# Neuronale Verschaltung depressiver Symptome bei chronischem Schmerz

Zhou W et al. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain. Nat Neurosci. 2019 Oct;22(10):1649-1658. doi: 10.1038/s41593-019-0468-2.

**Depressive Symptome sind häufige Begleiterscheinungen bei Patienten mit chronischen Schmerzen. Die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen sind bisher jedoch unklar. In dieser Studie nutzten die Forscher verschiedene experimentelle Ansätze in der Maus und im Menschen, um einen neuen neuronalen Signalweg nachzuweisen, der an der Entwicklung von Depressionen bei chronischen Schmerzen beteiligt ist.**

Depressive Symptome erschweren Therapien bei Patienten mit chronischen Schmerzen. Sie können den Schmerz verstärken und somit zu einem Teufelskreis aus Schmerz und Depression führen. In dieser Studie beschreiben die Forscher einen neuronalen Signalweg, der bei depressiven Symptomen unter chronischen Schmerzen eine Rolle spielt. Zur Entschlüsselung des Signalwegs nutzten sie virale Tracing-Methoden, Elektrophysiologie, Optogenetik und Chemogenetik in chronischen Schmerzmodellen der Maus. Um einen entzündlichen chronischen Schmerz zu simulieren, erhielten anästhesierte Mäuse Injektionen von „komplettem Freund-Adjuvans“ (KFA) in die Hinterpfote. KFA ist eine Wasser-in-Öl-Emulsion mit abgetöteten Mikroorganismen. Die Gabe von KFA resultierte in einer schmerzhaften Immunantwort. Zur Simulation neuropathischen Schmerzes verletzten sie im Rahmen eines operativen Eingriffs den Ischiasnerv der Tiere. Depressive Symptome evaluierten sie anhand von Verhaltenstests wie z. B. dem „Open-Field-Test“ oder dem „Elevated-Plus-Maze-Test“. Depressive Mäuse zeigen ein reduziertes Erkundungsverhalten und verbringen deutlich weniger Zeit in offenen Bereichen der Versuchsanordnungen. Zusätzlich verifizierten sie die Relevanz ihrer Ergebnisse im Menschen. Hierfür untersuchten sie Patienten mit chronischen Schmerzen, mit und ohne Depressionen, mithilfe von funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT).

## Ergebnisse

Die Forscher untersuchten Hirnregionen, die bei der Verarbeitung von Depressionen und Schmerz beteiligt sind. Sie identifizierten einen Signalweg über die 5-Hydroxytryptamin-Projektionen von den Dorsalen Raphe-Kernen ($5\text{-HT}^{DRN}$) zu Somatostatin-exprimierenden Interneuronen im zentralen Nukleus der Amygdala ($SOM^{zeA}$). Die $SOM^{zeA}$ wiederum projizierten vermehrt zu glutamatergen Neuronen in der lateralen Habenula ($GLU^{lHb}$). Die Forscher fanden im Einzelnen heraus:

- Die Aktivierung der $5\text{-HT}^{DRN}$ verringerte die Aktivität der $SOM^{zeA}$ via Aktivierung von $5\text{-HT}_{1A}$Rezeptoren.
- Im Vergleich zu Kontrollmäusen wiesen Mäuse mit chronischen Schmerzen depressive Verhaltensmuster auf. Zudem zeigten sie eine geringere Aktivität der $5\text{-HT}^{DRN}$ und eine niedrigere Konzentration von 5-HT in der zeA. Die wegfallende Hemmung durch die $5\text{-HT}^{DRN}$ wiederum erhöhte die Aktivität der $SOM^{zeA}$.
- Eine Aktivierung der $5\text{-HT}^{DRN}$, sowie eine selektive Hemmung der $SOM^{zeA}$ reduzierte das depressive Verhalten der Tiere.
- Im Schmerzmodell der Maus zeigten die $GLU^{lHb}$ eine erhöhte Aktivität.
- Zudem belegten fMRT-Daten im Menschen eine funktionale Verknüpfung zwischen der zeA und DRN. Depressive Personen mit chronischen Schmerzen hatten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine reduzierte Aktivität in diesen Bereichen, nicht jedoch Patienten mit chronischen Schmerzen ohne depressive Symptome.

Zusammengefasst zeigten die Forscher in verschiedenen experimentellen Ansätzen, dass der neuronale $5\text{-HT}^{DRN} \rightarrow SOM^{zeA} \rightarrow GLU^{lHb}$-Signalweg eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Depressionen bei chronischen Schmerzen spielt.

**FAZIT**

Klassische therapeutische Ansätze bei depressiven Begleiterscheinungen zeigen zumeist nur begrenzte Wirksamkeit. Laut der Autoren eröffnen ihre Ergebnisse neue Behandlungsmöglichkeiten. Medikamente oder auch tiefe Hirnstimulation und transkranielle Magnetstimulation könnten den von ihnen entdeckten Signalweg spezifisch beeinflussen und einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von chronischem Schmerzen mit Depressionen darstellen.

Dr. Karin Dorota Riester, Tübingen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.