

Andreas Kloock  
Dr. med.

## **Lokalisation von $\beta_2$ -Rezeptoren im peripheren Nerven und Spinalganglion mit immunhistochemischen Methoden**

Geboren am 04. 06. 1968 in Krefeld  
Reifeprüfung am 20. 05. 1988  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989 bis WS 1995  
Physikum am 09. 09. 1991 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in New York (USA), Stoke-on-Trent (GB), Heidelberg  
Staatsexamen am 29. 04. 1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Kummer

Untersucht wurde die Lokalisation von adrenergen  $\beta_2$ -Rezeptoren im Nervus ischiadicus und Spinalganglion der Ratte und des Meerschweinchens auf lichtmikroskopischer Ebene. Weiterhin wurde die genaue Lokalisation der Blut-Nerven/Ganglien-Schranke im Nervus ischiadicus und Spinalganglion der Ratte auf lichtmikroskopischer Basis bestimmt. Für die immunhistochemische Darstellung von  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren wurden drei polyklonale Antikörper vom Kaninchen gegen die Aminosäuren 20-29, 257-266 und 404-418 des  $\beta_2$ -adrenergen Rezeptors des Hamsters verwendet. Zur Darstellung der Blut-Nerven/Ganglion-Schranke kam ein polyklonales Antiserum gegen den Glukose-Transporter-1 (GluT-1) zur Anwendung. Eine Unterscheidung muskulärer Gefäße von Kapillaren wurde durch immunhistochemische Darstellung von  $\alpha$ -Aktin (monoklonaler Antikörper gegen glattmuskuläres  $\alpha$ -Aktin), teilweise gemeinsam mit  $\beta_2$ -Rezeptor oder Glukose-Transporter-1 in Doppelimmunfluoreszenz, ermöglicht.

Immunreaktiv mit dem GluT-1-Antikörper und somit das morphologische Korrelat der Blut-Nerven/Ganglion-Schranke sind das Perineurium beziehungsweise die Ganglienkapsel und das Endothel der endoneuralen Kapillaren. Dessen Funktion wird beim Eintritt des Gefäßes über eine kurze Distanz noch von Ausläufern des Perineuriums übernommen, welches sich ärmelförmig um das Gefäß hüllt. Durch das kurze Stück, in dem die Schranke von Endothel und Perineuralausläufer gemeinsam gebildet wird, wird vermutlich ein Eindringen von Stoffen längs der Gefäßwand verhindert. Im Spinalganglion konnten zum Teil auch GluT-1-immunegative Gefäßendothelien nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit früheren elektronenmikroskopischen Ergebnissen, daß ein Teil der endoganglionären Kapillaren ein fenestriertes Endothel besitzt. Diese Kapillaren stellen somit eine potentielle Lücke in der Blut-Ganglien-Schranke dar. Die Tatsache, daß das Spinalganglion von bestimmten infektiösen und Autoimmunerkrankungen sowie von zirkulierenden Tumorzellen bei hämatogener Metastasierung stärker betroffen ist als der periphere Nerv, läßt sich damit erklären.

Auch die Satellitenzelle des Spinalganglions zeigt deutliche Immunreaktivität mit GluT-1-Antikörper. Obgleich eine Schrankenfunktion der Satellitenzelle fraglich ist, zeigt dieser Befund jedoch, daß die Satellitenzelle eine wichtige trophische Funktion für die Ganglienzelle übernimmt. Weiterhin ergibt sich aus diesem Befund ein wichtiges und spezifisches

histologisches Unterscheidungskriterium zwischen Satellitenzellen und den gegenüber Glukose-Transporter-1-Antikörper negativen Schwann-Zellen des peripheren Nervens. Im Gegensatz zu einer früheren in situ-Hybridisierungsstudie ließen sich auf lichtmikroskopischer Basis  $\beta_2$ -Rezeptoren im peripheren Nerven und Spinalganglion nachweisen. Alle an der Ausbildung von Nerv/Ganglion-Umgebungs-Schranken beteiligten Zelltypen (Endothel, Perineuralzellen, Kapselzellen des Spinalganglion) tragen  $\beta_2$ -Rezeptoren, wodurch eine Regulation dieser Schrankenfunktion über adrenerge Mechanismen wahrscheinlich erscheint.

Auch die Satellitenzellen des Spinalganglions weisen  $\beta_2$ -Rezeptoren in der dem Glukosetransporter entsprechenden Lokalisation auf. Dies läßt auf eine adrenerge Regulation ihrer trophischen Funktion für das Neuron schließen.

Die glatten Muskelzellen der endoneuralen Vasa nervorum besitzen teilweise  $\beta_2$ -Rezeptoren, die durch zirkulierendes Adrenalin erreicht werden können. Daraus ergibt sich die Grundlage für eine neben der etablierten peptidergen weitere dilatatorische Komponente dieser Gefäße. Bei den auf den Schwann-Zellen gefundenen  $\beta_2$ -Rezeptoren spricht vieles dafür, daß sie die Synthese von verschiedenen 'growth factors' inklusive die des 'nerve growth factor' durch die Schwann-Zellen regulieren. Aufgrund ihrer Lokalisation jenseits der Blut-Nerv/Ganglion-Schranke ist es jedoch fraglich, ob diese bereits unter physiologischen Bedingungen oder gegebenenfalls erst nach Zusammenbruch dieser Schranke (durch Trauma) unter pathologischen Bedingungen eine relevante Rolle spielen (zum Beispiel Amputationsneurom).

Im Perikaryon und Axon des sensiblen Neurons konnten ebenfalls  $\beta_2$ -Rezeptoren nachgewiesen werden. Im Perikaryon findet die Proteinbiosynthese sowie das 'Sorting' der fertigen Proteine und im Axon ihr Transport in die Peripherie statt. Somit kann es sich bei den Rezeptoren im Axon um inaktive, noch nicht in die Membran etablierte Rezeptorproteine handeln. Hiermit ergibt sich eine Grundlage für die berichtete inhibitorische Wirkung von  $\beta_2$ -Agonisten auf die Ausschüttung von Neuropeptiden an der peripheren Endigung sensibler Neurone. Weiterhin liefern sie das morphologische Korrelat für einige beobachtete Änderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften sensibler Neurone nach Stimulation mit  $\beta$ -Agonisten. Aufgrund der gefundenen Lokalisation der  $\beta$ -Rezeptoren und ihrer bekannten pharmakologischen Wirkung scheinen zirkulierende und neuronal freigesetzte Katecholamine das afferente Neuron auf zwei Wegen zu beeinflussen:

- direkt mittels neuronaler  $\beta_2$ -Rezeptoren
- indirekt mittels Regulation des 'Mikromilieus' durch Beeinflussung der metabolischen Barrieren (Endothel und Perineuralzellen) einerseits und der Neuroglia (Satelliten- und Schwann-Zellen) andererseits.