



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Hyperalgesie und lokale Änderung der Genexpression nach UV-C
Bestrahlung der Haut beim Menschen**

Autor: Benjamin Weinkauf
Institut / Klinik: Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. Martin Schmelz

Die Bestrahlung mit ultraviolettem (UV-)Licht ist ein etabliertes Humanmodell für die Induktion einer lokal begrenzten Entzündung („Sonnenbrand“) mit Überempfindlichkeit auf mechanische und thermische Reize (primäre Hyperalgesie). Eine genaue Identifikation der Mediatoren oder Rezeptorproteine, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung (ca. 48 h) der Hyperalgesie beteiligt sind, ist bisher noch nicht gelungen. In der vorliegenden Arbeit bestrahlten wir bei 16 gesunden Probanden die Haut des Gesäßes mit der 5-fachen minimalen Erythemdosis UV-C Licht und untersuchten den Zeitgang der Entzündung mit subjektiven (mechanische und thermische Stimulation) und objektiven (Quantifizierung der Hautrötung mittels Laser-Doppler Imaging) Verfahren zu den Zeitpunkten 3, 6 und 24 h nach Bestrahlung. Gleichzeitig analysierten wir nach Entnahme von Hautbiopsien mögliche Änderungen der Genexpression verschiedener Neurotrophine (e.g. NGF, BDNF, GDNF), Ionenkanäle (e.g. NaV 1.7, TRPV1) und Entzündungsmediatoren (e.g. CCL2, CCL3, COX2). Individuelle Datenkorrelation sollte Hinweise auf Zielproteine liefern, die mit mechanischer und thermischer Hyperalgesie in Verbindung stehen könnten. Die dynamisch mechanische Stimulation ergab einen signifikant höheren Schmerz auf bestrahlter Haut nach 6 h ($p < 0.03$) und 24 h ($p < 0.005$). Bei tonischer Hitzestimulation konnte ebenfalls nach 6 h ($p < 0.01$) und 24 h ($p < 0.01$) eine signifikant höhere Sensitivität beobachtet werden. Die Hautdurchblutung nach thermischer und mechanischer Stimulation war schon 3 h nach Bestrahlung erhöht, stieg nach 6 h noch deutlicher an und blieb auch nach 24 h noch erhöht. In der Analyse der Hautbiopsien konnten 8 hochregulierte Gene identifiziert werden. Hier waren NGF (3, 6, 24 h), TrkA (6, 24 h), Armin, Bradikinin Rezeptor B1, COX2, CCL2 und CCL3 (je 3 h) signifikant erhöht, wohingegen TRPV1 und iNOS (beide 6, 24 h) herunterreguliert waren. Die Korrelation der Steigerung der Genexpression zu diesen Zeitpunkten mit der Änderung der funktionellen Daten 24 h nach Bestrahlung ergab einen Zusammenhang der Expression von COX2 (6 h = $r: 0.57$; $p < 0.05$ und 24 h = $r: 0.62$; $p < 0.05$) und PGES (6 h = $r: 0.83$, $p < 0.001$) mit dem Ausmaß der UV-C induzierten Hautrötung nach Hitzestimulation. Zudem konnte erstmals ein funktioneller Zusammenhang der Regulation von NaV 1.7 mit der Intensität einer mechanischen Hyperalgesie identifiziert werden (6 h = $r: 0.57$, $p < 0.04$ und 24 h = $r: 0.82$, $p < 0.001$). Da die Wirkung von UV-C Strahlung auf die oberen Hautschichten beschränkt ist, könnten möglicherweise Keratinozyten Ursprung für die Hochregulation von NaV 1.7 sein. In welchem Ausmaß eine neuronale Regulation von NaV 1.7 zu der in dieser Arbeit beobachteten mechanischen Hyperalgesie beiträgt, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.