

Ruth Ruscheweyh

Dr. med

Mono- und polysynaptische Ad-Faser-evozierte Feldpotentiale im oberflächlichen Hinterhorn der Ratte in vitro und ihre Beeinflussung durch Analgetika

Geboren am 24.04.1971 in Bonn

Reifeprüfung am 12.05.89 in Düsseldorf

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 93 bis WS1999/2000

Physikum am 30.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg und Montpellier

Praktisches Jahr in Schwäbisch Hall

Staatsexamen am 17.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. J. Sandkühler

Seitdem 1976 entdeckt wurde, daß Morphin auch nach spinaler Gabe analgetisch wirkt, gehört die intrathekale und epidurale Anwendung von spinalen Analgetika wie Morphin und Clonidin zu den Grundpfeilern der Schmerztherapie. Das genauere Verständnis der Verarbeitung nozizeptiver Information auf Rückenmarksebene und der Wirkorte und Wirkmechanismen spinaler Analgetika sowie die Suche nach neuen spinalen Analgetika sind deshalb wichtige Aufgaben der Schmerzforschung. Nozizeptive Information erreicht das

Rückenmark über primär afferente Ad- und C-Fasern in den Hinterwurzeln. Dort wird sie im oberflächlichen Hinterhorn auf zweite Neurone umgeschaltet und dann direkt oder über zwischengeschaltete Neurone zum Gehirn oder zu anderen Zentren im Rückenmark weitergeleitet. Hier wurde eine Methode entwickelt, die es erlaubt, Ad-Faser-evozierte mono- und polysynaptische Feldpotentiale im oberflächlichen Hinterhorn von Rückenmarkschnitten mit langer Hinterwurzel abzuleiten und damit die ersten Stufen der Verarbeitung nozizeptiver Information zu untersuchen. Feldpotentiale sind extrazelluläre Summenpotentiale, die im Gegensatz zu Einzelzelleitungen einen repräsentativen Querschnitt durch eine Zellpopulation bieten und durch Mittelung der Aktivität vieler Zellen sehr konstante Ergebnisse erbringen. Die hier entwickelte Methode hat wie die häufig verwendete Ableitung motorischer Reflexaktivität von Vorderwurzeln die Vorteile der Ableitung von Summenpotentialen ohne aber eine für die Schmerzempfindung unerhebliche motorische Komponente zu enthalten. So kann sie die Lücke zwischen Einzelzelleitungen und der Ableitung motorischer Reflexaktivität schließen. Die erwähnten Eigenschaften zusammen mit der einfachen Handhabung machen sie zu einer nützlichen Methode zum Austesten neuroaktiver Substanzen und ihrer wirksamen Konzentrationsbereiche. Dies wurde anhand der Wirkungen von Morphin und Clonidin, zwei weit verbreiteten spinalen Analgetika, getestet. Sowohl Morphin als auch Clonidin führten zu einer dosisabhängigen und rezeptorspezifischen Hemmung des polysynaptischen Potentials und ließen das monosynaptische Potential unbeeinflusst. Diese Effekte waren vergleichbar mit den Ergebnissen anderer *in vivo*- und *in vitro*-Studien. Der unmittelbare Vergleich zwischen den gleichzeitig abgeleiteten mono- und polysynaptischen Ad-

Faser-evozierten Potentialen hat gezeigt, daß neuroaktive Substanzen die nozizeptive Übertragung an diesen beiden Schaltstellen in überraschend unterschiedlichem Ausmaß beeinflussen können. Dies gilt auch für den Agonisten an metabotropen Glutamatrezeptoren (1S,3R)-ACPD und den Agonisten am *opioid-receptor-like 1 receptor* (ORL-1-Rezeptor) Nociceptin, zwei experimentelle neuroaktive Substanzen. (1S,3R)-ACPD führte zu einer starken Hemmung des polysynaptischen Potentials und beeinflusste das monosynaptische Potential nur wenig. Nociceptin führte zu einer dosisabhängigen Hemmung des polysynaptischen Potentials. Das monosynaptische Potential wurde durch Nociceptin zunächst potenziert und dann gehemmt. Dieser biphasische Effekt von Nociceptin ist aus *in vivo*-Studien bekannt und konnte hier erstmals *in vitro* reproduziert werden. Diese Wirkungen von Nociceptin konnten weder durch den Opiatrezeptorantagonisten Naloxon noch durch den NMDA-Rezeptorantagonisten D-AP5 noch durch Nocistatin antagonisiert werden. Die Ableitung Ad-Faser-evozierter Feldpotentiale im oberflächlichen Hinterhorn des Rückenmarks *in vitro* ist nicht nur eine nützliche Methode zum Austesten der Wirkung neuroaktiver Substanzen auf die spinale Nozizeption sondern kann zu einem besseren Verständnis der Übertragung nozizeptiver Information an verschiedenen Schaltstellen auf Rückenmarksebene beitragen.