

Natalia Bode
Dr. med.

**Myositis –bedingte Veränderung der Expression nozizeptiver Rezeptormoleküle im Hinterwurzelganglion
Methodische Untersuchung mittels Tracer-Applikation auf den Nerven**

Geboren am 03.02.1984 in Tbilisskoe, Russland
Staatsexamen am 09. November 2010 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Siegfried Mense

Zahlreich findet man in der Literatur die Verwendung von retrograden Tracern zur Projektionsdarstellung der Neurone. Es stellte sich heraus, dass alle gängigen Tracer bei intramuskulärer Injektion eine massive Muskelentzündung auslösen. Auch bei Injektion der Tracer in andere Gewebe ist daher mit einer Entzündung zu rechnen. Ein Problem stellt somit der Vergleich der Rezeptormolekülausstattung der HWG-Somata mittels retrograder Tracer bei Tieren mit intaktem bzw. entzündetem Muskel dar. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Dissertation die Applikation von True Blue (TB)-Kristallen direkt auf den GS-Nerven erprobt, um eine Muskelentzündung zu vermeiden.

Die Experimente wurden an drei Versuchsgruppen durchgeführt:

1. Sprague Dawley Ratten mit intaktem GS (gastrocnemius-soleus)-Muskel und TB-Applikation auf den GS-Nerven
2. Ratten mit entzündetem GS-Muskel mittels komplettem Freund's Adjuvans (CFA) und TB-Applikation auf den GS-Nerven
3. Scheinoperierte Ratten ohne Muskelentzündung und ohne TB-Applikation

Die beschriebene Methode wurde durch histologische Muskelschnitte, spontane Bewegungsaktivität im Explorationstest, motorische Koordination auf der rotierenden Walze, Schmerzverhalten bei mechanischem Druck auf den Muskel und der Ableitung von Summenaktionspotentialen über die Applikationsstelle kontrolliert.

Schnitte des Hinterwurzelganglions (HWG) L5 wurden immunhistochemisch aufbereitet. Die quantitative Auswertung der Immunreaktivität (TrkA-IR, TRPV1-IR, P2X3-IR) und der True Blue-Markierung der HWG-Somata fand mittels des Programmes Optimas 6.5 statt.

Die Muskelhistologie nach Applikation von TB-Kristallen auf den Nerven im intakten Muskelgewebe zeigten keine pathologischen Veränderungen. Es waren vor und nach TB-

Applikation bzw. Schein-OP keine relevanten Veränderungen in der Motorik, im Schmerzverhalten und in der elektrischen Leitfähigkeit festzustellen.

Hauptuntersuchungspunkt der vorliegenden Dissertation war es, den unterschiedlichen Rezeptorbesatz im HWG bei Tieren mit intaktem bzw. entzündetem Muskel herauszuarbeiten. TB-markierte Somata waren bei Tieren mit intaktem GS-Muskel dreimal häufiger im HWG anzutreffen, Myositis-Tiere wiesen hingegen im Größenspektrum eine größere Streubreite und eine Rechtsverlagerung der TB-markierten HWG-Somata hin zu größerer Zellgröße auf. TrkA-IR: Es fanden sich im Bereich kleiner bis mittelgroßer Somagrößen signifikant mehr TrkA-ir Somata im HWG bei Myositis-Tieren als bei Tieren mit intaktem GS-Muskel. Das Größenspektrum TrkA-ir Somata war bei Myositis-Tieren im Gegensatz zu Tieren mit intaktem GS-Muskel in Richtung größerer Somagrößen verschoben.

TRPV1-IR: Myositistiere zeigten im Bereich kleiner Somagrößen einen signifikant kleineren Anteil TRPV1-ir Somata an TB-markierten Somata als Tiere mit intaktem GS-Muskel. Das Größenspektrum der TRPV1-ir Somata bei Myositistieren war nach rechts zu größeren Somata verlagert.

P2X3-IR und P2X3&TRPV1-IR: Keine Signifikanzen waren in der prozentualen Verteilung P2X3-ir Somata bzw. P2X3&TRPV1-doppelimmunreaktiver Somata im HWG bei Tieren mit intaktem und entzündetem GS-Muskel zu beobachten. Myositis-Tiere wiesen jedoch eine etwas größere Streubreite der Somagrößen auf, während sich bei Tiere mit intaktem Muskel eine vorwiegende Ansammlung P2X3-ir Somata bzw. P2X3&TRPV1-doppelimmunreaktiver Somata eher im kleineren bis mittleren Somagrößenbereich befand.

Intensität der Immunreaktivität: TrkA- und TRPV1-ir Somata wiesen bei Myositis-Tieren eine niedrigere Intensität auf. P2X3-ir Somata hatten hingegen bei Tieren mit intaktem als auch entzündetem GS-Muskel annähernd gleiche Intensitäten.

Die Methode der Applikation von True Blue auf den Nerven scheint eine adäquate Methode für Studien des Hinterwurzelganglions im Myositismodell zu sein. Im Vergleich zu Tieren mit intaktem GS-Muskel zeigten sich Veränderungen im Nozizeptor-spezifischen Rezeptormolekülbesatz der HWG-Somata bei Tieren mit entzündetem GS-Muskel.