



**Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg**

Medizinische Fakultät Mannheim

Dissertations-Kurzfassung

Entwicklung Mechanismen-orientierter präklinischer humaner Schmerzmodelle am Beispiel des Nervenwachstumsfaktors (NGF)

Autor: Alexandra Mayer

Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schmelz

In dieser Studie wurde der Verlauf der am Menschen durch intradermale NGF-Injektion induzierten Sensibilisierung quantitativ und funktionell über 7 Wochen untersucht. NGF löste keinen Spontanschmerz oder sichtbare Entzündungszeichen aus. Die beobachteten Sensibilisierungen beschränkten sich sämtlich auf die Injektionsstelle des NGF. Eine Überempfindlichkeit gegenüber Hitzereizen entwickelte sich schon am 1. Tag nach Injektion und überdauerte 3 Wochen. Eine Sensibilisierung auf Kältereize, die bei 50% der Probanden als (paradoxe) Hitze empfunden wurde, konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Zudem wurde eine massive Überempfindlichkeit auf mechanische Reize beobachtet, die aber erst nach 3 Wochen ihr Maximum erreichte und bis zum letzten Messzeitpunkt 7 Wochen nach NGF Applikation anhielt. Die Hälfte der Probanden zeigte eine statische (Druck) Allodynie bis Tag 21. Die axonale Erregung kutaner Nozizeptoren durch transkutane elektrische Reize wurden an Tag 21 nach NGF als schmerzhafter empfunden, wobei das Ausmaß dieser Überempfindlichkeit mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber mechanischen Prellreizen korrelierte. Demgegenüber wurde die Axonreflexreaktion durch NGF nicht beeinflusst.

Die Begrenzung der Überempfindlichkeit auf die Injektionsstelle deutet auf einen peripheren Mechanismus. Der zeitliche Verlauf der Hyperalgesien über mehrere Wochen lässt vermuten, dass NGF eine veränderte Proteinbiosynthese induziert. Diese könnte lokal an der NGF Applikationsstelle oder in den Hinterwurzelganglien stattfinden. Die über NGF-Applikation vermittelten Expressionsänderungen führten zu einer peripheren Sensibilisierung der nozizeptiven Endigungen, aber auch der axonalen Membran.

Die Injektion von NGF stellt somit ein wertvolles humanes Schmerzmodell dar, welches sowohl zur Testung neuer Analgetika, als auch zur Untersuchung der Mechanismen von NGF induzierter Sensibilisierung eingesetzt werden kann. Die Vorteile des Modells bestehen in der zeitlichen Konstanz der erzeugten Überempfindlichkeit, dem ähnlichen Muster der Überempfindlichkeit mit chronischen Schmerzpatienten und der klinisch offenbaren kritischen Rolle von NGF bei der Unterhaltung von chronischen Schmerzzuständen. Das NGF Modell kann jedoch in keinem Fall die direkte Untersuchung an Schmerzpatienten ersetzen, da es nur isolierte Elemente der Erkrankung imitiert, nicht jedoch ihr komplexes Gesamtbild.