

Ullrich Hildebrandt  
Dr. med.

Bedeutung peripherer GluR-A enthaltender AMPA-Rezeptoren für chronischen Arthritisschmerz im Mausmodell

Geboren am 01.08.1981 in Heidelberg  
Staatsexamen am 18.11.2010 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Pharmakologie  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. rer. nat. Rohini Kuner

Die Entstehung von chronischen Schmerzzuständen ist bis heute nur in Ansätzen verstanden. Welche Aufgaben dabei Glutamat-Rezeptoren vom AMPA-Typ, im Besonderen der Untereinheit A (Glu-R-A), zukommen, die eine Schlüsselrolle in der Plastizität zentraler Synapsen besitzen, wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Es konnte bereits histologisch gezeigt werden, dass auch im peripheren Nervensystem AMPA-Rezeptoren vorhanden sind. Ihre funktionale Rolle für chronische Schmerzen *in vivo* ist jedoch noch unklar.

Mit Hilfe des Cre-loxP-Systems generierten wir gewebsspezifische GluR-A-Knock-out-Mäuse, um zu zeigen, dass die verminderte Anzahl der vorhandenen Rezeptoruntereinheiten mit der geringeren Wahrnehmung von akuten Entzündungsschmerzen und reduzierter schmerzbedingter Plastizität korreliert. Im Speziellen beschäftigt sich diese Arbeit mit der Frage, ob die Glutamatrezeptoruntereinheit A die Schmerzleitungs- und Verarbeitungsprozesse auf der Ebene des ersten Spinalneurons bei chronischen Entzündungen über einen Zeitraum von mehreren Wochen beeinflusst.

Um die Fragestellung zu bearbeiten wurde das Schmerzverhalten der Knock-out-Mäuse mit dem von Wildtypen vor und nach Induktion einer chronischen Arthritis des Kniegelenks verglichen.

Es zeigte sich, dass die verminderte Expression von GluR-A zu verminderten Schmerzreaktionen auf der Seite des entzündeten Kniegelenks führt. Hyperalgesie sowie Allodynie verringerten sich bei den genetisch veränderten Mäusen. Zudem konnte auch kontralateral zur Entzündung eine veränderte Schmerzreaktion beobachtet werden. Während sich beim Wildtyp eine kontralaterale Überempfindlichkeit zeigte, war diese bei den Knock-Out-Tieren geringer ausgefallen.

Auf Grund der hier präsentierten Ergebnisse kommen wir zu dem Schluss, dass die Glutamat-Rezeptoruntereinheit vom Typ A eine entscheidende Rolle bei der Weiterleitung und Verarbeitung chronischer Schmerzreize auf der Ebene des ersten Spinalneurons spielt und einen potenziellen Ansatzpunkt neuer verbesserter Therapien darstellt.