

# 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

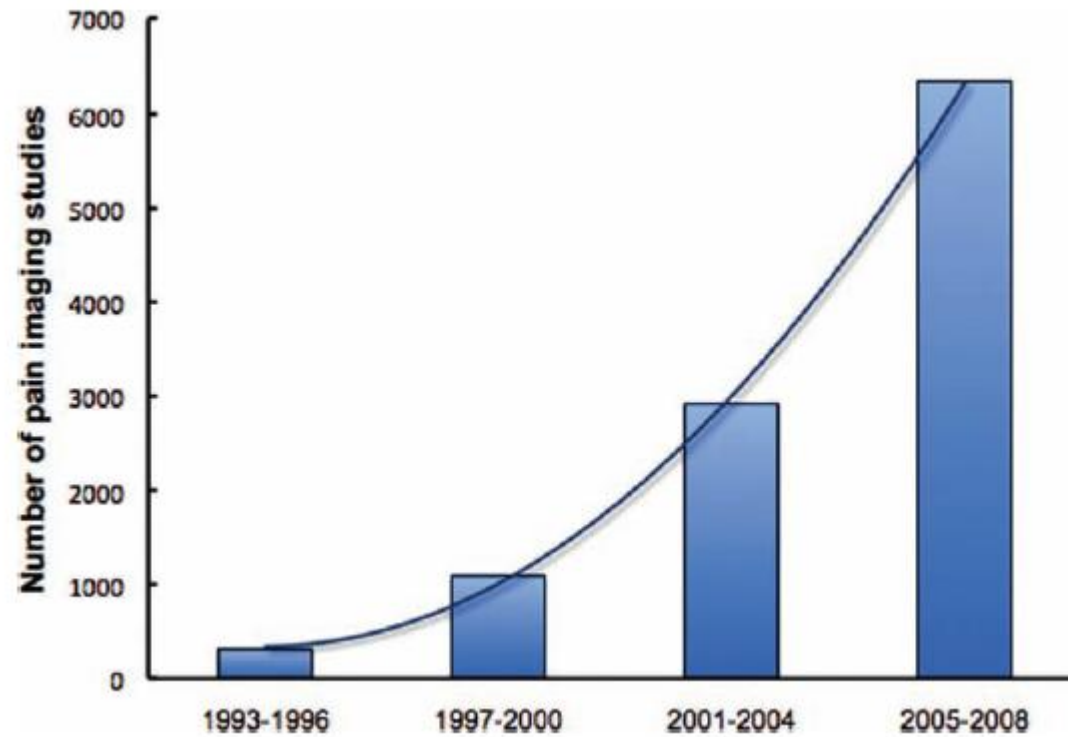
---

- 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:

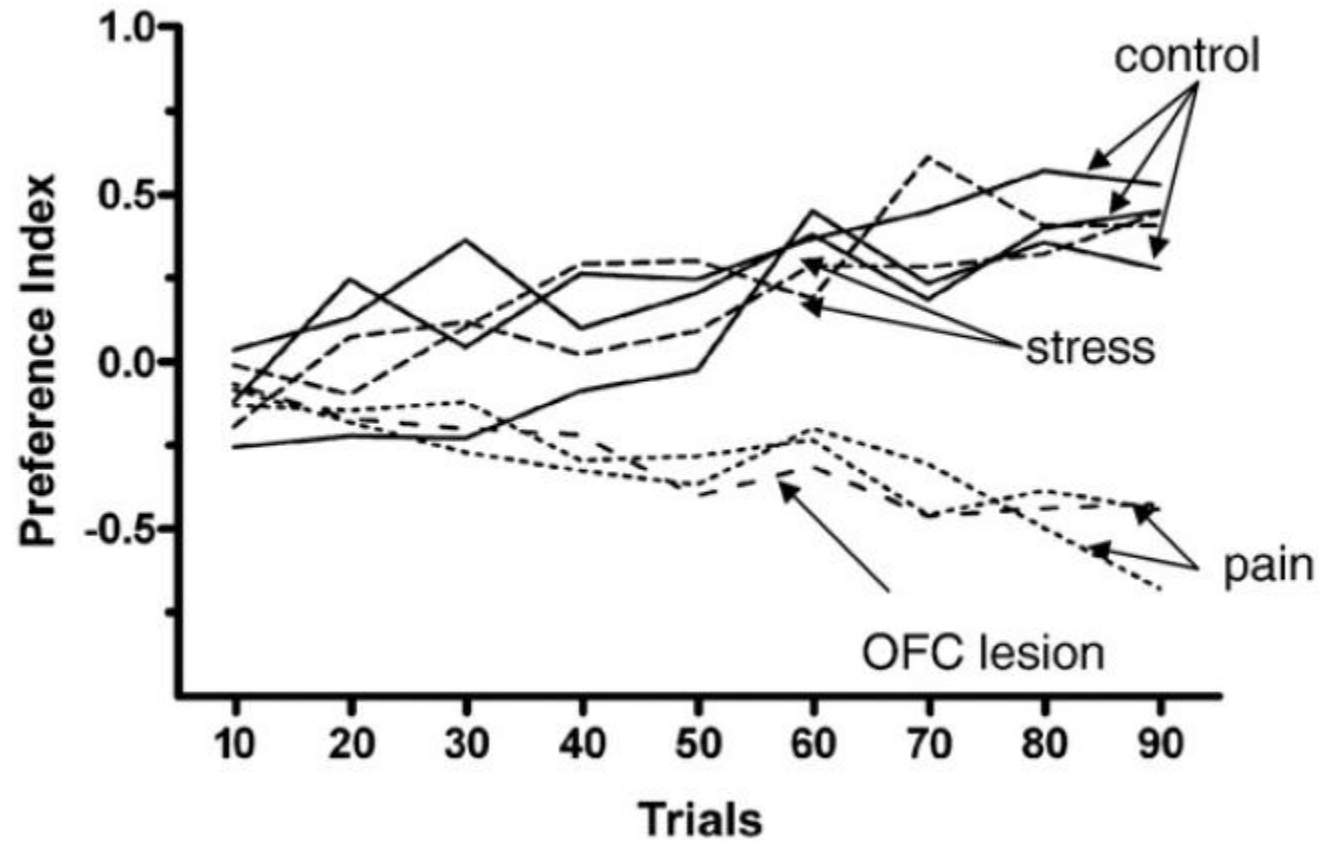
„Cognitive slowing“ und verlängerte Reaktionszeiten

- 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

---


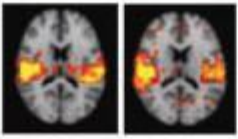
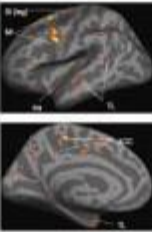
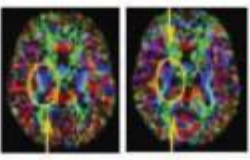
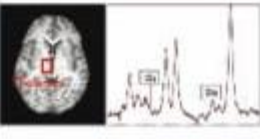
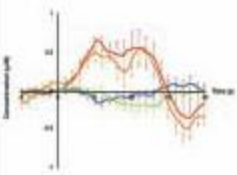


# Methoden

---

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

# Methoden

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

Sava et al., Mol Pain 2009

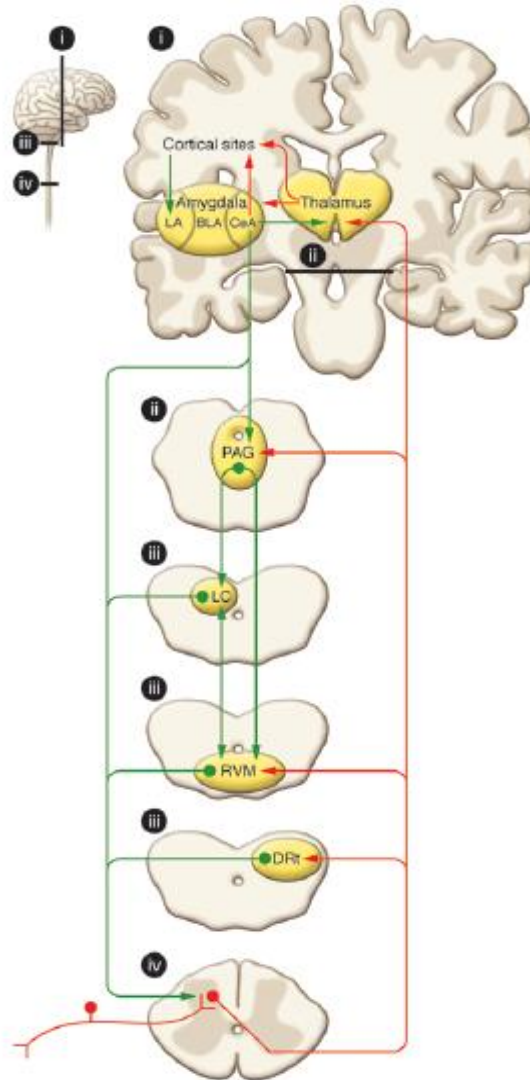
# Methodologie

---

- 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

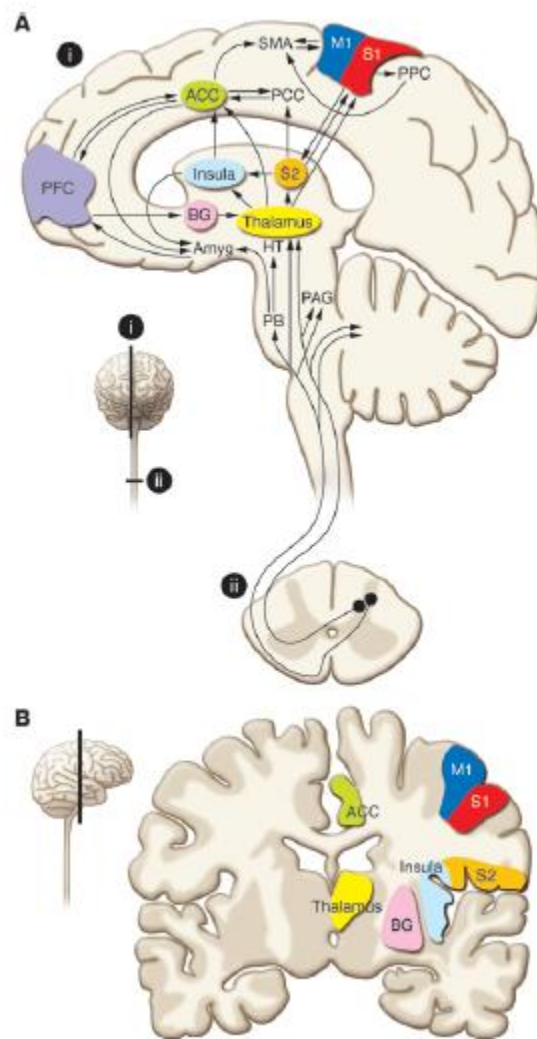
- Top-down-System der Schmerzmodulation (DPMS/DNIC)



Ossipov et al., J Clin Invest 2010

# Befunde – Pain Networks II

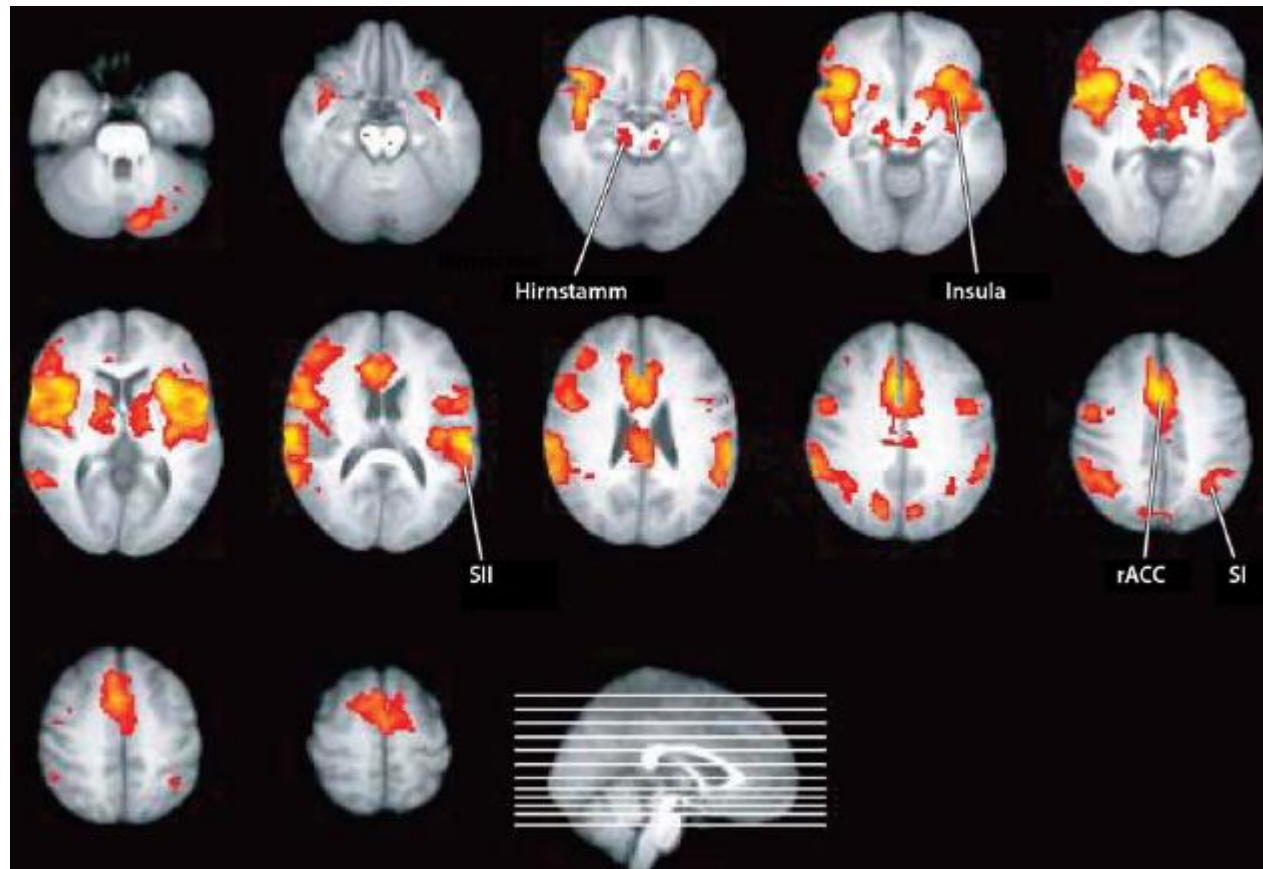
- Pain Matrix



Schweinhart et al., J Clin Invest 2010

# Befunde – Pain Networks II

- Pain Matrix

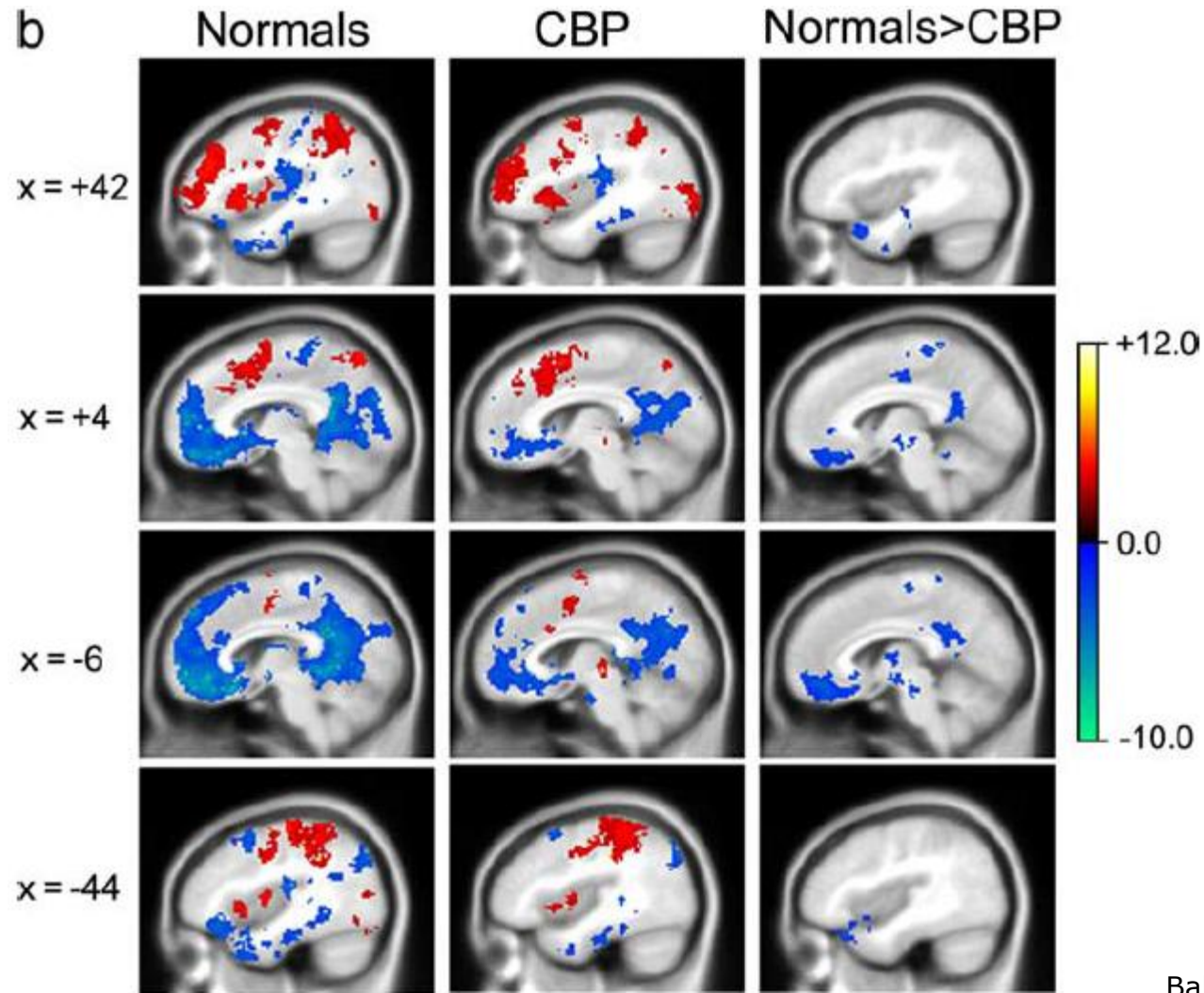


Bingel et al., Physiology 2008



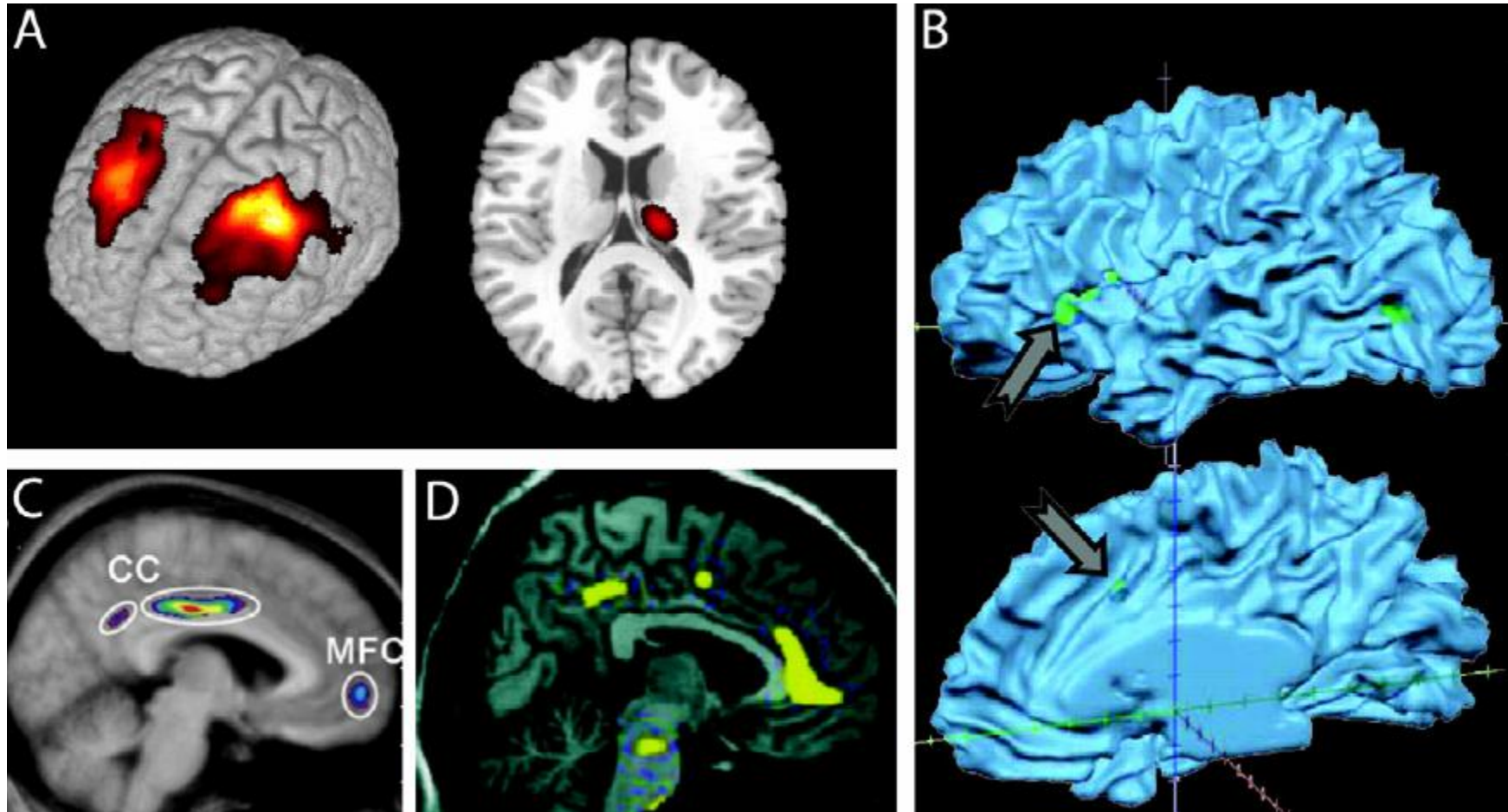
# Befunde – Pain Networks III

- 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?

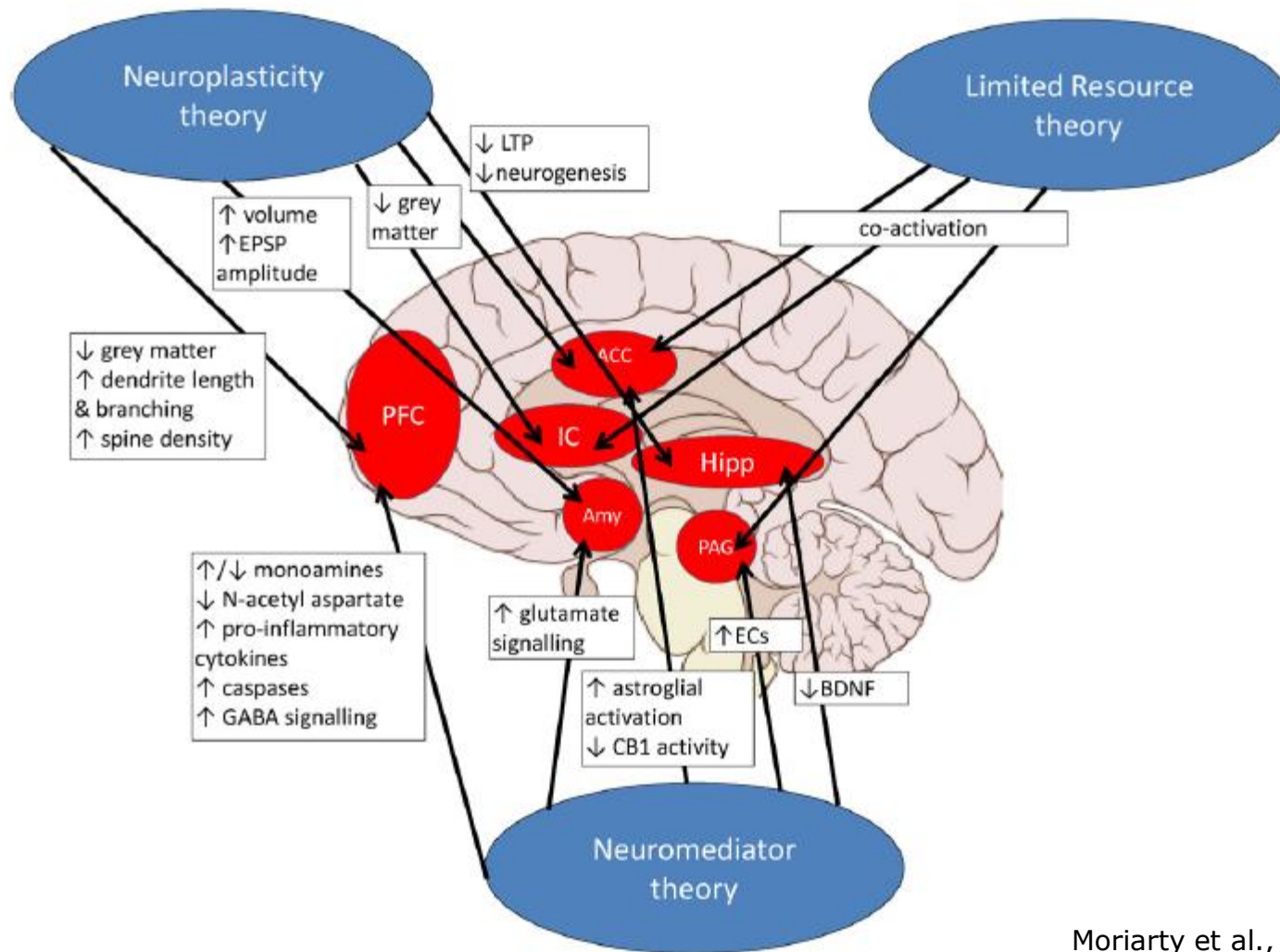
- cSchmerz geht offenbar mit ZNS-Veränderungen auf funktioneller, neurochemischer (Rezeptor, Transmitter) und struktureller Ebene einher

# 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