

Xing Cheng

Dr.med.

The effect of modulating sensorimotor activity duration and frequency on the alleviation of neuropathic pain after spinal cord injury

Fach/ Einrichtung: Orthopädie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Norbert Weidner

Neuropathische Schmerzen sind eine schwerwiegende Folge von Querschnittslähmungen, welche die Lebensqualität der betroffenen Patienten zusätzlich reduziert. In vorherigen Studien konnten wir bereits zeigen, dass sensomotorische Aktivität einen positiven Effekt auf die Symptomatik Schmerzen nach Rückenmarksläsionen-induzierter neuropathischer Schmerzen hat. Dieser wurde möglicherweise durch die Minderung pathologischer nozizeptiver plastischer Veränderungen herbeigeführt.

Um aufzuklären, ob der durch das sensomotorische Training herbeigeführte Effekt permanent oder lediglich transient ist, wurde das Training nach Linderung der Neuropathische Schmerzen Symptomatik eingestellt. Weiterhin wurde untersucht, bei welcher sensomotorischen Trainingsfrequenz sich eine optimale Linderung einstellt. Hierfür wurden unterschiedliche Trainingsfrequenzen (5x, 3x, 2x pro Woche) getestet. Zur besseren Aufklärung der Entstehung neuropathischer Schmerzen infolge von Rückenmarksläsionen wurde ein potenzieller Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Neuropathische Schmerzen und der Aussprossung nozizeptiver Afferenzen in den tieferen Laminae des spinalen Hinterhorns analysiert.

Eine Woche nach einer T11 Rückenmarkskontusion (50 kDyn) wurden weibliche C57Bl/6 Mäuse mit unterschiedlichen Frequenzen auf einem Laufband trainiert. Parallel hierzu wurde in einer weiteren Studie das Laufbandtraining 6 Wochen nach Rückenmarksläsion beendet. Neuropathische Schmerzen sowie die Rehabilitation motorischer Funktionen wurden wöchentlich ab der 1. bis zur 10. Woche nach Rückenmarksläsion untersucht. Hierzu wurden von Frey Filamente und der Hargreaves Test respektive die Basso Mouse Skala verwendet.

Die supraspinale Prozessierung neuropathischer Schmerzen wurde am Ende der Studie mit Hilfe des sogenannten "place escape/avoidance paradigms" untersucht. Nach Beendigung der Studie wurden die Mäuse euthanasiert und mit Hilfe einer transkardialen Perfusion für die histologische Analyse vorbereitet. Während das T11 Rückenmarkssegment zur Bestätigung der Läsionskonsistenz mit Hilfe der Eriochrome Cyanine Färbung analysiert wurde, sind Veränderungen des nozizeptiven Systems im Bereich des L4-L6 Rückenmarkssegments sowie den korrespondierenden Hinterwurzelganglien untersucht worden. Die Durchführung erfolgte abhängig von der Studie 44 bzw. 71 Tage nach Rückenmarksläsion.

Infolge der T11 Rückenmarkskontusion zeigten die Versuchstiere signifikante motorische Defizite sowie Verhaltenskorrelate, die auf die Entstehung mechanischer Allodynie und Hypoalgesie sowie thermische Hyperalgesie schließen lassen. Für alle untersuchten Trainingsfrequenzen (5x, 3x, 2x pro Woche) konnte zwar eine Linderung der mechanischen Hypersensitivität beobachtet werden, jedoch trat der Effekt für manche Frequenzen zu einem späteren Zeitpunkt auf. Die thermische Hyperalgesie wurde zudem weder durch die Trainingsfrequenz noch durch die Trainingsdauer beeinflusst. Interessanterweise stellte sich die mechanische Allodynie zwei Wochen nach Beendigung des sensomotorischen Trainings wieder her. Die beobachtete erhöhte pathologische Aussprossung peptiderger nozizeptiver C-Fasern in den tieferen Laminae (III-IV) des spinalen Hinterhorns im Bereich des L4-L6 Rückenmarksegments standen in einer offenkundigen Korrelation mit den neuropathischen Schmerzen. In den korrespondierenden L4-L6 Hinterwurzelganglien konnte keine Änderung in der Anzahl und Größenverteilung der calcitonin gene-related peptide-gefärbten Neuronen festgestellt werden, sodass kein Zusammenhang zu der Aussprossung anzunehmen ist. Ferner wurde weder eine Dichtezunahme nicht-peptiderger Fasern in der Lamina IIi noch in Laminae III-IV beobachtet.

Die dieser Studie zugrundeliegenden Ergebnisse zeigen, dass sensomotorische Aktivität die Entwicklung Schmerzen nach Rückenmarksläsionen -induzierter neuropathischer Schmerzen hemmt, diese jedoch zusammen mit der pathologische Aussprossung nozizeptiver C-Fasern in Lamina III-IV wieder auftritt, nach dem das Training eingestellt wurde. Gleichzeitig erwies sich eine niedrigere Trainingsfrequenz gleichermaßen effektiv in der Reduktion Schmerzen

nach Rückenmarksläsionen -induzierter neuropathischer Schmerzen, sowie der pathologischen nozizeptiven Plastizität. Obwohl auch eine geringere Frequenz sensomotorischer Aktivität neuropathische Schmerzen temporär lindern kann, kommt es zu keiner permanenten Verbesserung. Diese Erkenntnis ist stark mit der pathologischen Aussprossung nozizeptiver C-Fasern in die Laminae III-IV assoziiert. Dies stellt somit einen potenziellen Entstehungsmechanismus für neuropathische Schmerzen infolge einer Querschnittslähmung dar und sollte demzufolge tiefergehend untersucht werden.