

Schmerz, Kognition und funktionelle Bildgebung

**13. Jahrestagung DGNB
Leipzig 2011**

PD Dr. med. habil. Rainer Scheid
Abteilung Neurologie
Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig

Inhalt

1. Prolog
2. Schmerz und Kognition
3. Schmerz und funktionelle Bildgebung
(Neuronale Korrelate)
4. Schlussfolgerungen

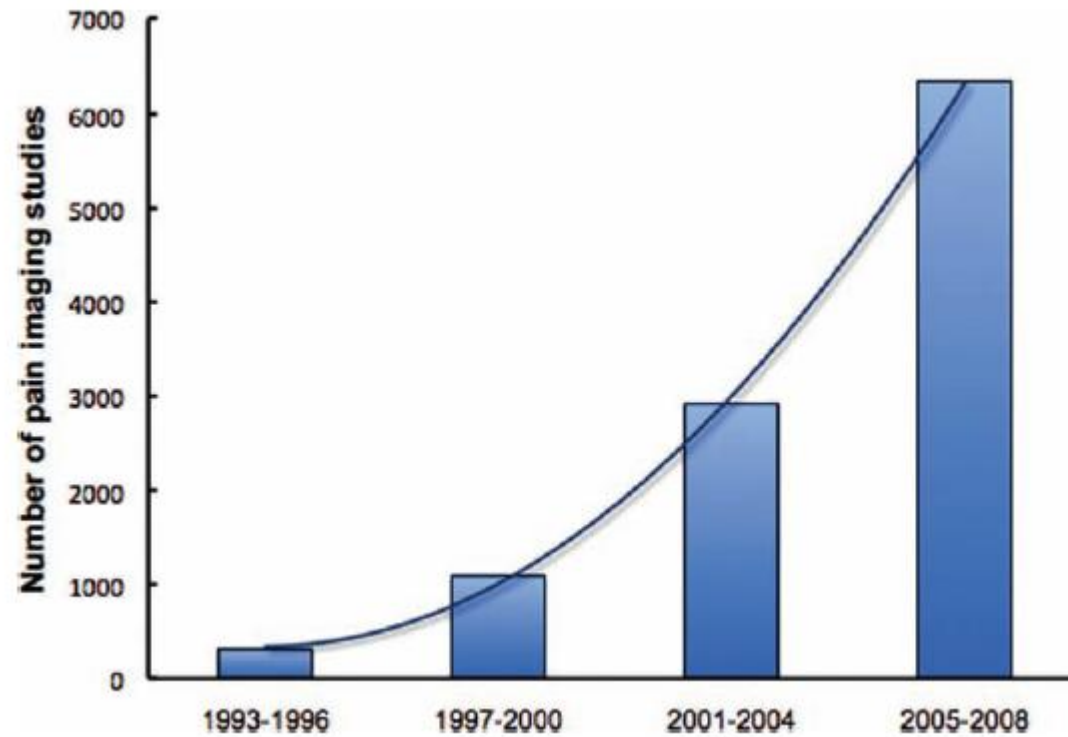
1. Prolog

Prolog

- Penfield und Holmes: “Pain has little, if any, true cortical representation.....”

Holmes et al., Brain Res 1911
Penfield et al., Brain 1937

Prolog



Prolog

- Penfield und Holmes: "Pain has little, if any, true cortical representation....."
- Ist Schmerz eine Krankheit?
IASP 1994: "unpleasant sensory or emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage"

Holmes et al., Brain Res 1911
Penfield et al., Brain 1937
IASP Task Force on Taxonomy, 1994

2. Schmerz und Kognition

Schmerz und Kognition

- Akuter Schmerz (Gesunde) \neq Chronischer Schmerz (Patienten)
- Chronischer Schmerz \rightarrow Kognition
 \neq
Chronischer Schmerz + neurologische Erkrankung \rightarrow Kognition
- Vielfache Einflussfaktoren: Depression, Angst, Schlafstörungen, Fatigue, Stress, Medikamente, Aggravation.....
- Chronischer Schmerz als kognitiver Prozess

Evidenz: cSchmerz und Kognition↓

- ~ 30 klinische Studien

Parameter: Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen, Screening Tests (MMSE)

Patienten: chron. Rückenschmerz, Fibromyalgie, rheumat. Arthritis, diabetische Polyneuropathien, CRPS u.a....

Tests: RT, CVLT, WMSR, PASAT, Stroop, WAIS-III DST, TMT, WCST, P-300 u.a.

Hart et al., Neuropsychol Rev 2000
Moriarty et al., Progr Neurobiol 2011

Evidenz: cSchmerz und Kognition↓

- ~ 10 tierexperimentelle/präklinische Studien

Parameter: Aufmerksamkeit, (räumliches) Lernen und Gedächtnis, decision making

Modelle: chemisch induzierte inflammatorische Arthritiden, kompressionsbedingte Radikulo(neuro)pathien, chemisch induzierte Colitis

Tests: Morris water maze, Operant nose-poke task, Rodent gambling task u.a.

Neugebauer et al., Brain Res Rev 2009
Moriarty et al., Progr Neurobiol 2011

Ergebnisse: cSchmerz und Kognition↓

- Klinische Studien:
 - 12 x keine Korrelationsanalysen
 - 5 x negative oder widersprüchliche Befunde
 - 13 x positive Korrelationen
- Tierexperiment:
 - 1 x kein Effekt
 - 9 x negative Auswirkung auf „Kognition“

Ergebnisse: cSchmerz und Kognition↓

- Aufmerksamkeit:

Sowohl subjektiv als auch objektiv gestört
Insbesondere geteilte Aufmerksamkeit und Wechsel („task switching“) sind vulnerabel

- Lernen und Gedächtnis:

V.a. Arbeitsgedächtnisleistungen an-/auffällig

Neugebauer et al., Brain Res Rev 2009
Moriarty et al., Progr Neurobiol 2011

Ergebnisse: cSchmerz und Kognition↓

- Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit:

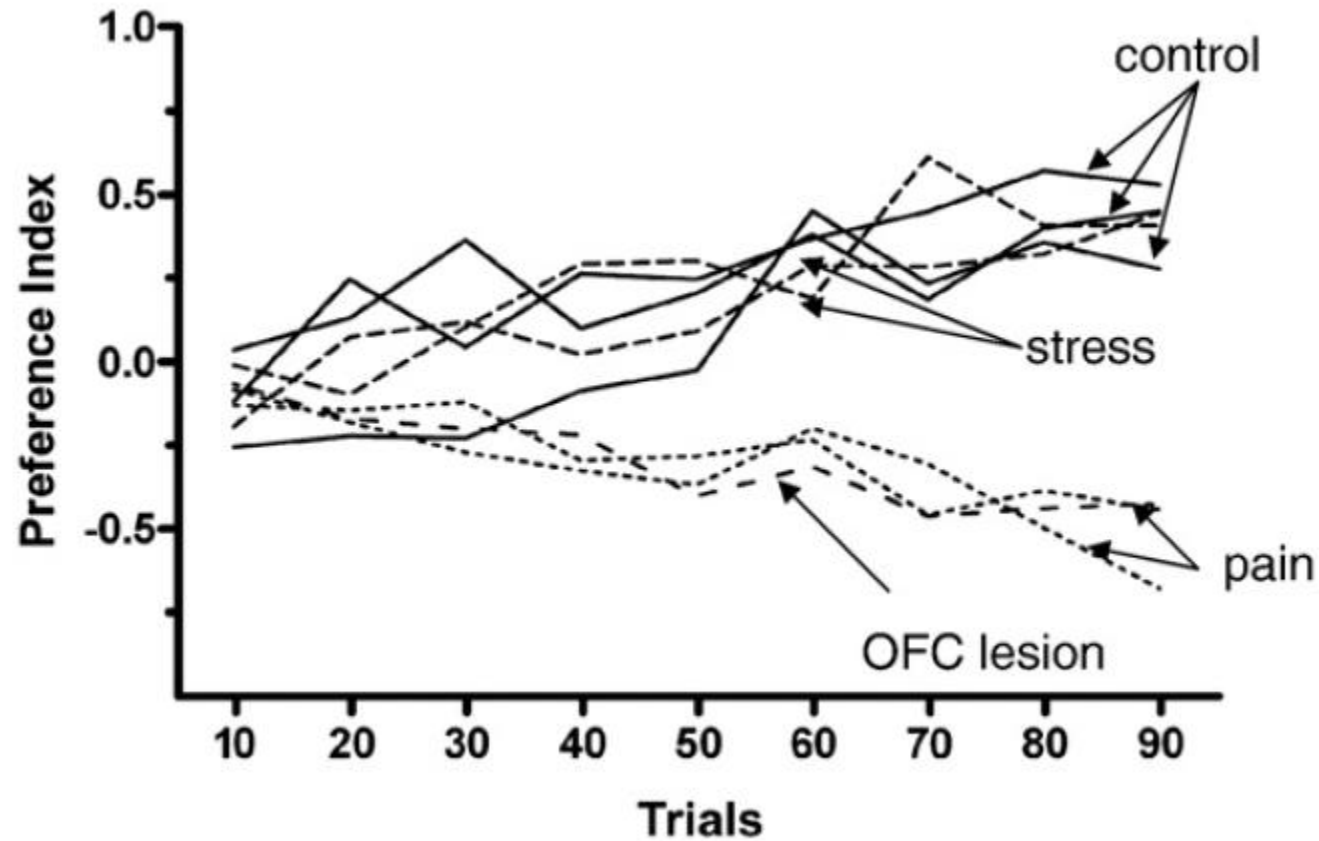
„Cognitive slowing“ und verlängerte Reaktionszeiten

- Exekutivfunktionen:

Widersprüchliche Befunde; Auffälligkeiten nur bei sehr hohen Anforderungen (evtl. außerhalb der Laborsituation); erhöhte Impulsivität

Neugebauer et al., Brain Res Rev 2009
Ji et al., J Neurosci 2010

Ergebnisse: cSchmerz und Kognition ↓



Pais-Vieira et al., Neurosci 2007

Evidenz: cSchmerz und Kognition↓

- Vielfache Limitationen:

Teilw. widersprüchliche Befunde, unklare Medikamenteneinflüsse, teilw. keine Kontrollgruppe, sehr heterogene Studienpopulationen, Einflüsse von Alter und Geschlecht, Schmerzdauer und -intensität, Einfluss von psychologischen Persönlichkeitsfaktoren, keine longitudinalen Studien, etc.....

- Relativ gutes klinisches Pro-Argument:

Verbesserungen von NPS-Testleistungen nach adäquater analgetischer Behandlung


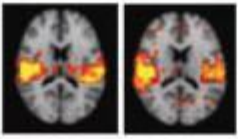
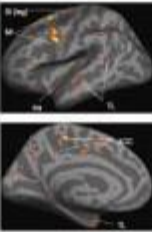
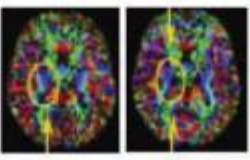
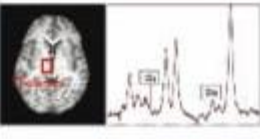
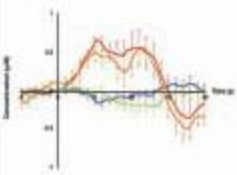
Tassein et al., Pain 2003
Jamison et al., J Pain Symp Manage 2003

3. Schmerz und (f)Bildgebung

Methoden

- fMRI: Konnektivität → funktionelle Neuroanatomie
- PET: Konnektivität → funktionelle Neuroanatomie
molecular imaging → Rezeptordichte, Transmitter
- MRS: Neurochemie → neuronale Integrität
- sMRT: DWI, VBM → strukturelle Neuroanatomie

Methoden

Technique	fMRI	Resting State Networks	Voxel-based Morphometry	Diffusion Tensor Imaging	Magnetic Resonance Spectroscopy	NIRS
Measures	BOLD activation	Functional connectivity	Cortical thickness	Structural connectivity	Metabolites	Cortical activation
Functionality	Evoked pain	Spontaneous pain	Gray matter density	Altered processing pathways	Neurotransmitters, neuronal markers	Evoked pain
Output						

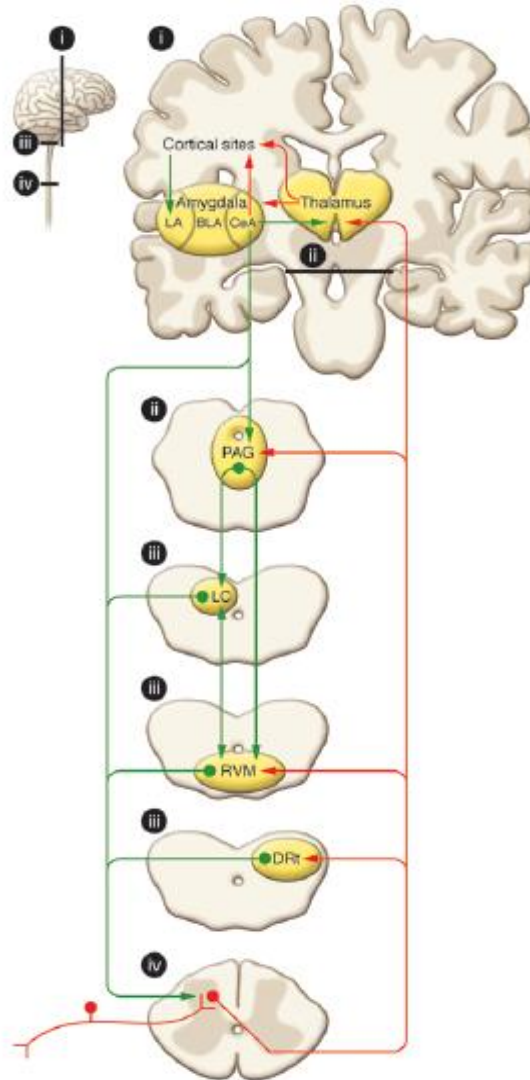
Sava et al., Mol Pain 2009

Methodologie

- Neuronale Antwort auf definierte, kurzfristige Schmerzreize (akuter Schmerz)
- Neuronale Antwort auf definierte, kurzfristige Schmerzreize **bei** cSchmerzpatienten
- Neuronale Antwort auf definierte, länger andauernde (tonische) Schmerzreize
- Neuronale Antwort auf chronischen Schmerz??
- Neurochemische Veränderungen i. Zus. mit cSchmerz
- Strukturelle Hirnveränderungen i. Zus. mit cSchmerz

Befunde – Pain Networks I

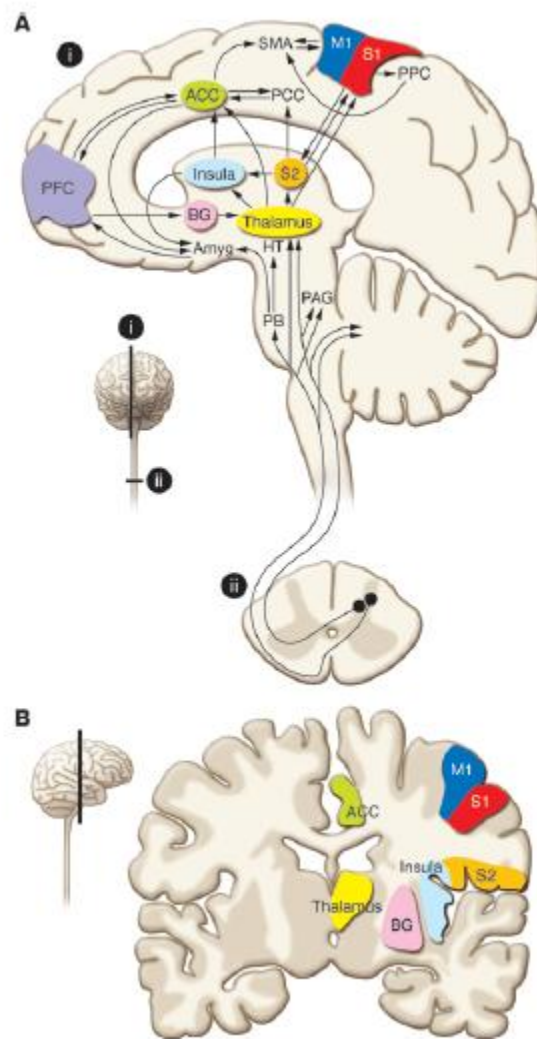
- Top-down-System der Schmerzmodulation (DPMS/DNIC)



Ossipov et al., J Clin Invest 2010

Befunde – Pain Networks II

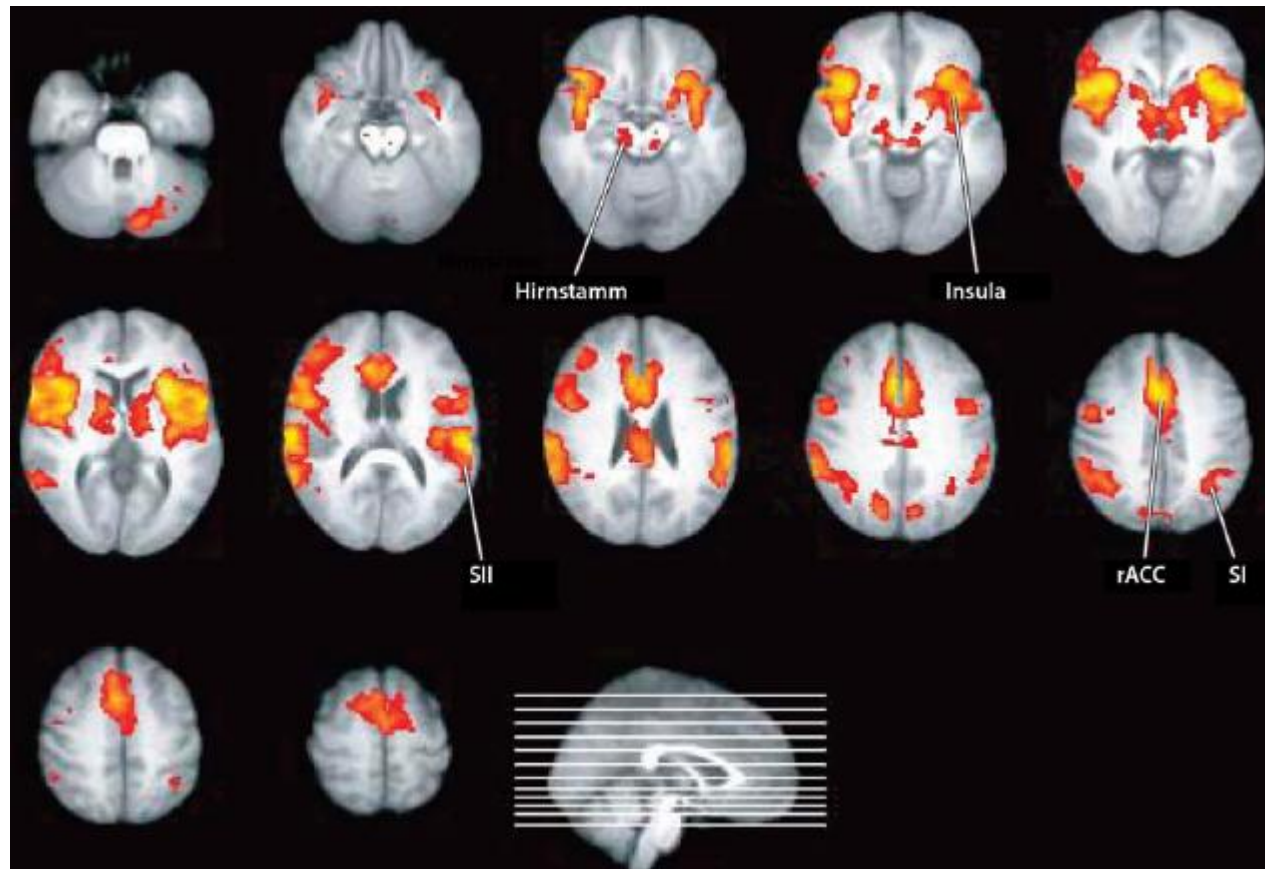
- Pain Matrix



Schweinhart et al., J Clin Invest 2010

Befunde – Pain Networks II

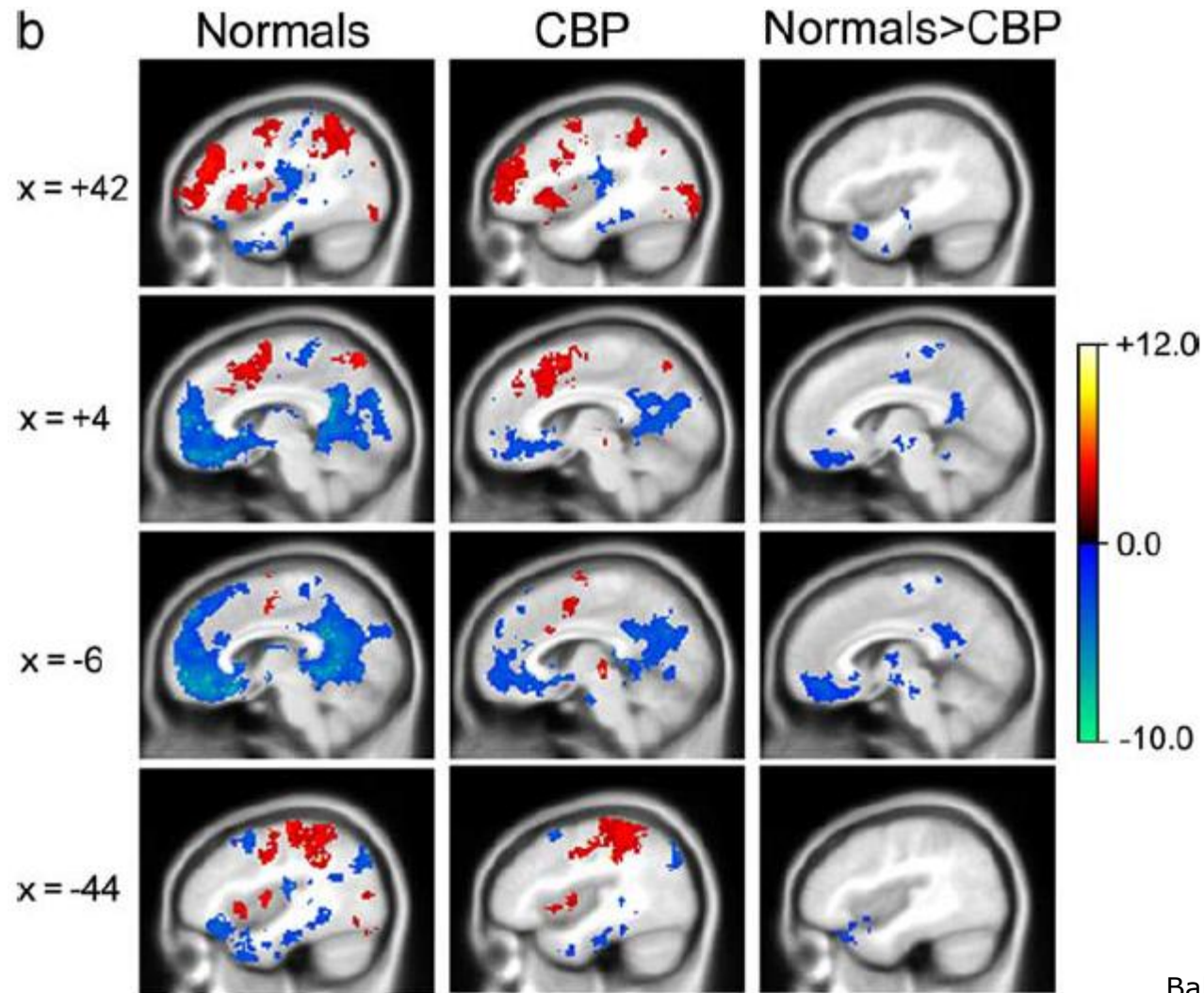
- Pain Matrix



Bingel et al., Physiology 2008

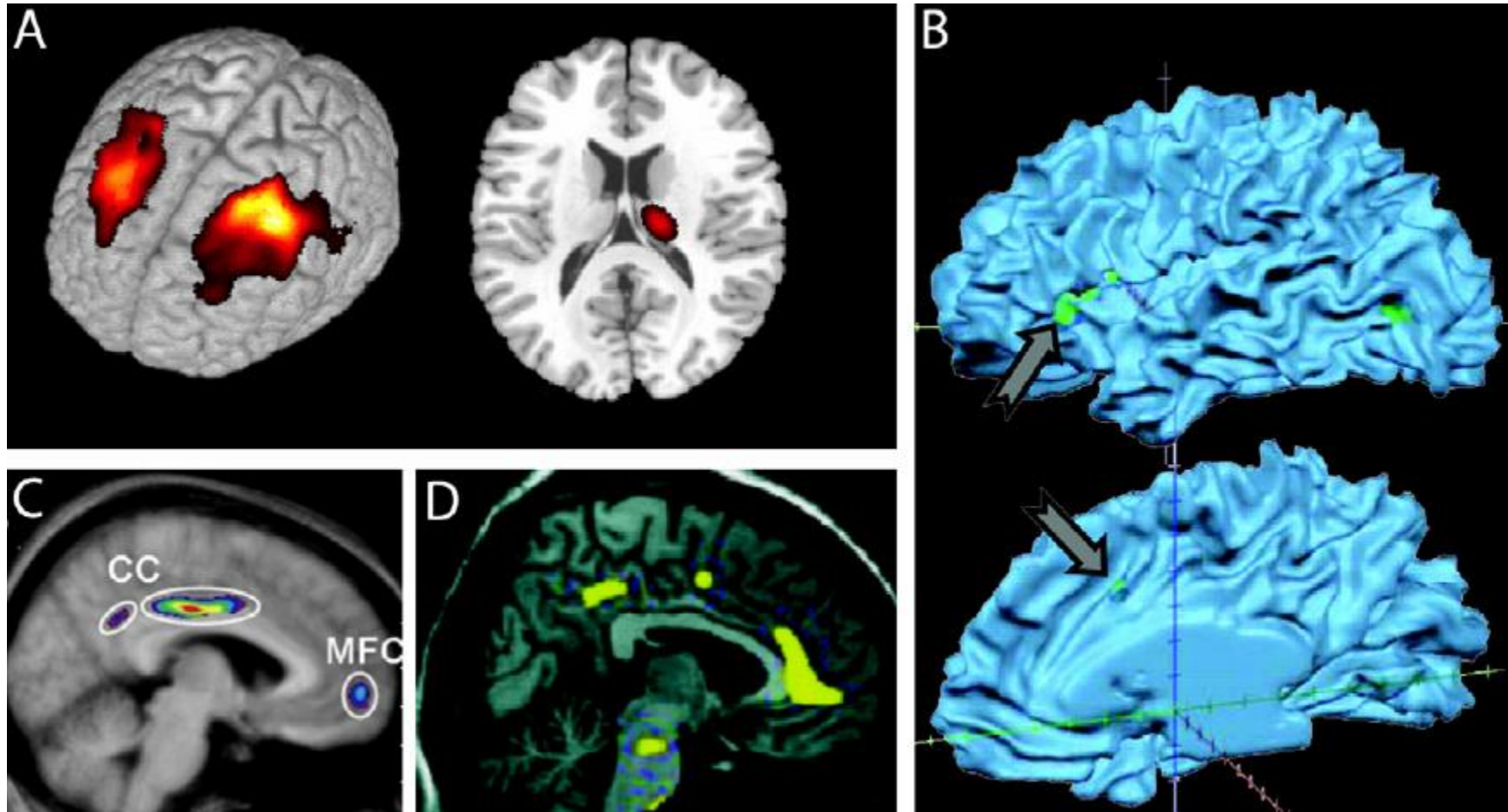
Befunde – Pain Networks III

- Resting state network



Baliki et al., J Neurosci 2008

Befunde – Strukturelle Veränderungen



Apakarian et al., Pain 2011

Befunde – Chemische Veränderungen

- Verminderte NAA-Konzentrationen im dorsolateralen PFC bei cRückenschmerzpatienten (MRS)
- Verminderte Opiat-Rezeptor Bindung bei cNeuropath. Schmerz (PET)
- Verminderte forebrain-D2-Rezeptordichte bei FM-Patienten und verminderte Dopamin Ausschüttung in Basalganglien bei akuten Schmerzreizen (PET)
- Verstärkte Glutamat abhängige GABAerge Inhibition von mPFC-Neuronen (TE)
- Verstärkte Aktivierung von Mikroglia und erhöhte Cytokin Ausschüttung (TE)

Gravech et al., J Neur Transm 2002
Jones et al., Eur J Pain 2004
Apkarian et al., Neurosc Lett 2006
Wood et al., Eur J Neurosci 2007
Ji et al., J Neurosci 2010

4. Schlussfolgerungen

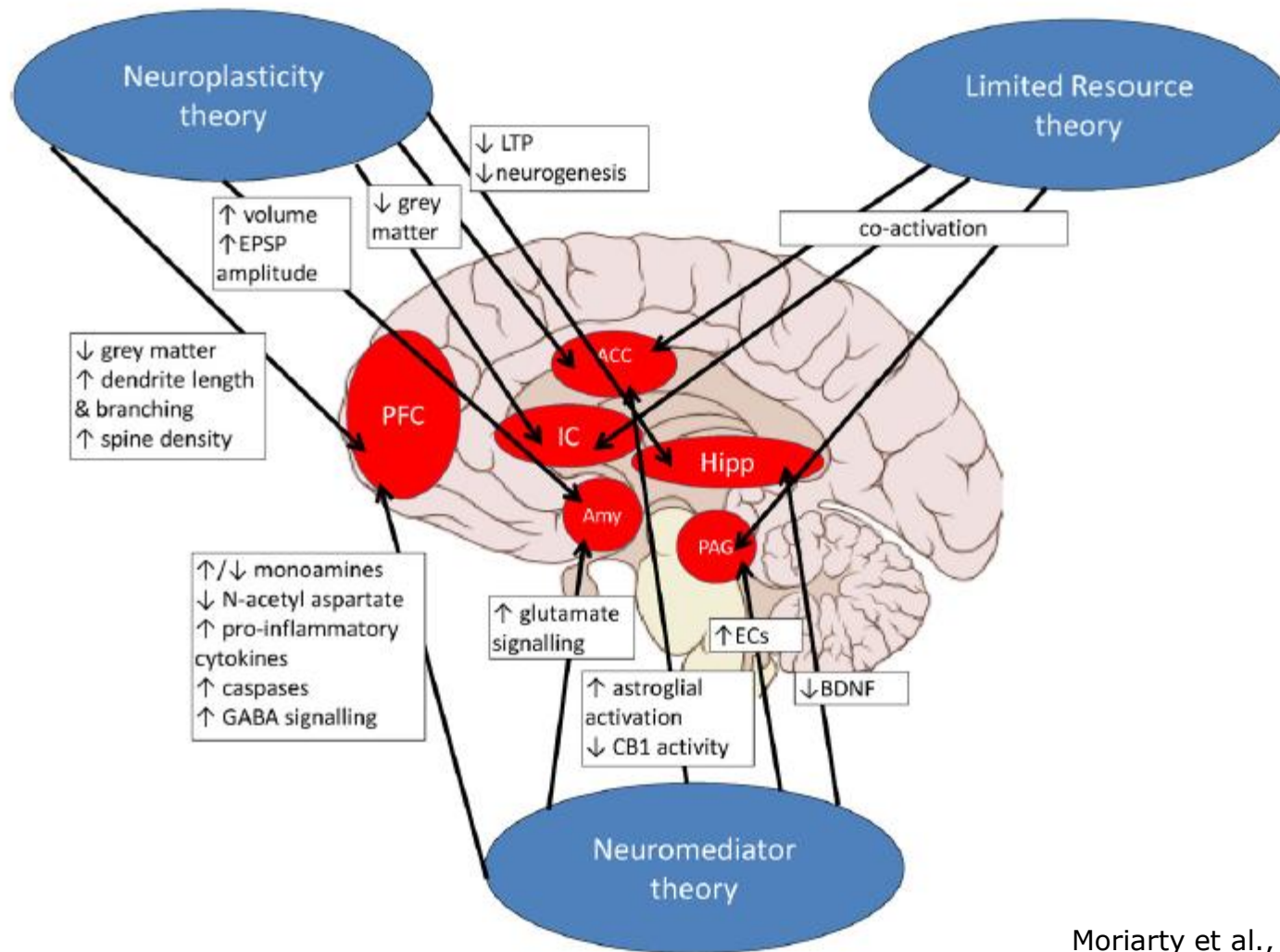
führt zu?
kommt von?

- cSchmerz geht offenbar mit ZNS-Veränderungen auf funktioneller, neurochemischer (Rezeptor, Transmitter) und struktureller Ebene einher

Schlussfolgerungen

- cSchmerz geht offenbar mit ZNS-Veränderungen auf funktioneller, neurochemischer (Rezeptor, Transmitter) und struktureller Ebene einher
- cSchmerz bedingt sehr wahrscheinlich kognitive Dysfunktion
- Kognitive Einschränkungen sind mglw. durch Veränderungen des ZNS bedingt, sie sind aber auch teilw. über begrenzte Ressourcen des Gesamtsystems zu erklären (z.B. Aufmerksamkeit und ACC)

Schlussfolgerungen



Moriarty et al., Progr Neurobiol 2011

Schlussfolgerungen

- cSchmerz geht offenbar mit ZNS-Veränderungen auf funktioneller, neurochemischer (Rezeptor, Transmitter) und struktureller Ebene einher
- cSchmerz bedingt sehr wahrscheinlich kognitive Dysfunktion
- Kognitive Einschränkungen sind mglw. durch Veränderungen des ZNS bedingt, sie sind aber auch teilw. über begrenzte Ressourcen des Gesamtsystems zu erklären (z.B. Aufmerksamkeit und ACC)
- Frage: in Zukunft fBildgebung zur „Objektivierung“ sowohl cSchmerz selbst als auch kognitiver Beeinträchtigung??

Schlussfolgerungen

- **Klinisches Fazit** zunächst:

cSchmerz tatsächlich als Krankheit auffassen

Andere Sichtweise auf Patienten/zu Begutachtenden

Schmerz, Kognition und funktionelle Bildgebung

**13. Jahrestagung DGNB
Leipzig 2011**

PD Dr. med. habil. Rainer Scheid
Abteilung Neurologie
Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig