

Alice Emilie Arcourt

Dr. sc. hum.

Touch receptor inputs alleviate acute pain signalling and are essential for nociceptive reflex coordination

Fach/Einrichtung: Pharmakologie/Pharmakologisches Institut

Doktormutter: Prof. Dr. Rohini Kuner

Das somatosensorische System der Haut ist in der Lage, eine Vielzahl von Reizen über die Aktivierung primärer sensorischer Neuronen zu entschlüsseln. Diese werden abhängig von ihrer Funktion in zwei Gruppen eingeteilt: Berührungsrezeptoren, auch „low-threshold“ Mechanorezeptoren (LTMRs) genannt, und Nozizeptoren. Während die LTMRs für die Empfindung „milder“ Stimuli zuständig sind, nehmen Nozizeptoren schmerzhaft stimuli wahr. So besitzen beide eine Vielzahl an funktionell unterschiedlichen Neuronentypen, welche sich zudem in der Schnelligkeit ihrer Reizweiterleitung und dem Ausschüttungsmuster von Signaltransmittern unterscheiden. Nichts desto trotz konnte gezeigt werden, dass „schmerzhaft“ Stimuli mehrere Subpopulationen von sowohl Nozizeptoren als auch LTMRs aktivieren. Die überlappende Aktivierung beider Rezeptortypen hat Debatten über die Prozessierung und Integration sensorischer Impulse ausgelöst: in Frage steht, ob nur ein spezifischer Neuronentyp in der Schmerzweiterleitung involviert ist oder die sensorische Information über mehrere Neuronen übermittelt wird. Nach der „Kontrollschrankentheorie“ von Melzack und Wall aus dem Jahr 1965 sind nicht nur Nozizeptoren, sondern auch LTMRs in der Signalverarbeitung eben solcher Stimuli involviert. „Schmerzhaft“ sensorische Impulse werden über Nozizeptoren zu projektorischen Neuronen im Rückenmark weitergeleitet, welche dann die Information zum Gehirn tragen. Nach der Kontrollschrankentheorie modulieren LTMRs diese nozizeptiven Stimuli über die Aktivierung von inhibitorischen Interneuronen und mildern so das Schmerzempfinden. Auch wenn neuere Studien zeigen, dass unter pathologischen Konditionen wie Allodynie LTMRs zur Schmerzentstehung beitragen, ist die Rolle von LTMRs unter normalen physiologischen Bedingungen ungeklärt. Mit Hilfe eines optogenetischen Ansatzes sollte in dieser Studie die Rolle von LTMRs in der akuten Schmerzsignalkaskade untersucht werden unter der Annahme, dass LTMRs die Schmerzempfindung mildern.

Um die oben genannte Hypothese zu testen, wurden zunächst die Mauslinien Npy2rChR2 und MafAChR2 charakterisiert. Npy2rChR2 Mäuse exprimierten ChR2 in einer Subpopulation von hoch konduktiven, myelinisierten peptidergen A- Mechanorezeptoren (AMs). Die Photoaktivierung der Hinterpfote von Npy2rChR2 Mäusen rief ein starkes Schmerzverhalten hervor. Des Weiteren konnte durch die Entfernung von Npy2r Neuronen gezeigt werden, dass diese (afferenten) Neuronen in der Empfindung von Nadelstichen eine Rolle spielen. In MafAChR2 Mäusen wurde nachgewiesen, dass ChR2 in den meisten LTMRs exprimiert wird. Um die gleichzeitige Aktivierung von Nozizeptoren und LTMRs zu ermöglichen, wurden zudem im Rahmen dieser Studie Npy2rChR2 mit MafAChR2 Mäusen gekreuzt. In Übereinstimmung mit der Hypothese, dass LTMRs das Schmerzempfinden negativ beeinflussen, wurde gezeigt, dass die Stimulierung von LTMRs einen analgetischen Effekt auf AM-induzierten Schmerz hat. LTMRs sind außerdem in dem koordinierten Ablauf des schmerzinduzierten Wegziehens der Pfote involviert. Es konnte darüber hinaus auch gezeigt werden, dass dieses Verhalten vermutlich durch die Induktion einzelner Aktionspotentiale (APs) mehrerer Nervenfasern („räumliche Summierung“), und nicht durch die „zeitliche Summierung“, sprich der Induktion mehrere APs durch nur ein Neuron, ausgelöst wird. Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit die schmerzlindernde Rolle von LTMRs in der akuten Schmerzsignaltransduktion unter normalen physiologischen Bedingungen gezeigt werden. Somit stellt diese eine essentielle Grundlagen für nachfolgende Studien zur Prozessierung und Integration sensorischer Informationen durch das zentrale Nervensystem dar.