

Neurobiologie somatoformer Störungen *am Beispiel somatoformer Schmerz:*

eine Übersicht

Harald Bündel

Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin,
Psychotherapie und Medizinische Psychologie,
Klinikum rechts der Isar, TU München

Gliederung des Vortrags

I. Einführung

Auf dem Wege zu ..

II. neuronalen Grundlagen (fMRT)

III. neurochemischen und genetischen Grundlagen (PET)

II. immunologischen Grundlagen

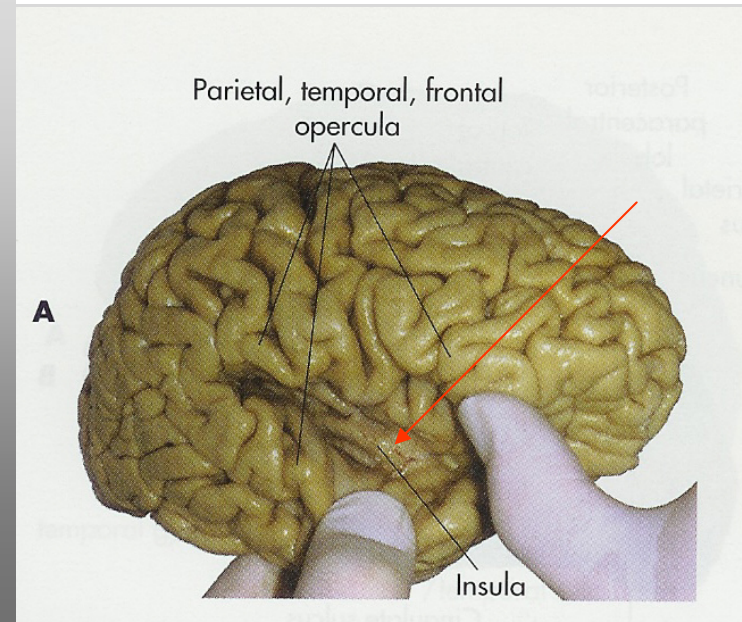
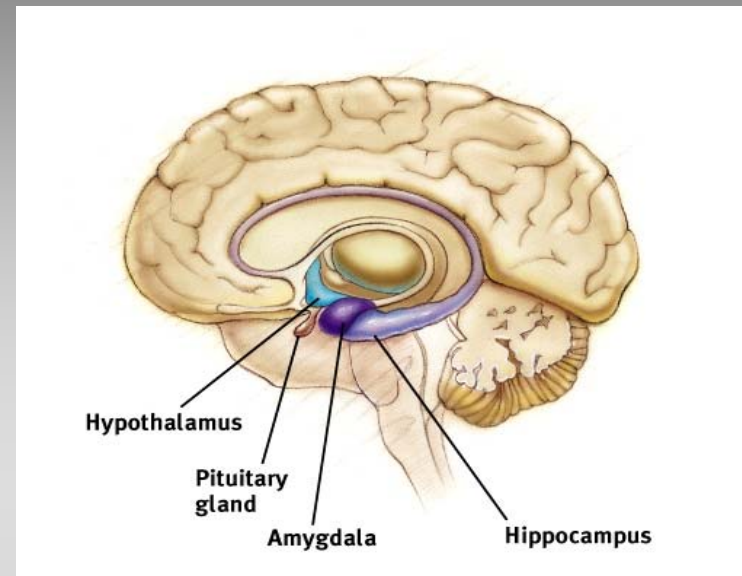
III. Abschließende Bewertung

I. Einführung: Neuroanatomie der Emotionsverarbeitung

Die Emotionsentstehung und –
wahrnehmung geschieht im
ZNS innerhalb komplexer
Netzwerke, u.a.:

- Präfrontaler Cortex
- Anteriorer Cingulärer Cortex (ACC)
- Amygdala
- Insel
- andere (limbische) Regionen

Davidson et al., *Trends Cogn Sci*, 1999



I. Einführung: Evolutionäre Perspektive

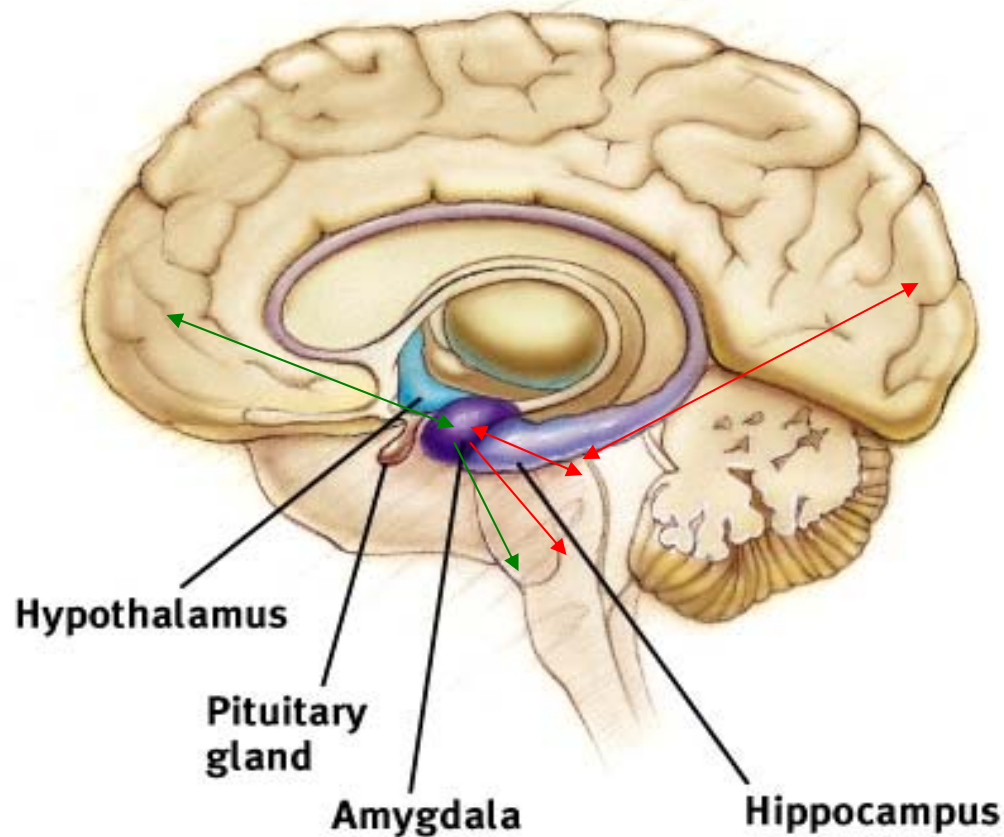
Das limbische System ist in Vorformen erstmals in sog. **“Proto- Vertebraten”** (Meerestiere) aufgetreten.

- Am Übergang von passiver Nahrungsaufnahme zu räuberischem Verhalten
- Die Evolution des limbischen Systems steht in Zusammenhang mit der **verbesserten Wahrnehmung des inneren Zustandes** des eigenen Organismus als Voraussetzung für aktives Verhalten in der Umwelt (Schmerz, Emotionalität, ...).

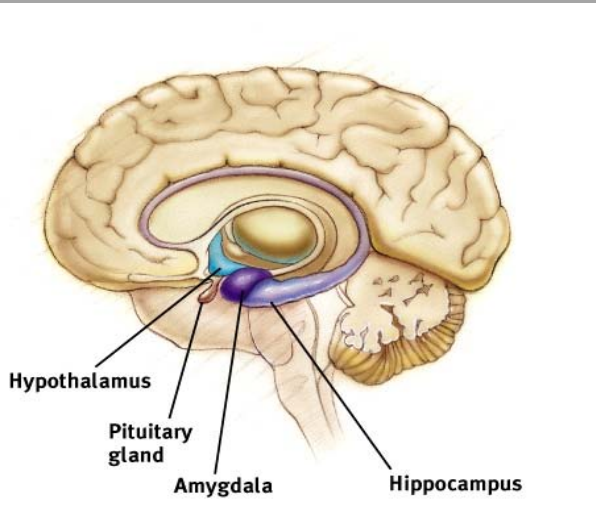
Zimmer, Science, 2000

Thalamo-amygdaläre Regelkreise: Prozessieren exteroceptive Stimuli ohne bewusste Wahrnehmung

Neocortikal-amygdaläre Regelkreise: (+ 12 msec): Bewusste, präzisere Wahrnehmung



Wie verändern bewusst erlebte Gefühle (präfrontal, ACC) diffusen subcortikalen Arousal (vegetativ-autonom) ?



I. **Ventromedialer präfrontaler Kortex (BA 9)** und **rostraler ACC**: Zentrum des „emotional processing“ („reflective awareness“)

(Hornak et al., *Brain*, 2003)

II. Präfrontale Projektionen enden an **inhibitorischen** amygdalären Interneuronen

(Hariri et al., *Biol Psychiatry*, 2003)

Hypothese: Das bewusste Erleben einer emotionalen Erfahrung führt über die verstärkte Aktivierung des **ventromedialen präfrontalen Cortex und des ACC** zu einer Inhibition sympathischer Aktivität und einer Erhöhung parasymphathischer Aktivierung.

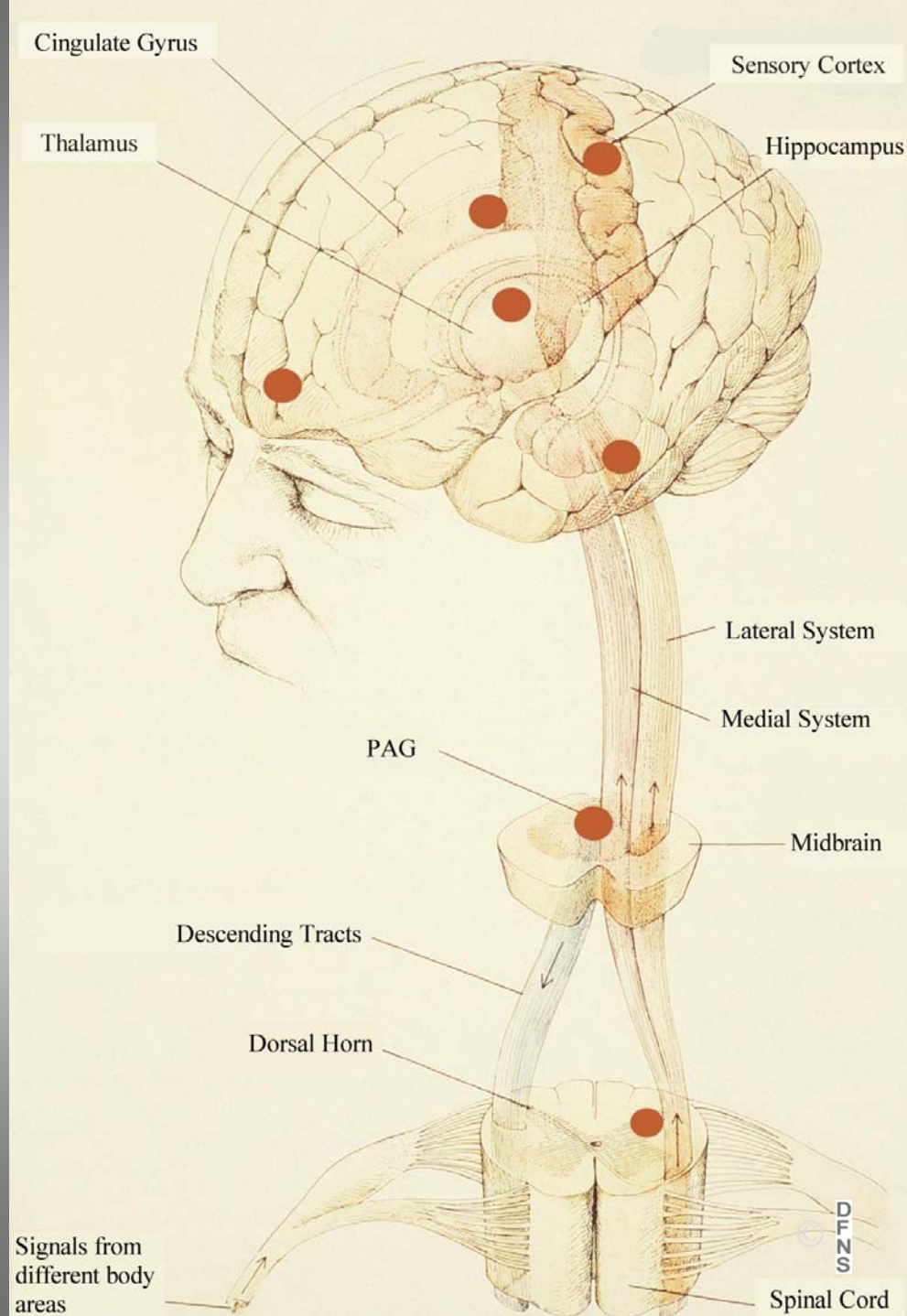
Drevets et al., 1999; Thayer et al., 2000; Critchley et al., 2002, Lane et al., in press.

**II. Was wissen wir über die *neuronalen*
Grundlagen chronischer
Schmerzen ?**

Entstehung chronischer Schmerzen

- Periphere Sensitivierung
 - Neuromentstehung
 - Ektope Impulsentstehung
- Zentrale Sensitivierung
 - Segmentale Kontrolle:
 - Inhibitorische Interneurone ↓
 - Excitatorische Interneurone ↑
 - Zentrale Kontrolle:
 - Descendierende Inhibition ↓
 - Descendierende Excitation ↑
- Anatomische Reorganisation
- Somatisch/sympathischer Crosstalk
- Recodierung der zentralen Prozessierung

Tölle et al.



Potentielle Schnittstellen von peripher-nozizeptiven und affektiven Impulsen

Insula:

- Liegt direkt dorsal des Anterioren Cingulären Cortex im Temporallappen
- Starke Verbindungen der **Insel** zur **Amygdala**, **entorhinalem Cortex** und **ACC**
- Die sensorische Repräsentanz des Körpers wird zunächst in der PI und dann AI der selben Körperseite („limbischer sensorischer Cortex“) verarbeitet.
- .. dann über transcallosale Verbindungen in der **rechten Insula** re-repräsentiert.
- Zuflüsse des gesamten limbischen Systems (Amygdala, etc.)
- => „**Körpergefühl; Background Feeling**“
(u.a. Craig, 2003)

Interoceptive Sense (Craig, 2002)

Background feeling
(Damasio, 2003)

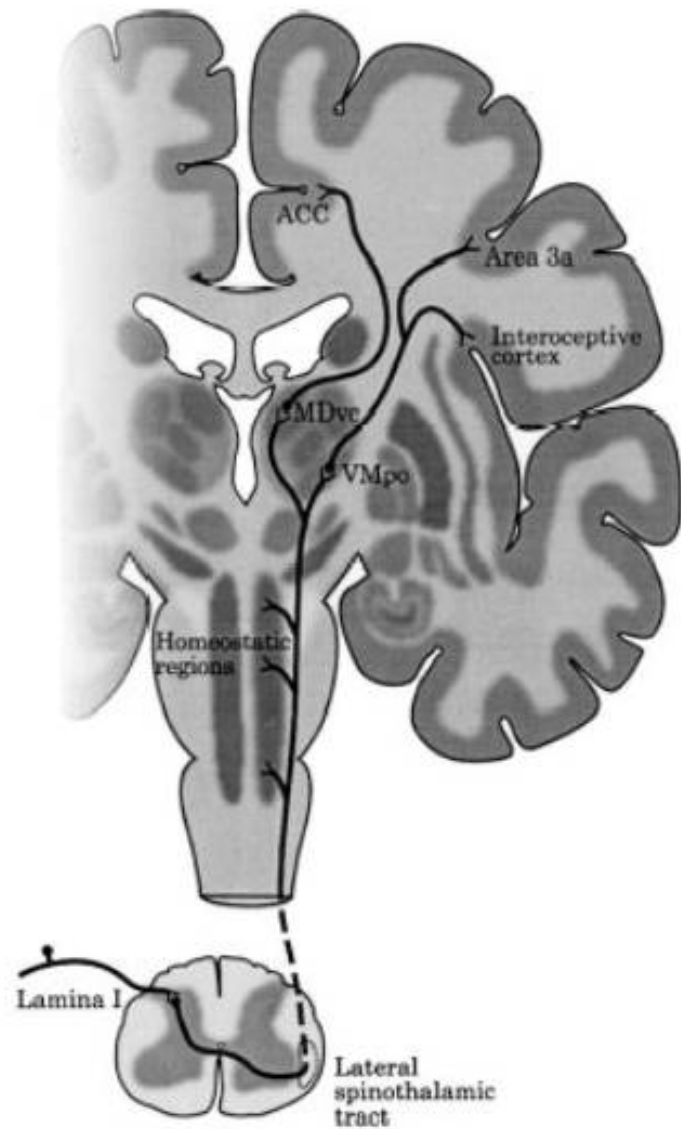


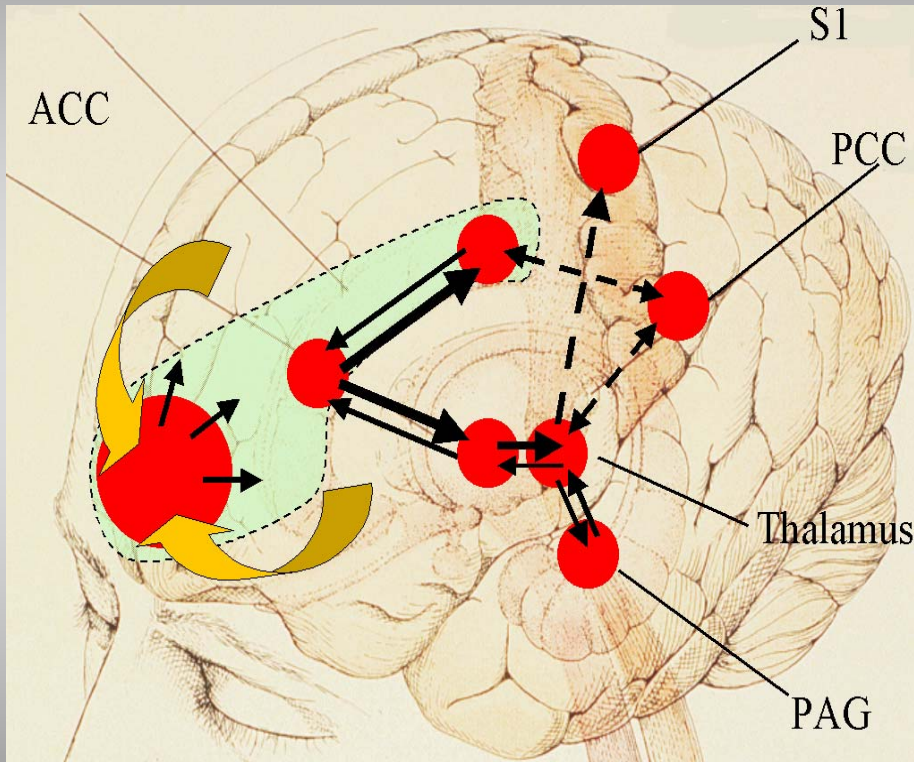
Figure 2 Summary diagram of the ascending projections of the lamina I spino-thalamo-cortical system.

Potentielle Schnittstellen von peripher-nozizeptiven und affektiven Impulsen

Insel und Schmerz:

- Subjektive Schmerzwahrnehmung
(Brooks et al., Neuroimage, 2002)
- Subjektive Schmerzreduktion (Placebo Analgesie)
(Petrovic et al., 2002)
- Erwartung von Schmerzwahrnehmung
(Ploghaus et al., 1999; Sawamoto et al., 2000)

Schmerznetzwerk



Schmerzaktivierung



Potentielle Schnittstellen von peripher-nozizeptiven und affektiven Impulsen

Präfrontaler Kortex:

- Reflective Emotional Awareness (VMPFC);
- Kognition (DLPFC)
- Top-down antinozizeptive (inhibitorische) Kontrolle (OFC; DLPFC)

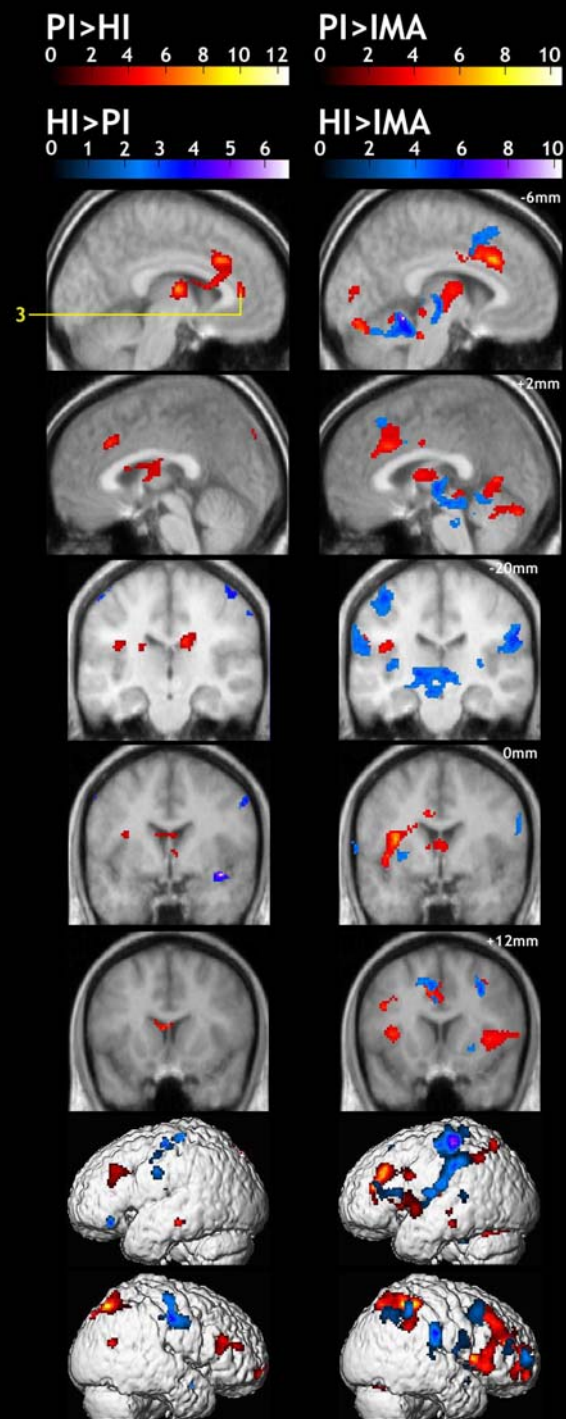
Anteriorer Cingulärer Cortex (ACC)

- **Rostraler (perigenualer) Anteil:** Aufmerksamkeit, Bewertung, unmittelbare Affektivität
- **Midcingulate region:** Motorik; Angst und Schmerzwahrnehmung überlappen
Vogt et al. (2003)
- **Dorsaler ACC:** Kognition, Aufmerksamkeit, unmittelbare Schmerzwahrnehmung

Bantick et al. (2002)

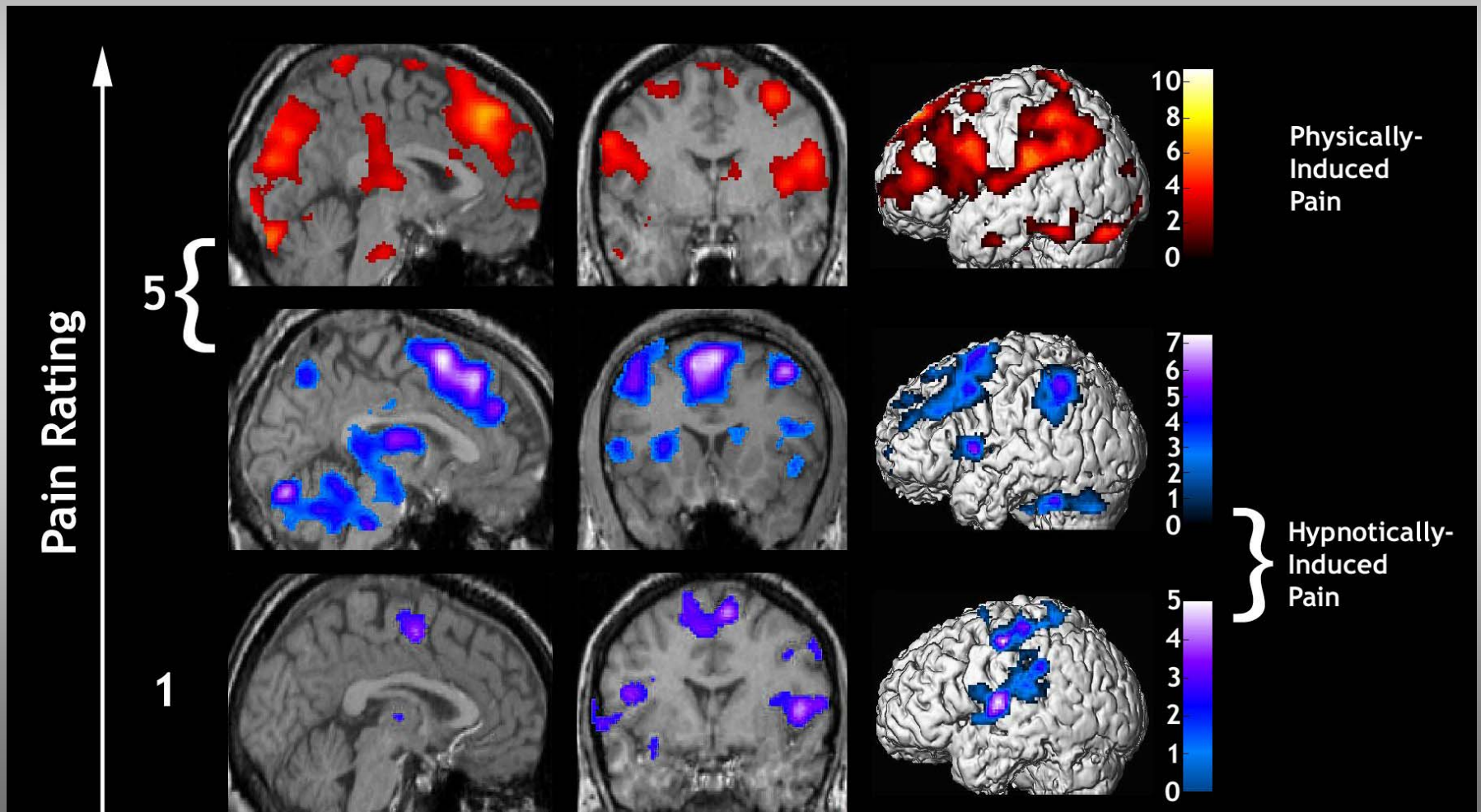
Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain

Derbyshire et al., 2004



Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain

Derbyshire et al., 2004



Neuronale Korrelate somatoformer Schmerzen / Gracely-Gruppe

16 Fibromyalgie- Pat. vs. 16 Kontrollen:

“Thumbnail Pressure” Paradigma:

Verstärkte Aktivierung:

**insular cortex, anterior and posterior cingulate,
contralateral primary somatosensory cortex, ipsilateral
secondary somatosensory cortex**

Verminderte Aktivierung:

Ipsilateral medial frontal gyrus

(Gracely et al., 2002)

Neuronale Korrelate somatoformer Schmerzen / Gracely-Gruppe

Fibromyalgie (n=17); chronic low back pain (n=16);
Gesunde Kontrollen (n=15)

⇒ Fibromyalgie: verstärkte Aktivierung in **anteriorem Insel**

⇒ *“altered physiologic processing in chronic pain in the sense of a central pain augmentation”*.

Giasecke et al., 2004

Untersuchungs- und Kontrollgruppe

Untersuchungsgruppe	Kontrollgruppe
N = 13 Mittleres Alter 47,4 (28-59)	N = 13 MA: 47,3 (28-59)
SKID-I: Schmerzstörung rechtshändig weiblich keine Opiate, 24 h Med-frei	Keine aktuelle SKID-I –Di. rechtshändig weiblich Med.frei

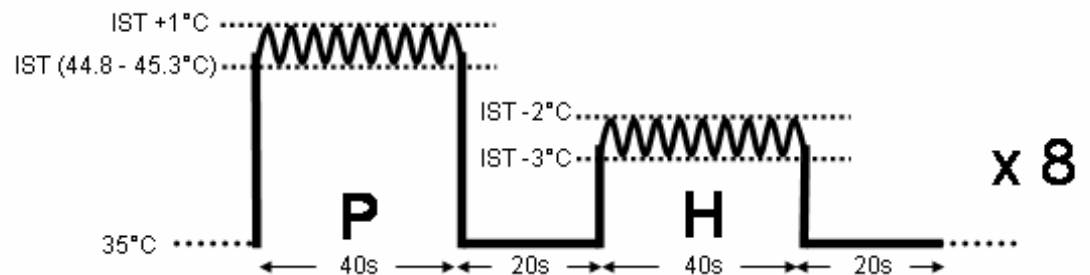
Gündel, Valet, Sorg, Huber, Sprenger & Tölle
Psychosomatic Medicine (Abstract), 2005

Experimentelles Design



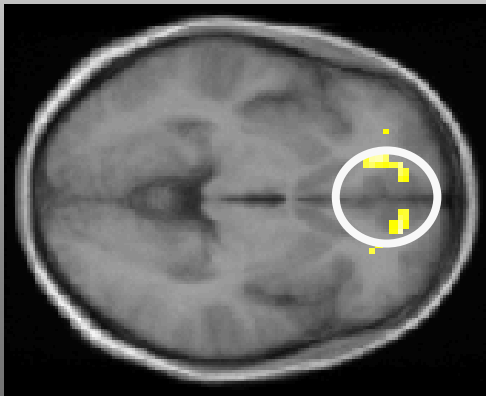
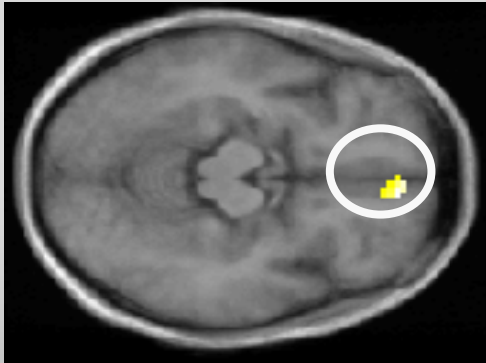
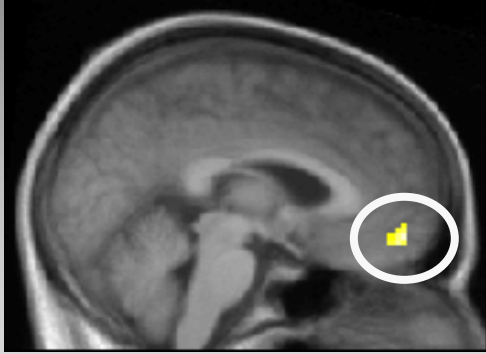
Blockdesign:

Paradigma für schmerzhafte und nicht-schmerzhafte Hitzestimulation

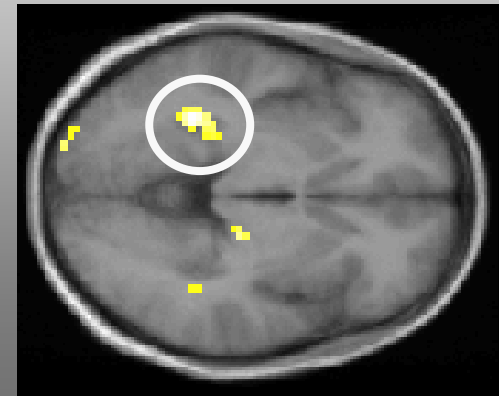
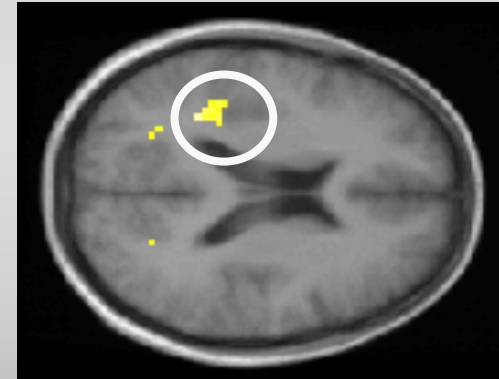
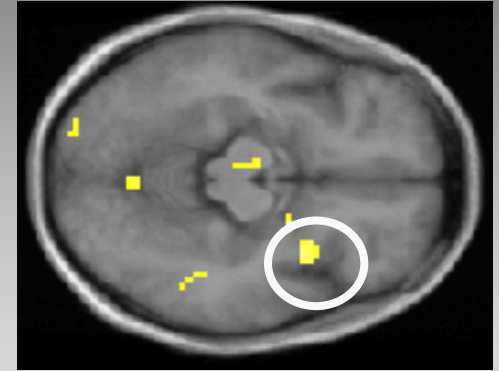


Abk.: IST = Individuelle Schmerzschwelle; P = schmerzhafte Hitze; H = nicht-schmerzhafte Hitze

Gesund
>
Somatoform



Somatoform
>
Gesund



SPM2 (RFX; n=13; p<0.001)

Theory of Mind:

The mentalizing region of the MPFC is engaged when we attend to our own mental states as well as to the mental states of others.“

Variations in the **perception of pain** (second order representations; available for attention and report) are related to activity in the **rostral anterior cingulate zone** overlapping with the mentalizing region

Frith & Frith, 2003

Somatisierung und Affektwahrnehmung

(Waller & Scheidt, J Psychosom Res., 2004)

- 40 Pat. mit Somatisierungsstörungen (SoD) nach ICD-10
- 20 nach Alter, Geschlecht und Bildung gematchte Kontrollpers.
- Fragebögen / Tests / Interviews zu emotionalen Differenziertheit: TAS-20; ACI, LEAS
- **SoD-Pat. haben eine verminderte Fähigkeit, Gefühle von körperlichen Sensationen zu unterscheiden**

**III. Was wissen wir über die
neurochemischen / genetischen
Grundlagen chronischer Schmerzen ?**

„Brain opioid theory of social attachment“:

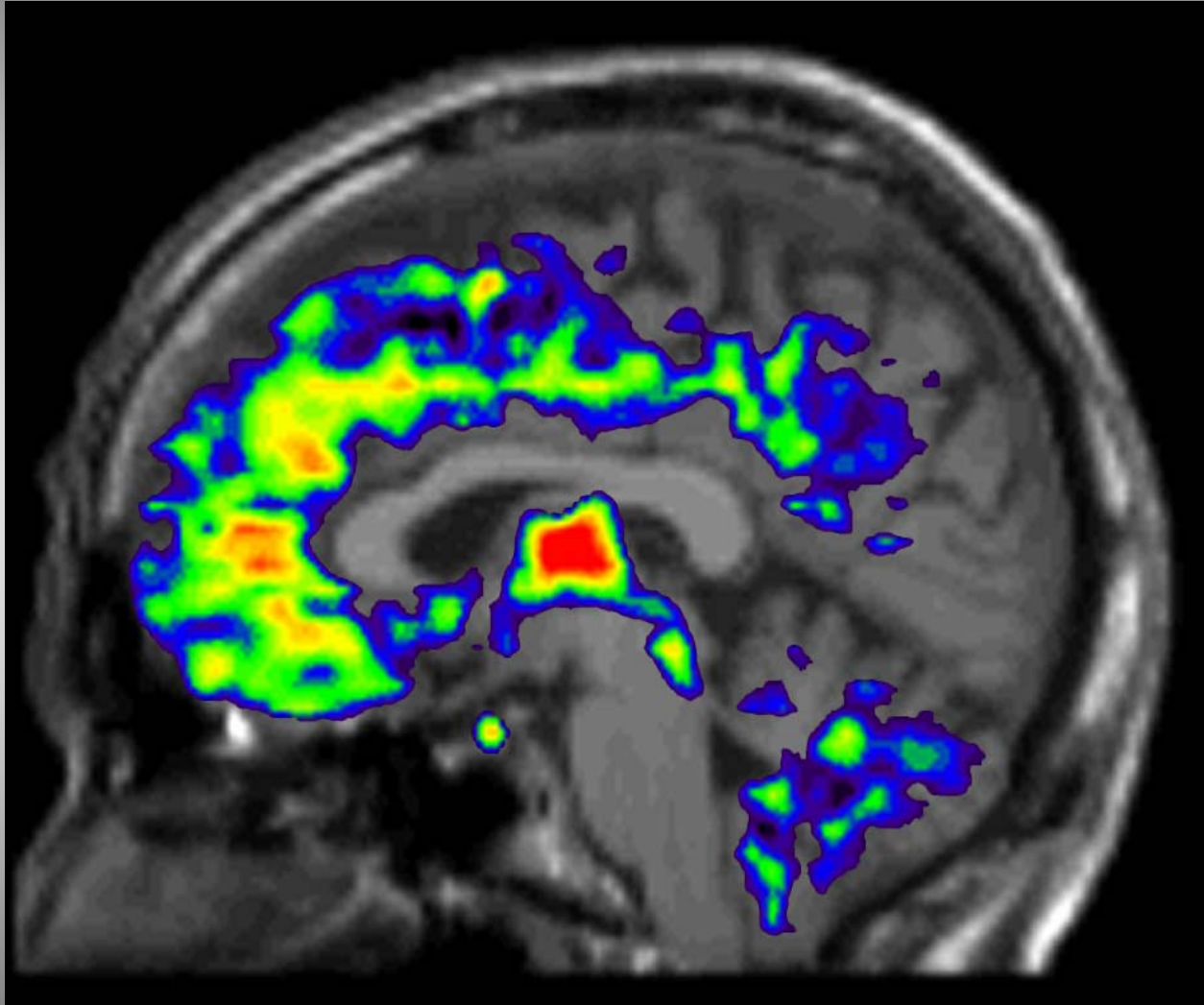
- Soziale Isolation führt zu reduziertem (endogenen) Opiatspiegel und **sozialer Kontakt** setzt endogene Opiate frei.
- Niedriger Opiatspiegel erhöht Motivation zur Kontaktsuche

Nelson & Panksepp, 1998

μ-Opioid-Rezeptoren regulieren vielfältige Hirnregionen und Neurotransmitter-Systeme, u.a.

- **Schmerzverarbeitung**
 - Emotionalität
 - Stress-Antwort
 - Belohnung
 - Beziehung

Opiatsystem und Schmerz



Verteilung der μ -Opioidrezeptoren im ZNS

Opiatsystem und Schmerz

Aktivierung des μ - Opiatsystems führt zu einer Reduktion der sensorischen und affektiven Schmerzerfahrung

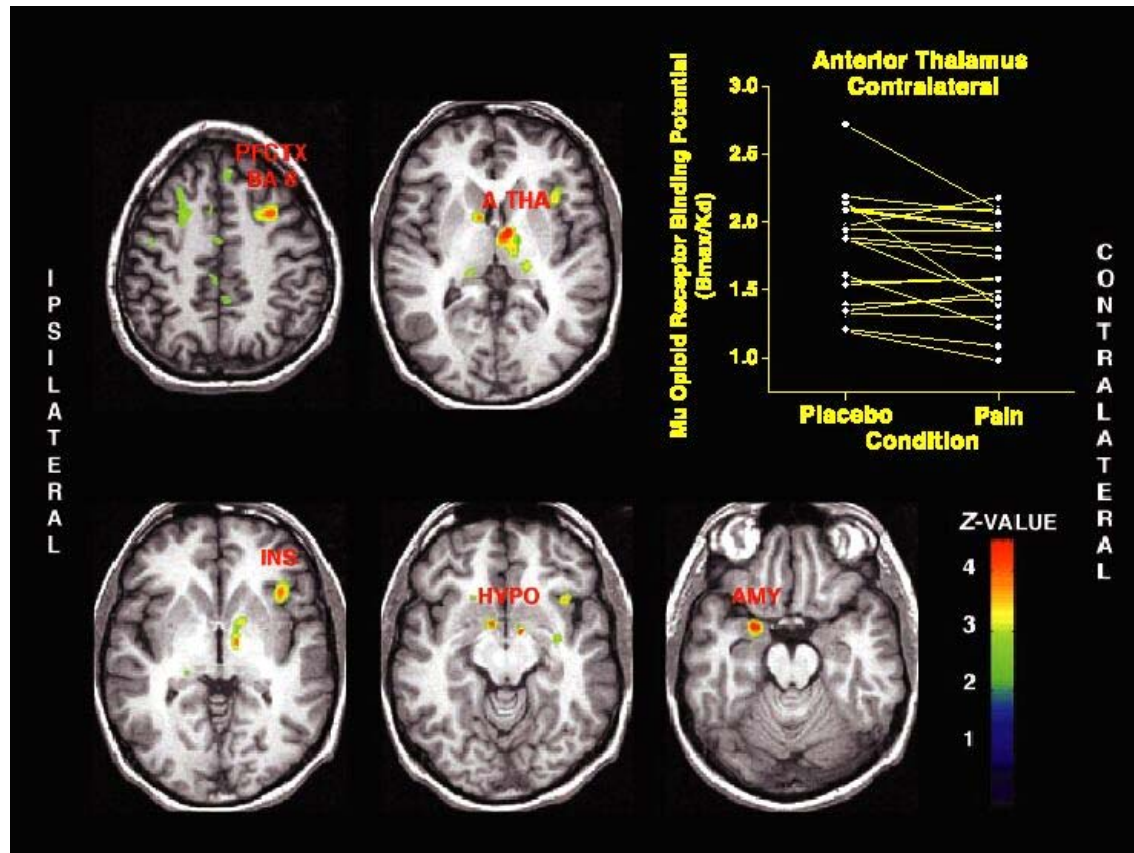
Aktivierung des μ - Opiatsystems erst bei längerer Schmerzwahrnehmung (10-20 min.)

Affektive Schmerzerfahrung korreliert negativ mit Rezeptor-Aktivierung im **bilateralen dorsalen ACC** und **Thalamus**, ipsilateral **Nucl. Accumbens**.

Zubieta, Science, 2001

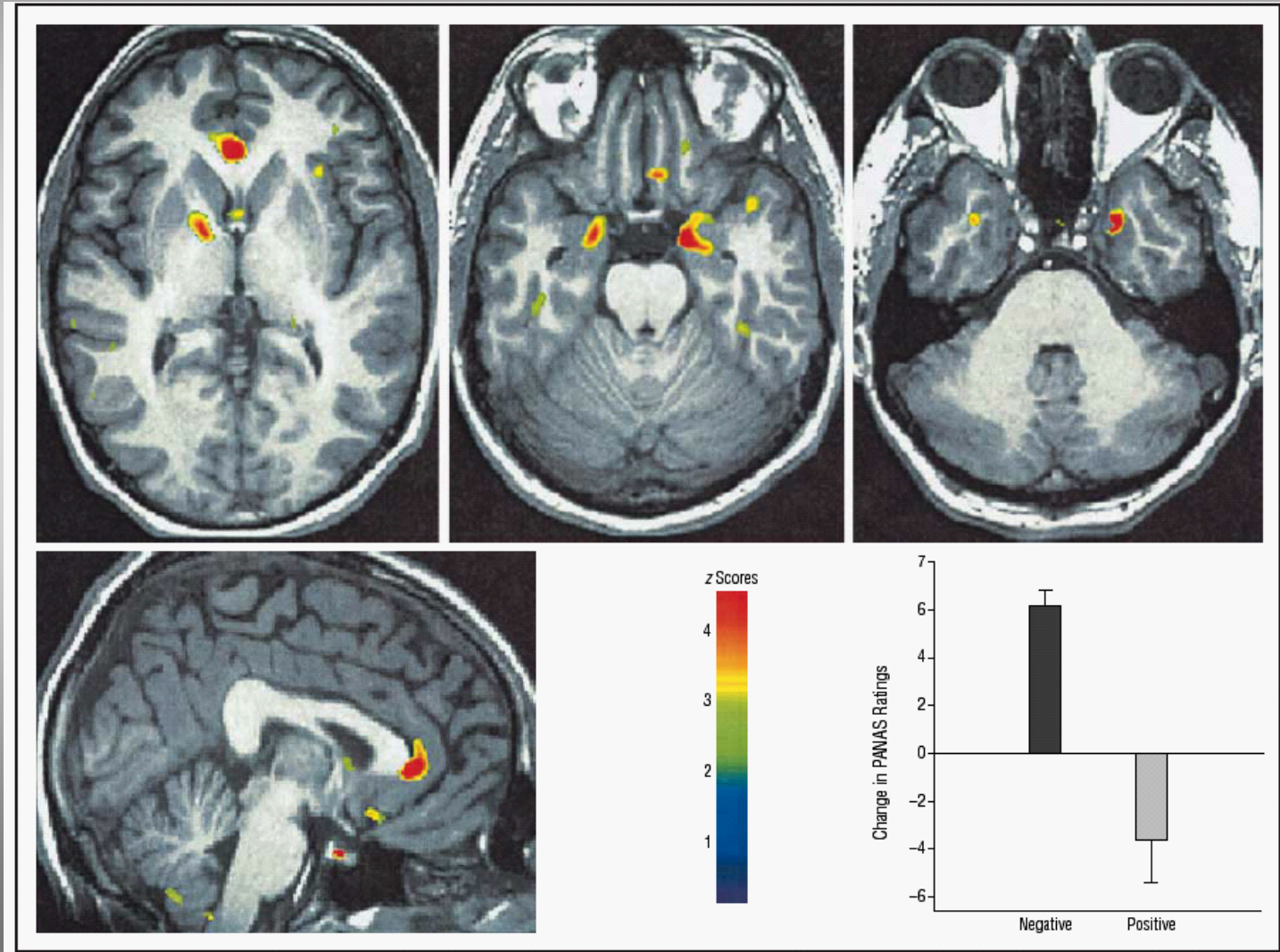
Regional Mu Opioid Receptor Regulation of Sensory and Affective Dimensions of Pain

Jon-Kar Zubieta,^{1,2*} Yolanda R. Smith,³ Joshua A. Bueller,¹
Yanjun Xu,¹ Michael R. Kilbourn,² Douglas M. Jewett,²
Charles R. Meyer,² Robert A. Koeppe,² Christian S. Stohler⁴



Schnittstelle Schmerz / Emotionalität:

Reductions in μ -opioid receptor mediated neurotransmission during a sustained sadness state (Zubieta 2003)



μ -Opiodsystem und Emotionalität

Negativer Affekt (Sadness) korreliert mit signifikanter Reduktion in μ -Opioidrezeptor – vermittelter Neurotransmission:

(rostraler ACC, ventrales Pallidum, Amygdala, und inferiorer temporaler Cortex

Rostraler ACC: Verminderte metabole Aktivität korreliert mit schlechterem Ansprechen antidepressiver Medikation

Zubieta, ArchGenPsychiatry, 2003

μ -Opiodsystem und Emotionalität

-Zentrale und Basolaterale Amygdala:

-Sehr hohe μ -Opioid-Rezeptoren Konz. im Säugetiergehirn

(Mansour et al., 1995)

- μ -Opioid-Rezeptor Aktivierung in der basolat. Amygdala vermindert Norepinephrin-Ausschüttung

=> vermindert emotionale (Stress-) Reaktion

=> Kann verminderte μ -Opioid-Rezeptoraktivierung zu verstärkter / überschießender emotionaler bzw. Schmerz – Erfahrung führen ??

Zubieta, Science, 2003

Einfluß der Genetik am Beispiel COMT

*val*¹⁵⁸*met* Polymorphismus

Wichtiges Enzym zum Abbau von Katecholaminen
(Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin)

2 Allele sind codominant,

val/val höchste Aktivität, *met/met* niedrigste Aktivität

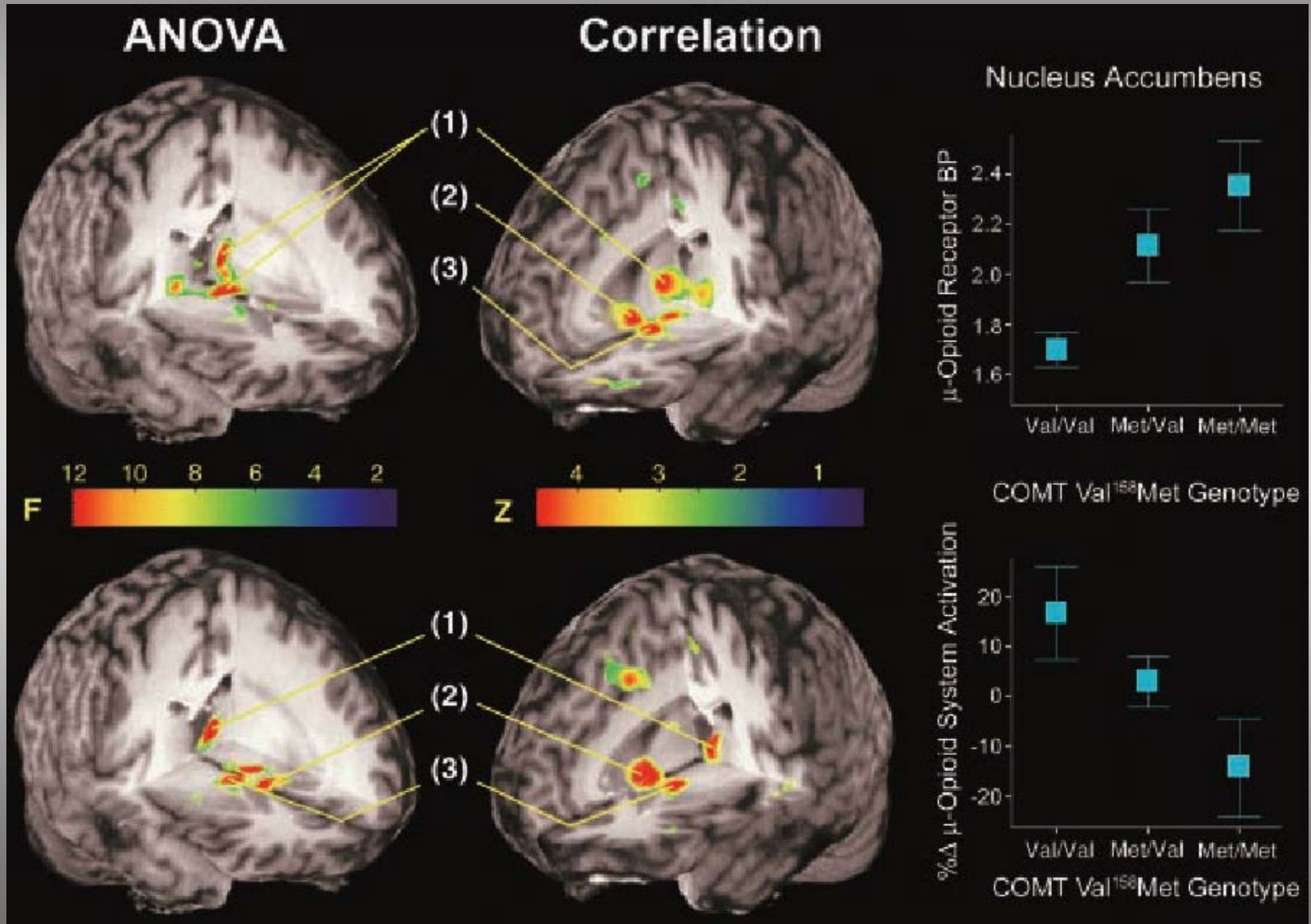
3-4 fache Reduktion der Aktivität des COMT-Enzymes bei *met/met*

sign. höhere μ -Opioid-Systemaktivierung in der *val/val* – Gruppe
verglichen mit gematchtem *met/val* – Gruppe unter tonischem
Schmerzreiz in

⇒ **Dorsaler ACC, vorderer Thalamus, vorderer Vermis**

⇒ **Trends: rostraler ACC, Inselrinde**

COMT *val*¹⁵⁸*met* Genotype affects μ -Opioid
Neurotransmitter Responses to a Pain Stressor
Zubieta, Science, 2003



Einfluß der Genetik am Beispiel COMT *val¹⁵⁸met* Polymorphismus

Ventrale pallidale μ - Opioidrezeptoren sind Teil eines „motivationalen“ Regelkreises, der sensorische Informationen und motorische Reaktionen mit affektiven und kognitiven Einflüssen koordiniert.

(Weitere Bestandteile: Nucl. Accumbens, Thalamus, Amygdala, PFC, Hirnstammkerne)

Zubieta, Science, 2003

Einfluß der Genetik am Beispiel COMT *val*¹⁵⁸*met* Polymorphismus

-Intensität der BOLD-Response auf emotional negative Stimuli korreliert mit der Anzahl von met158-Allelen:

⇒ Bei Menschen mit dem met158 – Allel sind limbische Strukturen sensitiver auf negative emotionale Reize und induzieren verstärktes emotionales Erleben

⇒ **Weniger emotionale Resilienz gegenüber negativen Stimmungen?**

⇒ Der Genotyp erklärte **38% der interindividuellen Varianz** der BOLD Antwort auf emotional unangenehme Stimuli

**IV. Was wissen wir über
die *immunologischen* Grundlagen
chronischer Schmerzen ?**

Immune-to-brain-communication in chronic pain

- **Immunologie wird bei normalem, alltäglichem Schmerzerleben nicht aktiviert**

Watkins, 2005

Immune-to-brain-communication in pain

- **Periphere Schmerzimpulse können im „spinal cord dorsal horn“ unterdrückt („stress-induced analgesia“), verstärkt („hyperalgesia“) bzw. nicht beeinflusst werden.**
- **Glia-Zellen (Hüllzellen): Aktivierte Mikroglia und Astrozyten: Immunkompetente Zellen des ZNS**
- **aktiviert durch klassische Immunstimuli wie Viren, Bakterien, Trauma**
- **Schütten u.a. proinflammatorische Zytokine aus:
IL1, IL2, TNF**

Wieseler-Frank, Maier, Watkins, 2005

Immune-to-brain-communication in pain

**Glia-Zellen vermitteln „sickness response“:
Evolutionär alt, viele Spezies**

- **Fieber**
- **Erhöhte Leukozyten**
- **Aktivierung der HPA-Achse**
- **Aktivierung des sympathischen Nervensystems**
- **Hyperalgesie**
- **Verhaltensänderung**
 - sozialer Rückzug**
 - verminderte Nahrungs- und Wasseraufnahme**

Maier & Watkins, 1998

Immune-to-brain-communication in pain

„sickness response“:

Beginnt mit der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine in der Peripherie durch Gliazellen

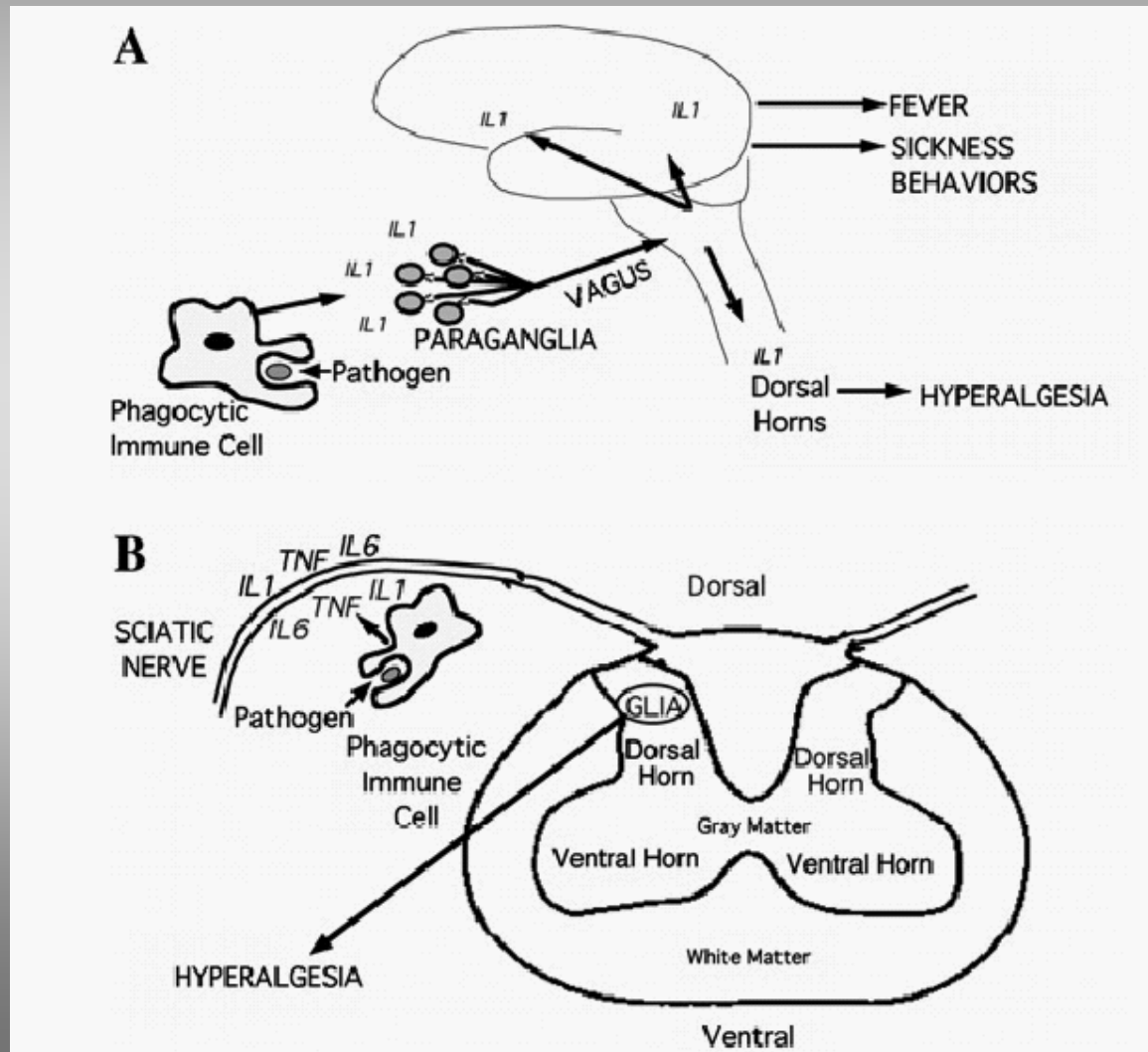
Besonders über Nervus vagus (afferent!)

⇒ Produktion von proinflammatorischen Zytokinen im Gehirn und Myelon

⇒ Glia-Aktivierung im Myelon, Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, Hyperalgesie.

⇒ Entzündung in der Peripherie induziert Entzündung im Gehirn !

(Bi-directional) Immune-to-brain communication
dynamically modulates pain
Wieseler-Frank et al., 2005



Immune-to-brain-communication in pain

Ergebnis der Myelon-Sensitivierung:

- „mirror image pain“ / „extra-territorial pain“:
= Schmerzwahrnehmung *außerhalb des Dermatoms/Hautareals*, das durch beschädigten Nerven innerviert ist.

Tal & Bennett, 1994

- Lateralisierte Signale aus dem Myelon werden auf noch unbekannte Weise zu kontralateralen Seite vermittelt.
Vermutlich über Astrocyten („inter-cellular gap junctions“)

Wieseler Frank et al., 2005

Psychosozialer Stress = Infektion ?

- **Soziale Isolation erhöht im Tierversuch IL1 – Konzentration im Hippocampus**
=>IL1 reduziert Produktion von BDNF

=> **Infektionserkrankungen und Stress überlappen im Tiermodell in neuronalen / immunologischen Regelkreisen**
=> **„cross-sensitiation between infection and stress“**

Watkins, 2005

V. Schlußfolgerungen

Wissenschaftlich-medizinisch:

Somatisierungsstörungen sind somatische **Funktionsstörungen**, keine Trennung zwischen „Körper und Seele“, gemeinsame „pathways“

Psychotherapeutisch:

Im subjektiven Erleben sind Körper und Seele getrennt,

=> Wir müssen wir uns auf das Eine oder das Andere konzentrieren

Mit unserer Gegenübertragung arbeiten („mentalizing“),

- damit Patienten einen emotionalen Zugang zu sich bekommen,
- Mit sich selbst ins Gespräch kommen.
- d.h., selbst „mentalisieren“, innere Objektrepräsentanzen entwickeln

=> Zurück zum Körper ?

=> **Inhibitorische Kontrolle von stressassoziierten Körperreaktionen**

Perspektive

... achieving the task of psychosomatic medicine to further develop
the knowledge about the

psychopathology of the body

(Pedinelli, 1992; Greco, 2001)