spine remodeling include the activation of the C1q complement pathway as well as upregulation of Homer1a, leading to pruning of existing synaptic contacts and a decrease in nociceptive hypersensitivity.

sequence, nitric oxide (NO) synthases, which are activated by calcium postsynaptically and can also be expressed in activated glia, can generate NO as a retrograde messenger. Our laboratory demonstrated that NO activates soluble guanylyl cyclase leading to cGMP production in the presynaptic terminals of nociceptors at spinal synapses (Luo et al., 2012); Fig. 1). We further went on to show that protein kinase G1 recruited by cGMP plays a key role in inducing long-term potentiation by increasing the probability of neurotransmitter release at synapses between C fibers and lamina 1 PAG projection neurons (Luo et al., 2012). In models of inflammatory pain, presynapse-specific deletion of PKG1 in nociceptor terminals led to a marked attenuation in nociceptive hypersensitivity in parallel to an abrogation of synaptic long-term potentiation. A long series of molecular and biochemical experiments revealed that these functions of PKG1 were mediated via phosphorylation of key presynaptic substrates, such as the IP3 receptor on intracellular calcium stores as well as the myosin light chain subunits (Luo et al., 2012) – the latter have been im-

plicated in the recruitment of synaptic vesicles leading to enhanced neurotransmitter release.

A structural basis for functional plasticity

Thus, at spinal synapses between projection neurons and nociceptors, both pre- as well as postsynaptic mechanisms of synaptic potentiation can contribute to long lasting changes in synaptic strength. Structurally, these could be accounted by an increase in size of postsynaptic spines upon persistent nociceptive inputs or via increased spine density on postsynaptic neurons, thereby in both scenarios accounting for increased insertion of postsynaptic AMPA receptors. We and others have indeed found evidence for increased spine density on spinal neurons associated with enhanced nociceptive activity (Tan et al., 2012). For example, in models of inflammatory pain as well as several types of neuropathic pain, it has been demonstrated that lamina 2 neurons show increased spine remodeling, leading to an increase in the number of synaptic contacts (Fig. 2; Simonetti et al., 2013). Mechanistically, dendritic spine stability as well as spine remodeling are closely associated with the activity of molecules called RhoGTPases, which include the RhoGTPase RhoA as well as Rac1 (Tolias et al., 2011). Whereas RhoA serves to disrupt dendritic spine stability via actomyosin coupling downstream of the Rho-dependent kinase (Rock), Rac1 leads to phosphorylation of cofilin thereby promoting dendritic spine stability. In the past years, pharmacological studies have implicated Rac in maintaining dendritic spine stability in the spinal dorsal horn in chronic pain states (Tan et al., 2012). However, given that pharmacological agents can act on a variety of different cells in the spinal cord, all of which ubiquitously express Rac1, we performed specific viral-mediated manipulations in excitatory neurons of the spinal dorsal horn. Our analyses demonstrated that a knockdown of Rac1 led to a decrease in spine density on neurons in the superficial spinal cord, while at the same time decreasing the intensity or magnitude of inflammatory pain *in vivo* (Lu et al., 2015). In contrast, over expression of Rac1, which presumably leads to increased constitutive activation of Rac1, led to an increase in spine density and thereby evoked pain hypersensitivity in mice already in the basal state (Lu et al., 2015), i.e. in the absence of nociceptive insults, such as inflammation or neuropathy. These data thereby indicate a tight correlation between structural changes induced by Rac1 and functional plas-

ticity seen in the spinal dorsal horn in the context of nociceptive hypersensitivity.

It is well appreciated that glutamatergic receptors are anchored at synapses by a variety of anchoring and interacting proteins which further serve as links to signaling entities. Indeed, a variety of such protein-protein interactions have been described to be functionally active and important in nociceptive hypersensitivity at spinal nociceptive synapses (Kuner, 2010). However, one component of synaptic spines, which has not received appreciable attention, is actin itself. Indeed, actin rearrangement is required for any type of structural plasticity to occur at synapses. Both RhoA and Rac1 have been implicated in dendritic spine remodeling by active reorganization of synaptic actin (Tolias et al., 2011). The question therefore arises as to how the glutamatergic plasticity mechanisms that were outlined in the sections above bring about actin rearrangement to remodel spinal synapses. The molecular link is given by proteins of the family of guanine exchange nucleotide factors (GEFs), which are recruited by activated receptors in response to extracellular signals and lead to activation of Rac via a transfer between the GDP-bound state (inactive) to a GTP-bound state (active). We therefore explored the molecular link between excitatory receptors and their signaling to Rac activation at spinal nociceptive neurons. As a prerequisite, we hypothesized that ideal candidate proteins must carry domains which enable physical interactions with glutamatergic receptors or their signaling effectors on the one hand and also carry domains that lead to Rac activation via GEF activity on the other hand. A detailed literature survey revealed that the Kalirin family of synaptic proteins may serve as a promising bridge linking glutamatergic receptors to RhoA and Rac modulation in neurons (Rabiner et al., 2005). The *kalirin* gene leads to the expression of a variety of splice variants, which differentially carry GEF domains for Rac or RhoA activation, as well as other types of domains, such as serine threonine kinase activity (Rabiner et al., 2005). One important splice variant of the *kalirin* gene, Kal-7, has the unique additional perspective of interacting with the NMDA receptor-PSD95 complex by virtue of its PDZ-binding motif (Rabiner et al., 2005). Our expression analyses show that the Kal-7 isoform is indeed well-expressed in the spinal dorsal horn, in addition to its prominent and restricted expression in the cortex and hippocampus. Using the approach of viral-mediated gene delivery to express the Cre recombinase unilaterally in spinal dorsal horn neurons, we achieved a specific knockout of the Kal-7 splice variant of the *kalirin* gene in excitatory neurons of the spinal dorsal horn (Lu et al., 2015). These mice did not show a compensatory change in the expression of the oth-

er *kalirin* splice variants, such as Kal-9 and Kal-12. We were particularly intrigued by Kal-7 protein because it has been recently demonstrated to modulate the synaptic insertion of AMPA receptor subunits (Rabiner et al., 2005), thereby fulfilling all criteria for linking functional and structural changes at spinal synapses. We observed that a lack of Kal-7 in excitatory neurons of the spinal cord suppresses the activity-dependent development of new spines *in vitro* as well as *in vivo*. In spinal neurons lacking Kal-7, we observed a decrease in the number of total spines which upon more detailed morphological analyses emerged as a specific attenuation in the number of new immature spines, namely thin and stubby spines (Lu et al., 2015). In contrast, the highly developed mushroom spines were not changed in their density. The same observations were made *in vivo* with the help of Golgi staining in mice with peripheral paw inflammation. Nociceptive activity-induced spine remodeling was thus entirely missing in mice lacking the Kal-7 protein in excitatory spinal neurons (Lu et al., 2015). Behaviorally, these mice showed a decreased duration in nocifensive responses in the phase 2 of the formalin test (an indicator of a lack of short-term plasticity in spinal dorsal horn neurons) as well as an attenuation in the development of inflammatory hypersensitivity (Lu et al., 2015). The circle was complete when we observed in electrophysiological recordings that infusion of a peptide disrupting interactions between Kal-7 and the NMDA receptor-PSD95 complex (Fig. 3) into lamina 1 PAG projection neurons led to a complete inability to develop synaptic potentiation upon persistent activation of C fibers (Lu et al., 2015). In neurons infused with a control peptide, synaptic potentiation could be elicited upon persistent C-fiber stimulation. Thus, taken together a specific deletion of Kal-7 in excitatory neurons of the spinal dorsal horn led to a decrease in inflammatory hypersensitivity and attenuation of spine remodeling while at the same time abrogating nociceptive activity-dependent synaptic potentiation. These results thereby indicate a tight link between structural and functional plasticity at spinal synapses and suggest a key role for Kal-7 in coordinating these structural and functional changes.

Long term structural modulation of spinal synapses

A key question that arises at this point is whether these acute synaptic changes can account for the really long-term nature of chronic pain. At this context, I do believe that genomic programming is an important aspect of pain

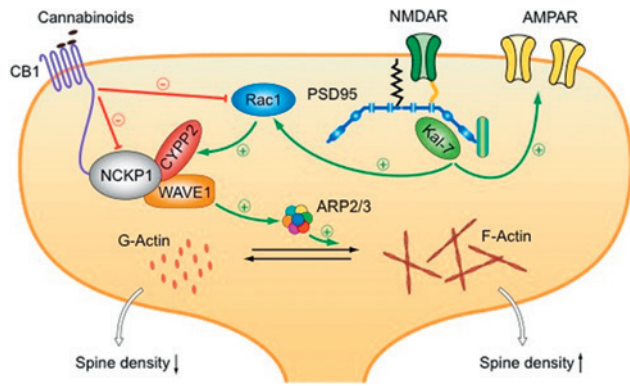


Fig. 3: Structural spine remodeling in spinal cord neurons contributes to the analgesic action of spinally administered cannabinoids. Nociceptive activity-induced increase in spine remodeling requires Kal-7-Rac1 signaling, leading to recruitment of the WAVE1 complex and thereby to F-actin assembly. Activation of CB1 receptors by cannabinoids decreases Rac1-WAVE1 activity via direct protein-protein interactions, leading to disassembly of actin. This leads to a decrease in spine density in mice, which is accompanied by analgesic actions in the context of pain-related behavior.

chronicity. Indeed, novel omics technologies have revealed that chronic pain states are associated with very prominent transcriptional and epigenetic regulation in spinal dorsal horn neurons. However, these mechanisms are not entirely independent of synaptic changes. Thus, we and others have shown that a variety of synapse-to-nucleus messengers can relay changes in synaptic activity to genomic coding programs in the cell nucleus of spinal neurons, which include kinases such as the extracellular receptor-regulated kinase (ERK), and second messengers such as cAMP (Kuner, 2010; Simonetti et al., 2013). One important synapse-to-nucleus messenger, which has emerged from our recent work, is calcium – indeed, upon an excessive increase in synaptic levels via activation of glutamatergic signaling, calcium can travel along the dendrites to the cell nucleus in spinal neurons and diffuse via the nuclear pores, leading to the activation of cAMP response element-binding (CREB) protein in the nucleus. We have recently shown that intense activation of C and A δ nociceptors activates nuclear calcium signaling, thereby triggering a unique genomic program in spinal nociceptive neurons (Simonetti et al., 2013). This includes a variety of well-known pain-related genes, e.g. upregulation of cyclooxygenases leading to prostaglandin signaling, diverse synaptic molecules such as the AMPAR-binding protein GRIP, diverse proteases, GABA receptors, chemokines and several other targets that have been implicated in central sensitization as well as synaptic potentiation (Simonetti et

al., 2013). However, the true beauty of such an approach is that it can uncover entirely novel molecules and mechanisms – indeed we observed that several components of the complement pathway were regulated by the unique genomic program triggered by nuclear calcium in spinal neurons. Amongst these, we studied C1q, the initiator of the complement cascade, which has been recently proposed to act as a synapse pruning factor (Simonetti et al., 2013). Our data indicate that upon persistent activation of nociceptors, nuclear calcium signaling in spinal neurons suppresses C1q expression, thereby enabling synaptic remodeling and permitting the transition from acute to sub-acute or chronic nociceptive hypersensitivity (Simonetti et al., 2013); Fig. 2). We have also previously demonstrated that a defense program against pain chronicity is encoded by nociceptive activity-induced expression of Homer1a in spinal neurons, which leads to synaptic pruning and remodeling, thereby alleviating inflammatory pain (Tappe et al., 2006).

These results indicate again that structural and functional plasticity go hand in hand in the pathophysiology of chronic pain and secondly, that genomic regulation can alter not only function but also the structure of synapses in a long-term manner.

Is dendritic spine plasticity in spinal neurons also relevant to pain therapy?

We analyzed this question in the context of analgesic actions of spinal cannabinoids. Using a proteomics approach, we pulled down the signaling complex of the key neuronal cannabinoid receptor, cannabinoid receptor-1 (CB1) (Njoo et al., 2015). Unexpectedly, we pulled down several key players of the so-called WAVE1 complex, which is a key regulator of actin assembly (Fig. 3). Activation of the WAVE1 complex leads to a conversion of G-actin into filamentous actin (F-actin) via the ARP2/3- complex, leading thereby to dendritic stabilization (Takenawa and Suetsugu, 2007). Rac1 is a key activator of the WAVE1 complex and we observed that CB1 interacts physically with the Rac1 as well as with the WAVE1 complex. Using a series of biochemical and enzymatic activity assays, we observed that cannabinoid-induced CB1 activation led to an inhibition of Rac1 and subsequently to a downregulation of WAVE1 activity in spinal neurons (Njoo et al., 2015). In contrast, inverse agonists at the CB1 receptor elicited an increase in basal Rac1 activity as well as WAVE1 activa-

tion. Both effects were lost in neurons derived from CB1 knockout mice, thereby indicating specificity. In assays in which the lifetime of filamentous fluorescent actin was measured in dendritic spines on mature spinal neurons in photobleaching experiments, we observed that CB1 activation suppresses actin turnover and actin assembly in synaptic spines (Njoo et al., 2015). Consequently, prolonged exposure of spinal excitatory neurons to cannabinoids markedly reduced the density of existing mature synaptic spines.

This was also confirmed *in vivo* in spinal neurons in the context of inflammatory pain – the increase in synaptic density induced by paw inflammation was abrogated when mice were treated intrathecally with a cannabinoid agonist (Njoo et al., 2015). In the same mice, we observed that intrathecal cannabinoid agonist application reversed inflammatory hypersensitivity (Njoo et al. 2015). Thus, a decrease in inflammatory hypersensitivity via exogenously-applied cannabinoids was directly associated with an abrogation of inflammation-induced increase in synaptic spine density. Using pharmacological as well as genetic approaches, we then went on to show that both structural and functional effects on spinal neurons induced by spinal cannabinoids were dependent upon the WAVE1 complex (Njoo et al., 2015). These data indicate that counteracting nociceptive activity-induced increase in synaptic spine density in the spinal cord is causally associated with the spinal analgesic action of cannabinoids.

It is particularly noteworthy that new data are also coming in on established therapeutics, such as Gabapentin (Matsumura et al., 2015), which support the relation between suppression of spine dynamics and analgesia.

Conclusions

In summary, the above studies indicate that structural plasticity of dendritic spines on dorsal horn neurons and synaptic as well as behavioral hypersensitivity to nociceptive and non-nociceptive stimuli go hand-in-hand. Glutamatergic signaling can recruit Rac1 activation via Kal-7 signaling at spinal synapses, leading to acute and subacute regulation of spine density. Chronic structural and functional regulation is achieved via synapse-to-nucleus translocation of messenger molecules such as ERKs and calcium. Nuclear calcium signaling triggers unique genomic programs in spinal dorsal horn neurons, which dynamically regulate the density of synaptic spines, including the downregulation of the pruning factor C1q.

Another take-home message is that dendritic spine remodeling in spinal neurons is relevant to pain therapy. Thus, inhibiting or reversing structural plasticity may offer viable options for novel forms of pain therapy.

References

- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G. and Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139, 267–284.
- Hartmann, B., Ahmadi, S., Heppenstall, P.A., Lewin, G.R., Schott, C., Borchardt, T., Seeburg, P.H., Zeilhofer, H.U., Sprengel, R. and Kuner, R. (2004). The AMPA receptor subunits GluR-A and GluR-B reciprocally modulate spinal synaptic plasticity and inflammatory pain. *Neuron* 44, 637–650.
- Kuner, R. (2010). Central mechanisms of pathological pain. *Nat. Med.* 16, 1258–1266.
- Kuner, R. and Flor, H. (2016). Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 20–30.
- Lu, J., Luo, C., Bali, K.K., Xie, R.G., Mains, R.E., Eipper, B.A. and Kuner, R. (2015). A role for Kalirin-7 in nociceptive sensitization via activity-dependent modulation of spinal synapses. *Nat. Commun.* 6, 6820.
- Luo, C., Gangadharan, V., Bali, K.K., Xie, R.G., Agarwal, N., Kurejova, M., Tappe-Theodor, A., Tegeder, I., Feil, S., Lewin, G., et al. (2012). Presynaptically localized cyclic GMP-dependent protein kinase 1 is a key determinant of spinal synaptic potentiation and pain hypersensitivity. *PLoS Biol.* 10, e1001283.
- Luo, C., Kuner, T. and Kuner, R. (2014). Synaptic plasticity in pathological pain. *Trends Neurosci.* 37, 343–355.
- Luo, C., Seeburg, P.H., Sprengel, R. and Kuner, R. (2008). Activity-dependent potentiation of calcium signals in spinal sensory networks in inflammatory pain states. *Pain* 140, 358–367.
- Matsumura, S., Taniguchi, W., Nishida, K., Nakatsuka, T. and Ito, S. (2015). *In vivo* two-photon imaging of structural dynamics in the spinal dorsal horn in an inflammatory pain model. *European J. of Neurosci.* 41, 989–997.
- Njoo, C., Agarwal, N., Lutz, B. and Kuner, R. (2015). The Cannabinoid Receptor CB1 Interacts with the WAVE1 Complex and Plays a Role in Actin Dynamics and Structural Plasticity in Neurons. *PLoS Biol.* 13, e1002286.
- Prescott, S.A., Ma, Q. and De Koninck, Y. (2014). Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat. Neurosci.* 17, 183–191.
- Rabiner, C.A., Mains, R.E. and Eipper, B.A. (2005). Kalirin: a dual Rho guanine nucleotide exchange factor that is so much more than the sum of its many parts. *Neuroscientist* 11, 148–160.
- Sandkühler, J. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physio. Rev.* 89, 707–758.
- Seeburg, P.H., Single, F., Kuner, T., Higuchi, M. and Sprengel, R. (2001). Genetic manipulation of key determinants of ion flow in glutamate receptor channels in the mouse. *Brain Res.* 907, 233–243.
- Simonetti, M., Hagenston, A.M., Vardeh, D., Freitag, H.E., Mauceri, D., Lu, J., Satagopam, V.P., Schneider, R., Costigan, M., Bading, H., et al. (2013). Nuclear calcium signaling in spinal neurons drives a genomic program required for persistent inflammatory pain. *Neuron* 77, 43–57.

- Takenawa, T. and Suetsugu, S. (2007). The WASP-WAVE protein network: connecting the membrane to the cytoskeleton. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 37–48.
- Tan, A.M., Samad, O.A., Fischer, T.Z., Zhao, P., Persson, A.K. and Waxman, S.G. (2012). Maladaptive dendritic spine remodeling contributes to diabetic neuropathic pain. *J. of Neurosci.* 32, 6795–6807.
- Tappe, A., Klugmann, M., Luo, C., Hirlinger, D., Agarwal, N., Benrath, J., Ehrenguber, M.U., Düring, M.J. and Kuner, R. (2006). Synaptic scaffolding protein Homer1a protects against chronic inflammatory pain. *Nat. Med.* 12, 677–681.
- Tolias, K.F., Duman, J.G. and Um, K. (2011). Control of synapse development and plasticity by Rho GTPase regulatory proteins. *Prog. Neurobiol.* 94, 133–148.

Acknowledgements: The author thanks Rose Lefaucheur for secretarial assistance and members of the author's laboratory as well as colleagues in the Heidelberg Pain Consortium (SFB1158) for scholarly discussions. The author thanks Paul Naser, Dr. Pooja Gupta and Dr. Céline Heintz for help with the manuscript. The author's work is supported by an ERC Advanced Investigator grant (PAIN PLASTICITY) and by the Collaborative Research Center 1158 on pain (SFB 1158) of the Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Article note: German version available under <https://doi.org/10.1515/nf-2017-0016>

Bionote



Rohini Kuner

Institute of Pharmacology, Heidelberg University, Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg, Germany
Phone: +49 6221 548289 / 548247
Fax: +49 6221 548549
E-mail: rohini.kuner@pharma.uni-heidelberg.de

Rohini Kuner is a Full Professor of Pharmacology at Heidelberg University. She is the Spokesperson of the Heidelberg Pain Consortium funded by the German Research Foundation. She was trained in pharmacology and neuroscience at the University of Iowa City, USA, the Max Planck Institute for Medical Research and Heidelberg University.

Rezension

Unser geheimnisvolles Ich

Besprochen von **Anja Hoffmann**, Bayer Pharma AG, Berlin, E-Mail: anja.hoffmann@bayer.com

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0021>



Wer bin ich? Diese Frage haben sich die meisten von uns sicherlich schon einmal oder sogar öfter gestellt. Es ist eine Frage, die Philosophen von alters her umtreibt, die aber spätestens seit Ende des 19. Jahrhunderts auch eine Domäne der Hirnforschung geworden ist – zunächst der Psychologen und Psychiater und nun auch zunehmend der Neurowissenschaften.

„Unser geheimnisvolles Ich“ beleuchtet diese Frage aus vielen unterschiedlichen Blickwinkeln. Die Trilogie trägt auf ca. 800 Seiten Artikel und Interviews aus der „ZEIT“ oder „ZEIT WISSEN“ aus einem Zeitraum von 2005 bis 2014 zusammen, geschrieben von Wissenschaftsjournalisten und Wissenschaftlern. Aufgelockert und ergänzt werden diese Texte durch „Stichworte“, deren Inhalte verschiedenen Büchern der Reihe „50 Schlüsselideen“ entnommen wurde.

Das Spektrum der behandelten Themen ist ungewöhnlich und beeindruckend breit. Der 1. Band, der einen Überblick über die verschiedenen Funktionen des Gehirn gibt, startet z. B. mit dem „Blue Brain Projekt“ – einem Versuch, das Gehirn nachzubauen. Die unterschiedlichen Sinneswahrnehmungen werden aus neuartigen Perspektiven geschildert („Auf den Geschmack gekommen“ beschreibt Riechen und Schmecken im Zusammenhang mit

Sterneküche), bevor zu verschiedenen Erkrankungen wie Alzheimer, Schizophrenie, Depression, Patientenperspektiven und modernen Therapieformen übergegangen wird (z. B. „Im Dorf des Vergessens“ – eine Schilderung des „Demenzdorfes“ De Hogeweyk). Der 2. Band beschäftigt sich mit verschiedenen Fragestellungen der Neuropsychologie: Die Themen „Bewusstsein und „freier Wille“, Entscheidungsfindung und die Arbeit des Gedächtnisses werden ebenso beleuchtet wie Authentizität und Selbstoptimierung („Im Rausch der Petersilie“). Im 3. Band schließlich dreht es sich um verschiedene Facetten des Glückseins: Um Ruhe, den Umgang mit Stress und die Kunst des Scheiterns sowie Weiterentwicklung und Glauben. Bei der Mehrheit der Texte handelt es sich um Artikel, in Band 2 und 3 gibt es eine Reihe von Interviews mit Wissenschaftlern.

Die Qualität der Beiträge ist überwiegend sehr gut. Sie sind abwechslungsreich geschrieben, schildern verschiedene Perspektiven einer Fragestellung und erlauben dem Leser auf diese Weise, sich eine eigene Meinung zu bilden. Meistens haben die Autoren sehr lebendige Wege gefunden, sich mit den Themen auseinanderzusetzen. In wenigen Artikel haben sich allerdings kleinere Fehler eingeschlichen, sodass ich mir hier und da das Korrekturlesen durch einen Wissenschaftler gewünscht hätte. Viele der Artikel machen neugierig darauf, was aus den beschriebenen Projekten inzwischen geworden ist – bei einem Bericht z. B. aus dem Jahr 2008 ist schließlich seitdem eine ganze Zeit vergangen. Das spricht einerseits für die Qualität der Artikel, denn es zeigt, dass beim Leser Begeisterung entstanden ist. Leider wird dem Umstand der zwischenzeitlichen Weiterentwicklung aber keine Rechnung getragen. Dabei wäre eine Aktualisierung z. B. durch das eine oder andere kleine Postskriptum relativ unaufwendig möglich gewesen. Zwar ist naheliegend, dass eine Sammlung von Artikeln nicht den Wissensstand des Herausgabedatums reflektieren kann, sondern nur den jeweiligen des Ersterscheinungsdatums, aber das ist gerade bei so einem Werk, das durch seinen Umfang und die guten Recherchen besticht, einfach schade.

Die sorgfältige Aufmachung, der Hardcover-Einband, die gelungene farbliche Abstimmung der Bände und das Lesebändchen verleihen der Trilogie ein Erscheinungsbild, das einen Bücherfreund freut. Die Fotos sind eine schöne, lebendige Ergänzung, ebenso die hervorgehobenen, einzeln dargestellten Zitate. Die wenigen Schema-Zeichnungen fand ich hingegen nicht durchweg überzeugend, sie waren gelegentlich nicht ganz korrekt, und mitunter habe ich mich gefragt, was einzelne Ab-

bildungen für einen inhaltlichen Beitrag leisten. Auch hätte ich mir eine editorische Anpassung an das Buchformat gewünscht bzw. mehr lektorische Sorgfalt, denn die Querverweise in den Texten lassen sich im Buch nicht nachvollziehen und scheinen durchweg auf die ursprünglichen Zeitungsartikel zurückzugehen. Die Trilogie besitzt Autorenverzeichnis und Register; was allerdings komplett fehlt – und ohne das kommt heute meiner Meinung nach kein gutes populärwissenschaftliches Buch aus – ist ein Quellennachweis bzw. eine Sammlung weiterführender Literatur. Dabei werden solche Angaben in den einzelnen Artikel durchaus gemacht. Hier hätte der Aufwand, diese Verweise noch einmal zusammenzustellen, dem Buch zusätzliche Qualität verliehen.

Dessen ungeachtet hat es mir viel Freude gemacht, die drei Bände zu lesen, ich habe mich gut unterhalten ge-

fühlt, und ich habe einige spannende neue Perspektiven kennengelernt. Für Neuro-Begeisterte ist „Unser geheimnisvolles Ich“ eine schöne Zusammenstellung von Texten, in der man gut stöbern kann.

Unser geheimnisvolles Ich

3 Bände: Die Welt im Kopf – Was unser Gehirn kann; Das Rätsel Bewusstsein – Wie unser Ich entsteht; Das gute Leben – Wie wir das Glück lernen können

Hrg. Andreas Sentker, DIE ZEIT

Zeitverlag Gerd Bucerius GmbH Co. KG und Springer Verlag GmbH Berlin Heidelberg

1. Auflage 2015

ISBN: 978-3-662-46973-6

29,99 €

Editorial

Editorial der NWG-Präsidenten zum Amtsantritt

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0032>

Der neue NWG-Vorstand ist seit dem 12^{ten} Göttinger Meeting der German Neuroscience Society im Amt, hat also bereits ein halbes Jahr hinter sich. Trotzdem möchten wir dem alten NWG-Vorstand und den im März ausgeschiedenen Vorstandsmitgliedern aus den neun Sektionen noch einmal für ihr beherztes Engagement danken, besonders dem Ex-Präsidenten Jochen Pflüger. Auch dem Berliner Büro gebührt ein großes Lob für die routinierte und verlässliche Bearbeitung vieler Anliegen. Und schließlich den Vorort-Organisatoren der Göttinger Tagung, vornehmlich Heribert Gras und Martin Göpfert. Die Tagung ist zweifelsfrei ein Höhepunkt der NWG-Aktivitäten, und die aufmerksamen, charmanten und unermüdlichen RedJackets im Kongressbereich waren Grund dafür, dass rotsehen nur im physiologischen Sinn anstand. Wir hatten ein spannendes und inspirierendes Meeting, und wir freuen uns schon jetzt auf die 13^{te} Tagung im März 2019.

Neben den späten Dankesworten wollen wir das Editorial auch für perspektivische Aspekte nutzen. Ein explizites Ziel der NWG, die Neurowissenschaften in Forschung und Lehre zu fördern, soll auch für uns im Vordergrund stehen. Die NWG wird übrigens nächstes Jahr 25 Jahre alt, und wir wollen das Jubiläum feiern. Die Feier soll im Juli unmittelbar nach dem 11^{ten} FENS Forum of Neuroscience in Berlin stattfinden. Bei ihr werden wir erstmals die neu konzipierte Verdienstmedaille vergeben, die für ein NWG-Mitglied vorgesehen ist, welches sich um die Neurowissenschaften im Allgemeinen und die NWG im Speziellen besonders verdient gemacht hat. Die Medaille soll ebenfalls dazu dienen, die Sichtbarkeit der NWG in kleinen Schritten zu erhöhen. Bezüglich der Sichtbarkeit streben wir ferner an, für die Göttinger Tagung Teilnehmer aus anderen Neuro-Gesellschaften zu rekrutieren, zum Beispiel durch Gestaltung eines Symposiums aus ihren Reihen. Ziel soll sein, in die NWG vermehrt alle diejenigen einzubinden, die sich in den Neurowissenschaften engagieren.

Die vorliegende Ausgabe des Neuroforum wird vom Heidelberger SFB 1134 zum Schwerpunktthema Schmerz gestaltet. Zukünftig wollen wir in Neuroforum auch ‚Personal View‘ Reviews veröffentlichen, in denen Senior Scientists Überblicke über ihr Forschungsfeld liefern, das sie über mehrere Jahrzehnte hinweg aktiv mitgestaltet haben. Auch diese Übersichtsartikel sollen dazu dienen,

das NWG-Journal populärer und international auffälliger zu machen

Schließlich soll hier noch ein Anliegen genannt werden, dessen sich vor allem der gegenwärtige Präsident angenommen hat. Es geht um den Plan, neurowissenschaftliche Vorlesungen aus dem NWG-Kreis zu archivieren, um sie Interessierten zur Verfügung stellen zu können und sie zu Lern- und Lehrzwecken zu nutzen. Damit soll eine Art ‚Lecturethek‘ entstehen, die im Optimalfall ein Kulturgut mit historischen Aspekten bilden kann, durchaus sogar in amüsanten Hinsicht. Form wie Inhalte von Vorlesungen ändern sich selbstverständlich mit der Zeit, aber gerade darin liegt auch ein Reiz. Zentrale Werke werden generell zu Klassikern, bleiben immer hörens- bzw. sehenswert, und erhalten gar Kultstatus. Konkrete Beispiele aus der Filmbranche sind – um im Neurobild zu bleiben – die Hitchcock-Filme Psycho und Vertigo. Allerdings sind für die Lecturethek einige Copyright-Fragen zu klären, die die Umsetzung nicht ganz einfach machen. Schau’n wir mal.

Anregungen für weitere Aspekte, derer der NWG-Vorstand sich annehmen könnte, sind uns übrigens jederzeit willkommen. Gestalten Sie Ihre Gesellschaft mit.

Mit freundlichen Grüßen



Eckhard Friauf
NWG-Präsident



Albert Ludolph
NWG-Vizepräsident

Nachrichten



<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0034>

Protokoll der Mitgliederversammlung

Donnerstag, 23. März 2017, Hörsaal 11, auf der 12. Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V.

Versammlungsleiter ist der Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger

Protokollführer ist der Generalsekretär der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Christian Steinhäuser.

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 46.

Die Versammlung wurde satzungsgemäß einberufen, die Tagesordnung war den Mitgliedern bei der Einberufung mitgeteilt worden.

Beginn: 13:30 Uhr

Ende: 14:30 Uhr

Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters / Bericht der Kassenprüfer
4. Mitteilungen
5. Bericht zur Göttinger Jahrestagung 2015
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
8. Verschiedenes

1. Begrüßung durch den Präsidenten

H. – J. Pflüger begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 3. Juli 2016 ist in der Ausgabe 3/2016 von *Neuroforum* erschienen. Es wird mit 46 Ja-Stimmen, 0 Enthaltungen und 0 Nein-Stimmen angenommen.

3. Bericht des Schatzmeisters / Bericht der Kassenprüfer

A. Büschges erläutert die Einnahmen und Ausgaben der NWG im Jahr 2016 und kommentiert einige Posten. Wie immer zeigt die Jahresabrechnung der NWG die zweijährigen, durch die Göttinger Tagung bedingten Schwankungen auf, d. h. in den geraden Jahren fließen die Teilnehmer- und Standgebühren auf das NWG-Konto, und in den ungeraden Jahren wird das Geld für die Göttinger Tagung wieder ausgegeben. Auch die Reisekosten für die Vorstandstreffen schwanken, da dieses in den ungeraden Jahren auf dem FENS Forum stattfindet und somit die Reisekosten naturgemäß höher ausfallen. Trotz der Schwankung wächst das Vermögen der NWG aber kontinuierlich, sodass die Gesellschaft auch im Falle unvorhergesehener Entwicklungen Rücklagen für die Tagung oder für Personal hätte.

Die Einnahmen und Ausgaben der NWG im Jahr 2016 wurden am 21. Februar 2017 von den Kassenprüfern Jens Dreier und Constance Scharff geprüft. Die Kassenprüfer bestätigen eine korrekte Kontenführung und empfehlen der Mitgliederversammlung, den Schatzmeister zu entlasten.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 45 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

H. Zimmermann dankt dem Vorstand für seine Arbeit und stellt den Antrag, dass die Mitgliederversammlung den Vorstand entlastet. Die Mitgliederversammlung entlastet den Vorstand mit 46 Ja-Stimmen, 0 Enthaltungen und 0 Nein-Stimmen.

H. – J. Pflüger schlägt der Mitgliederversammlung als Kassenprüfer für die Prüfung der Jahresabrechnung 2017 wieder Jens Dreier und Constance Scharff, beide Berlin, vor. Beide sind bereit, das Amt auch für die Kassenprüfung 2017 zu übernehmen. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 46 Ja-Stimmen, 0 Enthaltungen und 0 Nein-Stimmen zu.

4. Mitteilungen

Mitgliederzahlen

Die Mitgliederzahlen stagnieren. Dennoch ist die NWG eine der größten Neurogesellschaften in Europa. Aller-

dings zeigt die Statistik der Göttinger Tagung, dass es noch ein großes Potenzial für einen Zuwachs an Mitgliedern gibt, da weniger als die Hälfte der Teilnehmer NWG-Mitglieder sind.

Auch die Verteilung auf die Sektionen ist fast unverändert.

Bericht Partnerorganisationen / EBC

H. – J. Pflüger stellt kurz den EBC (European Brain Council) vor. Diese in Brüssel ansässige Lobby-Organisation vereint Patientenorganisationen, Pharmafirmen und Fachgesellschaften mit dem Ziel, Lobbyarbeit für Neurowissenschaften im EU Parlament zu betreiben. FENS ist Mitglied des EBC und vertritt dort die Grundlagenforschung. Für Deutschland ging von W. Oertel (DGN) eine Initiative aus, einen deutschen Brain Council nach dem Vorbild anderer Länder (Frankreich, Polen) zu gründen, damit auch in den nationalen Parlamenten Lobbyarbeit geleistet werden kann, und der NWG-Vorstand hatte seinerzeit einer Beteiligung seitens der NWG zugestimmt. Eine erste Besprechung aller beteiligten Fachgesellschaften findet am 23.3.2017 in Berlin statt, also zeitgleich mit der Göttinger Tagung. H. – J. Pflüger konnte U. Dirnagl als ehemaliges Vorstandsmitglied dafür gewinnen, die NWG dort zu vertreten.

S. Korsching regt an zu eruieren, welches Gewicht die NWG aufgrund ihrer Mitgliederzahlen in einem deutschen Brain Council im Vergleich zu den anderen Mitgliedschaften haben wird.

5. Bericht zur Göttinger Tagung

H. – J. Pflüger dankt M. Göpfert und den Mitarbeitern seiner Gruppe Zelluläre Neurobiologie für die lokale Organisation der Göttinger Tagung und der Berliner Geschäftsstelle für das Gesamtmanagement. Die vorläufige Teilnehmerstatistik der Göttinger Tagung bestätigt wieder einmal, dass dies eine sehr junge Tagung ist, nur 220 Teilnehmer sind über 50 Jahre. Mit Teilnehmern aus 39 Ländern wird die Tagung auch zunehmend internationaler. Bemerkenswert ist die große Anzahl von Symposiumsvorschlägen (82), die sicherlich zum Teil auf die frühzeitige Bewerbung bei den SFBS, GRKS und Forschergruppen zurückzuführen ist.

6. Wahl des neuen Vorstandes

Der alte NWG – Vorstand wird bis zum Ende der Tagung am Samstag im Amt bleiben, dann übernimmt der neue. H. – J. Pflüger dankt allen Kandidaten, dass sie sich für die Wahl zur Verfügung gestellt haben. Die genauen Ergebnisse der Wahl werden in *Neuroforum* nachzulesen sein.

7. Aktivitäten der Gesellschaft

Neuroforum

Während der Amtszeit von H. – J. Pflüger fand für *Neuroforum* der Verlagswechsel von Springer zu deGruyter statt mit dem Ziel, die internationale Sichtbarkeit der Zeitschrift zu erhöhen. Damit verbunden ist nun ein peer review Prozess über ScholarOne sowie eine Steigerung der Artikelzahl von bisher ca. 12 auf jetzt über 20 Review-Artikel pro Jahr. Wichtig für eine noch größere Sichtbarkeit der Zeitschrift ist auch, dass *Neuroforum*-Artikel häufig zitiert werden. Die Mitglieder sind aufgefordert, Vorschläge für Review-Artikel und andere Beiträge einzubringen.

FENS Forum 2018

H. Kettenmann als Chair des Host Society Committee (HSC) für das FENS Forum 2018 in Berlin stellt dessen Mitglieder kurz vor. Das HSC hat seine Arbeit aufgenommen. Als HSC – Aktivitäten sind vor allem die Organisation von 9 „Introductory Courses“ zu verschiedenen Themen, eine Ausstellung zum Thema Wahrnehmung im Ottobock Science Center sowie ein „Meet the Expert“ Gesprächsprogramm zu nennen. Für alle Aktivitäten ist die Mitarbeit der NWG-Mitglieder willkommen.

H. Lassmann wurde vom Vorstand für die HSC Lecture vorgeschlagen und hat dafür zugesagt.

Lehrerfortbildung

Die Lehrerfortbildungen und die Methodenkurse sind ein etabliertes Programm mit interessanten Angeboten, und werden gut angenommen. Die Lehrerfortbildungen verursachen der NWG keine hohen Kosten, haben aber einen hohen Impact mit Veranstaltungen mit z. T. mehreren hundert Teilnehmern. Auch die Methodenkurse sind weiterhin sehr beliebt, bedeuten für die NWG aber einen höheren finanziellen Aufwand.

Für beide Programme werden wieder Vorschläge und Angebote für 2018 bis Anfang Juli 2017 erbeten.

Deutsche Neuro-Olympiade

Die Deutsche Neuro-Olympiade (DNO) ist das deutsche Äquivalent zur amerikanischen Brain Bee und hat Standorte in Heidelberg, Berlin, Frankfurt/M. und Bonn. Seit 2016 unterstützt die NWG-Geschäftsstelle die Organisatoren logistisch, so fand der Berliner-Brandenburger Wettbewerb am MDC statt. Die besten Teilnehmer qualifizieren sich für den Bundesentscheid, am Ende steht ein weltweiter Wettbewerb.

Neue NWG-Seite

Die neue Seite ist in Arbeit und wird im Sommer 2017 online gehen. Anregungen an die Geschäftsstelle sind willkommen.

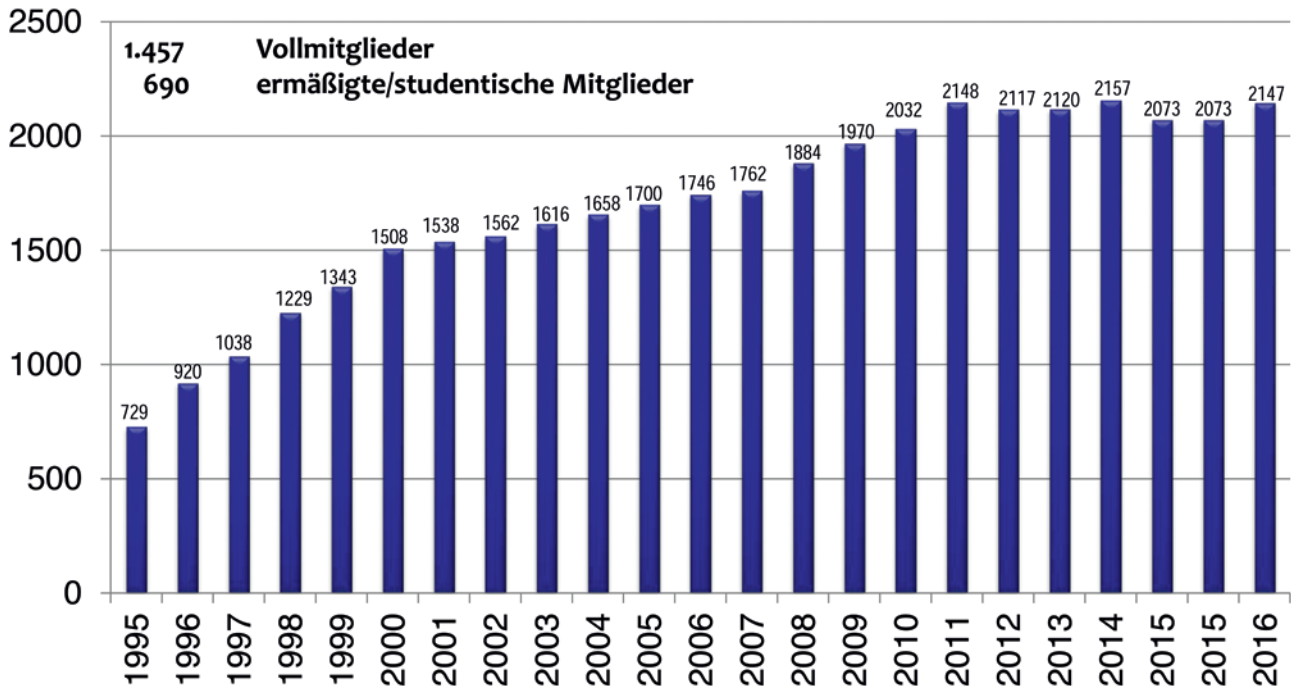


Abb. 1: Entwicklung der Mitgliederzahlen 1995 – 2016

Webportal „dasGehirn.info“

Das Niveau der journalistischen Beiträge im Internetportal ist sehr hoch und wissenschaftlich abgesichert. Durch die wissenschaftlichen Berater ist gewährleistet, dass das Portal nur seriöse Informationen veröffentlicht. Um eine finanzielle Grundlage für den Erhalt des Internetportals „dasGehirn.info“ zu schaffen und dieses von einer Finanzierung durch die Gemeinnützige Hertie-Stiftung weniger abhängig zu machen, wurde 2016 ein Förderverein für dasGehirn.info gegründet, dessen einzige Aufgabe es ist, Spenden zu empfangen. Mitglieder können Firmen, Institutionen aber auch Privatpersonen werden.

DFG-Fachgutachterwahl

Die NWG konnte ihr Vorschlagsrecht für die Wahl von Fachgutachtern erfolgreich nutzen und zahlreiche NWG – Mitglieder in die DFG-Fachkollegien bringen.

Preise der NWG

Die NWG vergibt weiterhin in zweijährigem Rhythmus auf der Göttinger Tagung zwei Wissenschaftspreise (Schilling Forschungspreis und FEI Technologie Preis). Die Verleihung 2017 fand am Tag der Mitgliederversammlung statt.

Der Jugend forscht – Sonderpreis wird jährlich vergeben. Für die NWG übergibt diesen NWG-Mitglied C. Duch (Mainz), der Mitglied der Bundesjury bei Jugend forscht ist.

8. Verschiedenes

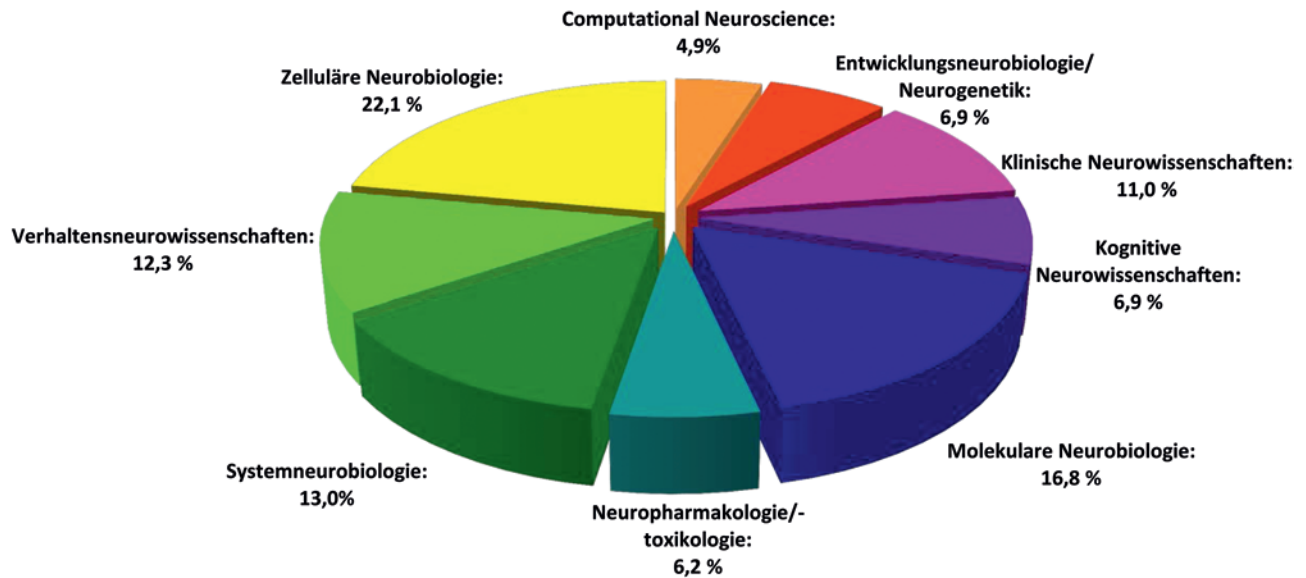
March for Science

Diese weltweit initiierte Kundgebung wird am 22. April 2017 in über 300 Städten auf der ganzen Welt stattfinden. Ziel ist, für den Wert von Wissenschaft und Evidenzbasiertheit im Zeitalter „alternativer Fakten“ einzutreten. Der Vorstand unterstützt dieser Initiative und ermutigt die Mitglieder, sich zu beteiligen.

Ende der Sitzung: 14:30 Uhr

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger
(Präsident)

Protokollführer
Prof. Dr. Christian Steinhäuser
(Generalsekretär)



	2016	2015	2014
Computational Neuroscience:	4,9%	5,1%	4,3%
Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:	6,9%	6,7%	6,7%
Klinische Neurowissenschaften:	11,0%	11,3%	11,8%
Kognitive Neurowissenschaften:	6,9%	7,3%	5,9%
Molekulare Neurobiologie:	16,8%	16,6%	17,1%
Neuropharmakologie/-toxikologie:	6,2%	6,7%	7,1%
Systemneurobiologie:	13,0%	12,7%	13,2%
Verhaltensneurowissenschaften:	12,3%	11,8%	11,3%
Zelluläre Neurobiologie:	22,1%	21,8%	22,1%

Abb. 2: Sektionszugehörigkeit der Mitglieder

Neueintritte

Folgende Kolleginnen und Kollegen dürfen wir als Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft begrüßen:

Adel Youssef Bahader, Iman (Göttingen)
 Ahmed, Zurna (Oldenburg)
 Albrecht, Dr. Anne (Magdeburg)
 Ander, Dr. Ramos (Tübingen)
 Angamo, Eskedar Ayele (Berlin)
 Anisimova, Margarita (Hamburg)
 Arlt, Friederike (Göttingen)
 Azami Movahed, Mehrnaz (Hamburg)
 Berger, Dr. Thomas (Bonn)
 Bergmann, Sonja (Heidelberg)
 Bernhardt, PhD Nadine (Dresden)
 Bexter, Alexander (Aachen)
 Bils, Christiane (Heidelberg)

Bodaghabadi, Narges (Göttingen)
 Buchwald, Daniela (Göttingen)
 Buys, David (Wolfenbüttel)
 Carus-Cadavieco, Marta (Berlin)
 Chen, Jiesi (Düsseldorf)
 Chou, Dr. Wen-Chuang (Göttingen)
 Ciganok, Natalja (Aachen)
 Durairaja, Archana (Magdeburg)
 Eickelbeck, Dennis (Bochum)
 Eiffler, Ina (Greifswald)
 Elgamil, Mohamed (Düsseldorf)
 Elzoheiry, Shehabeldin (Heidelberg)
 Erni, Iris (Biberach/Riß)
 Eßlinger, Manuela (Bochum)
 Falck, Joanne (Berlin)
 Fibi, Katharina (Heidelberg)

- Floßmann, Tom (Jena)
 Gerwin, Laura (Planegg-Martinsried)
 Ghasemi Hanidabadi, Dr. Hatef (Sari, Iran)
 Ghelani, Dr. Tina (Göttingen)
 Gowrisankaran, Sindhuja (Göttingen)
 Greschner, Prof. Dr. Martin (Oldenburg)
 Gretenkord, Dr. Sabine (Hamburg)
 Grothe, Dr. Matthias (Greifswald)
 Gültekin, Yasemin Betül (Tübingen)
 Halfmann, Claas (Aachen)
 Hampel, Philip (Hannover)
 Handara, Gerry (Planegg-Martinsried)
 Hassani Nia, Fatemeh (Hamburg)
 Henning, Miriam (Göttingen)
 Hernandez-Miranda, Dr. Luis Rodrigo (Berlin)
 Hinze, Annika (Göttingen)
 Hirschberg, Dr. Stefan (Bristol,UK)
 Hu, Bo (Heidelberg)
 Hürkey, Silvan (Mainz)
 Jabbari Lak, Pegah (Heidelberg)
 Jacob, Dr. Simon (München)
 Jakobi, Hannah (Heidelberg)
 Kaas, Thomas (Jena)
 Kalepu, Sri Krishna Raja Kiran (Ulm)
 Karapinar, Raziye (Bochum)
 Kaushik, Dr. Rahul (Magdeburg)
 Kelsch, Dr. Wolfgang (Mannheim)
 Keup, Christian (Jülich)
 Khakipoor, Shokoufeh (Freiburg)
 Khodaie, Babak (Magdeburg)
 Kienle, Dr. Eike Christoph (Mainz)
 Kley, Beatrice (Biberach)
 Korotkova, Dr. Tatiana (Berlin)
 Krächan, Elisa (Kaiserslautern)
 Krick, Niklas (Mainz)
 Kruse, Hanna (Bochum)
 Lee, Bolam (Marburg)
 Lenz, Dr. Melanie (Bochum)
 Lichter, Katharina (Würzburg)
 Lotfinia, Ahmad Ali (Magdeburg)
 Maaty, Ahmed Reda (Freiburg)
 Meiser, Sonja (Oldenburg)
 Memmesheimer, Dr. Raoul-Martin (Bonn)
 Meyer, Jan (Düsseldorf)
 Mot, Dr. Alexandra (Göttingen)
 Müller, Nicolas (Kaiserslautern)
 Neubert, Valentin (Marburg)
 Neumaier, Felix (Köln)
 Ojeda-Alonso, Julia Anai (Berlin)
 Ouali Alami, Najwa (Ulm)
 Pielage, Prof. Dr. Jan (Kaiserslautern)
 Pilothe, Jennifer (Bamberg)
 Prabhakar, Priyadharshini (Magdeburg)
 Redecker, Tobias Manuel (Marburg)
 Reiner, Prof. Dr. Andreas (Bochum)
 Renner, Simon (München)
 Robacha, Magdalena (Aachen)
 Rodewald, Andrea (Jena)
 Roselli, PhD Francesco (Ulm)
 Savvateev, Lurii (Magdeburg)
 Scharkowski, Dr. Franziska (Magdeburg)
 Schneider, Dr. Katharina (Berlin)
 Sczygiol, Rafaela (Heidelberg)
 Selvi, Jasmin (Berlin)
 Singh, Aditya (Göttingen)
 Soós, Julien (Bonn)
 Spoida, Dr. Katharina (Bochum)
 Srisawang, Lalita (Heidelberg)
 Sun, Miao (Münster)
 Theilmann, Dr. Wiebke (Helsinki, Finland)
 Tolve, Marianna (Bonn)
 Tönnies, Eric (Greifswald)
 Van Dijk, Dr. Roelof Maarten (München)
 van Gaalen, PhD Marcel (Göttingen)
 Vuong, Minh Phung (Heidelberg)
 Wang, Yuan (Heidelberg)
 Wegener, Dr. Stephanie (Ashburn, USA)
 Weingarten, Dennis (Kaiserslautern)
 Welzel, Lisa (Hannover)
 Wiesbrock, Christopher (Aachen)
 Wolbeck, Laura (Heidelberg)
 Yang, Che Ho (Seoul, Korea)
 Yazgan, Taylan (München)
 Zhang, Dr. Natascha (Göttingen)
 Ziegler, Katharina (Heidelberg)
 Zimmermann, Juliane (Köln)
- Der Mitgliedsstand zum 1. Juni 2017 beträgt 2.192 Mitglieder.

Jugend forsch – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen Sonderpreis für ein neurowissenschaftliches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forsch“. Der Preis ist mit 1.000 € dotiert, zudem werden die Preisträger zur Göttinger Tagung eingeladen und erhalten für ein Jahr ein freies Abonnement für *Neuroforum*.

Die Preisträger 2017 ist der 17-jährige Eric Skaliks aus Würselen, Schüler am Sächsischen Landesgymnasium Sankt Afra zu Meißen. Neben dem Sonderpreis der NWG für eine Arbeit auf dem Gebiet der Neurowissenschaften erhielt er den 4. Preis der Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e. V. in Höhe von 1.000 € sowie den Konrad-Zuse-Jugendpreis für Informatik der Eduard-Rhein- Stiftung über 1.500 €.

Eric Skaliks entwickelte einen automatischen Notenschreiber. Wer schon einmal Musik komponiert hat, kennt das Problem: Man hat etwas Interessantes improvisiert und auf einen Tonträger aufgenommen. Nun sollen diese Takte zu einer Komposition weiterentwickelt werden. Dabei ist es hilfreich, die Improvisation als Noten vor sich zu haben. Höchst praktisch wäre daher eine Software, die die Musik automatisch in Noten umschreibt. Ein solches Programm hat Eric Skaliks entwickelt. Seine Software basiert auf einem künstlichen neuronalen Netzwerk – ei-

nem noch jungen Ansatz in der Informatik, der sich an die Funktionsweise von Nervensystemen anlehnt. Klaviermusik kann der Prototyp des Jungforschers bereits erfolgreich analysieren. Nun arbeitet er daran, dass sein Programm in der Lage sein wird, auch andere Instrumente zu erkennen und ihre Töne in Noten umzusetzen.

Der Preis wurde von NWG-Mitglied Professor Carsten Duch, der auch Mitglied der Fachgebietsjury Biologie bei Jugend forsch ist, beim Bundeswettbewerb, der vom 25. – 28. Mai 2017 in Erlangen stattfand, überreicht.



Der 17-jährige Eric Skaliks

Ausblick

Für die nächsten Ausgaben von *Neuroforum* werden folgende Beiträge vorbereitet:

Neue pharmakologische Strategien zur Augmentation von Extinktionslernen in der Angsttherapie

*Simone B. Sartori und Nicolas Singewald**

Dynamische Kommunikation zwischen Neuronen und Gliazellen *in vivo* – wie Plastizität und Funktion myelinisierter Axone im Modell Zebrafisch untersucht werden können

Franziska Auer und Tim Czopka

Veränderung von Membranlipiden schützt vor neuronaler Insulinresistenz in Alzheimermodellen

Viola Nordström und Silke Herzer

Synaptische Transmission im Immunsystem

David R. Stevens und Jens Rettig

Altersbedingte Veränderungen der Mikrogliazellen: Ihre Rolle bei gesundem Altern des Gehirns und bei neurodegenerativen Erkrankungen

Olga Garaschuk

Preview

The following contributions are in preparation for the next issues of *Neuroforum*:

The neural events that change perception

Krug, Kristine

Influence of locomotion on sensory information processing and the underlying neuronal circuits

Busse, Laura

Altruism and Cooperation from a Cognitive Neuroscience Perspective

Windmann, Sabine

Selective degeneration of dopamine neurons in Parkinson's disease: emerging roles of altered calcium homeostasis and nucleolar function

Liss, Birgit

To fight or flee, that is the question. New insights into the control of aggression by neurotransmitters gained from crickets

Stevenson, Paul

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Beitrittserklärung:

Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis

Name

Vorname

Titel

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma

Straße

PLZ, Ort

Tel./E-Mail

Privatadresse

Straße

PLZ, Ort

Tel.

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

Datum/Unterschrift

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

Datum/Unterschrift

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Stefanie Korthals
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
Zelluläre Neurowissenschaften
Robert-Rössle-Straße 10

13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:
(bitte ankreuzen)

- Verhaltensneurowissenschaften
- Zelluläre Neurobiologie
- Entwicklungsneurobiologie und Neurogenetik
- Neuropharmakologie und -toxikologie
- Systemneurobiologie
- Molekulare Neurobiologie
- Klinische Neurowissenschaften
- Computational Neuroscience
- Kognitive Neurowissenschaften

Ich bin Student ja nein
(Bescheinigung anbei)

Ich bin weiblich männlich

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

- 70,- €/Jahr ordentliches Mitglied
- 30,- €/Jahr Studenten, Mitglieder im Ruhestand, Arbeitslose

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDEBD110

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartenummer _____

Exp. Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

Bankeinzugsermächtigung:

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem Konto

bei der Bank _____

IBAN _____

BIC _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

11th FENS Forum of Neuroscience

7-11 July 2018 | Berlin, Germany

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)
Hosted by The German Neuroscience Society




The 20th Anniversary of FENS

Where European neuroscience meets the world

SAVE THE DATE

FENS Forum 2018 has an exciting scientific programme, together with the 'Bridging Knowledge Session', special interest events, satellite events, networking events, business meetings and much more.

List of themes:  Development • Excitability, synaptic transmission, network functions • Disorders of the nervous system • Sensory and motor systems • Sleep, autonomic and neuroendocrine systems • Cognition and behaviour • Computational neuroscience • Novel Methods and Technology Development.

KEY DATES

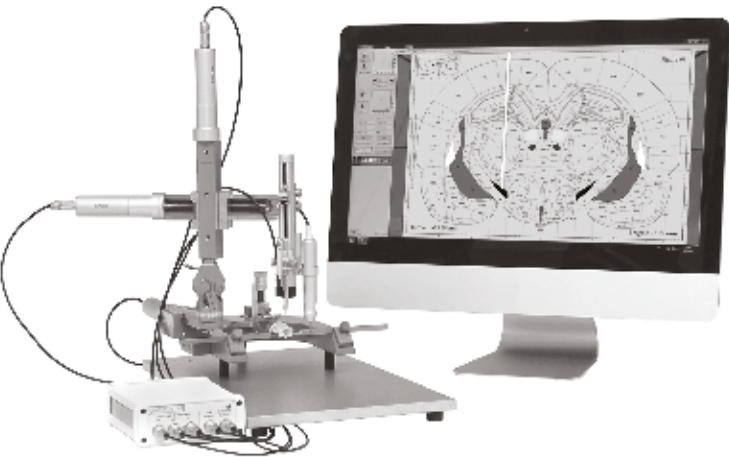
1 July 2017: Preliminary scientific programme online

1 Dec 2017 – 13 Feb 2018: Early registration and abstract submission

1 Dec 2017 – 13 Feb 2018: FENS-IBRO/PERC travel grants applications

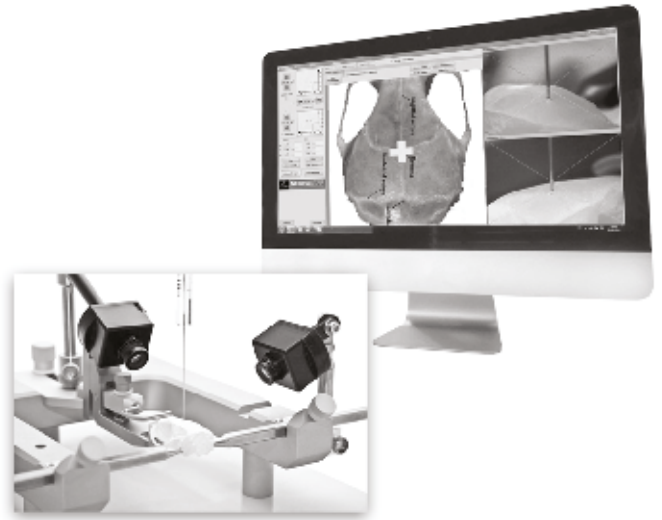


Drill and Injection Robot



- High Throughput Drill & Inject
- Multiple Animal Procedures
- Multisite Injections
- No Tool Exchange

Smart BregmaFinder



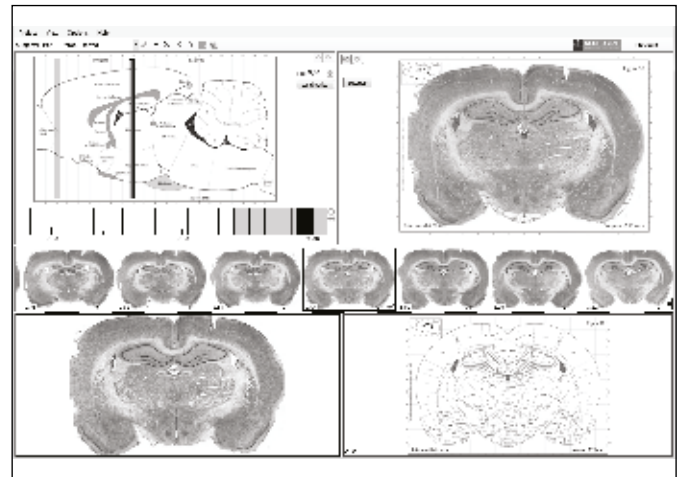
- Bregma Detection
- Camera-Driven Positioning
- Experiment Monitoring
- Video Streaming

Glass Capillary Injector



- Ultraprecise Nanoinjection
- Wireless Injection Control
- *In Vitro* or *In Vivo* Experiments
- PC and SmartPhone Control

HistoMatch



- Histology Slice Digitization
- Smart Atlas Matching
- Intuitive Slice Manipulation
- Easy and High Throughput