

Viola Sabine John

Dr.med.

**Tierexperimentelle Untersuchungen zum Muskelschmerz: Rostrale Projektionen nozizeptiver Hinterhornneuronen in das ventrolaterale Periaquäduktale Grau und NGF-induzierte Sensibilisierung von Muskelnozizeptoren**

Geboren am 28.05.1983 in Ludwigshafen

2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 19.12.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. S. Mense

Aufgrund der hohen Prävalenz des unspezifischen, myofaszialen Rückenschmerzes hat die experimentelle Forschung in letzter Zeit ihren Fokus auf den Muskelschmerz gerichtet. In der vorliegenden Arbeit wurden die tierexperimentellen Untersuchungen zum Muskelschmerz in zwei Versuchsteilen abgehandelt.

Die Grundlage des ersten Teils bildet die Annahme, dass eine stärkere Empfindlichkeit der Rückenmuskulatur auf noxische Reize das gehäufte Auftreten von Muskelschmerz im unteren Rückenbereich erklärt (im Vergleich zu einem Extremitätenmuskel). Im Rahmen dessen stellt sich die Frage, ob der Rückenmuskel über eine besonders umfangreiche zentralnervöse Verschaltung seiner nozizeptiven Afferenzen verfügt und folglich effektivere Verbindungen zum Rückenmark sowie höheren nozizeptiven Zentren wie dem ventrolaterale Periaquäduktale Grau (vlPAG) unterhält.

In unseren Untersuchungen konnte mit Hilfe retrograder Markierungsverfahren das vlPAG als supraspinales Schmerzzentrum bestätigt werden. Dies wurde durch Projektionen nozizeptiver Hinterhornneurone in dieses Hirnareal nach noxischer Stimulation der autochthonen Rückenmuskulatur, dem M.multifidus (MF), sowie der Muskulatur der Extremitäten, dem M.gastrocnemius-soleus (GS), im Tiermodell nachgewiesen. Interessanterweise zeigten sich deutliche Unterschiede in der rostrokaudalen Verteilung der in das vlPAG projizierenden Neurone im ipsilateralen Hinterhorn nach noxischer Stimulation des MF und GS. So wiesen nach noxischer Reizung des MF nozizeptive Hinterhornneurone im gesamten untersuchten Rückenmarksbereich auf Höhe Th12 bis L6 eine Markierung auf (obwohl der Einstrom der nozizeptiven Information aus dem MF vorwiegend über die Hinterwurzeln der lumbalen

Segmente L1, L2 sowie L3 erfolgt). Dies lässt auf eine besonders umfangreiche zentralnervöse Verschaltung nozizeptiver Afferenzen aus dem autochthonen Rückenmuskel schließen. Im Gegensatz dazu zeigten die markierten Hinterhornneurone nach noxischer Reizung des GS eine glockenförmige Verteilung in rostrokaudaler Richtung, welche ausschließlich im lumbalen Rückenmarksbereich (Maximum L4) lokalisiert waren.

Dagegen steht im zweiten Versuchsteil die periphere Sensibilisierung von Nozizeptoren als peripherer Mechanismus des Muskelschmerzes im Fokus. Es wurde der Einfluss des Nervenwachstumsfaktors auf den Mechanismus der mechanischen Sensibilisierung peripherer Muskelnozizeptoren im Tiermodell untersucht. Um die veränderten Faser- und Rezeptoreigenschaften der Gruppe IV-Afferenzen in Abhängigkeit der Zeit zu bestimmen, wurden diese 1, 5 und 12 Tage nach intramuskulärer NGF-Injektion in den GS elektrophysiologisch abgeleitet. Es konnte gezeigt werden, dass NGF in der Lage ist, hochschwellige, vermutlich nozizeptive Nervenendigungen von Gruppe IV-Muskelafferenzen zu aktivieren und zu sensibilisieren. So wiesen ursprünglich hochschwellige Muskelnozizeptoren als Charakteristikum eines sensibilisierten Muskelnozizeptoren eine niedrige mechanische Reizschwelle auf. Zudem bewirkt es eine Zunahme der Impulsaktivität bei quantitativer mechanischer Stimulation. Die Zeichen der peripheren Sensibilisierung waren am 5. Tag nach NGF i.m. am stärksten.

Überraschenderweise wiesen die untersuchten Gruppe IV-Afferenzen einen Tag nach NGF i.m. lediglich geringe Anzeichen einer peripheren Sensibilisierung der Muskelnozizeptoren auf, obwohl die Versuchstiere in Verhaltensexperimenten mit deutlichen Zeichen von Hyperalgesie und Allodynie reagierten. 12 Tage nach NGF i.m. scheint sich ein Rückgang der peripheren Sensibilisierung zu vollziehen.

Die gewonnenen Daten zeigen, dass die periphere Komponente der Sensibilisierung von Muskelnozizeptoren im Rahmen der NGF-induzierten Hyperalgesie und Allodynie vorwiegend zum Zeitpunkt 5 Tage nach Injektion eine Rolle spielt. Im Langzeitverlauf scheinen eher zentrale Mechanismen die lokale Druckschmerzhaftigkeit aufrecht zu erhalten.