

Christina Brechtel

Dr. sc. hum.

Induktion und Reversibilität der synaptischen Plastizität im Hinterhorn des Rückenmarks bei der Ratte *in vivo*

Geboren am 07.09.1973 in Ludwigshafen am Rhein

Reifeprüfung am 15.06.1993 in Viernheim

Studiengang der Fachrichtung Biotechnologie vom WS 1993/94 bis SS 1998

Diplom am 24.09.1998 an der Fachhochschule Mannheim

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen Sandkühler

Das robuste *in vivo*-Modell der vorliegenden Arbeit erlaubt unter kontrollierten Bedingungen die Untersuchung der Langzeitpotenzierung (LTP) der synaptischen Übertragungsstärke afferenter C-Fasern im Rückenmark der Ratte. Die LTP als zelluläres Model der zentralen Sensibilisierung spielt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Rolle bei der Chronifizierung postoperativer Schmerzen. Die Versuchsbedingungen sind dabei der klinischen Situation nachempfunden. Somit können in der Klinik eingesetzte Substanzen, wie z.B. Anästhetika und Analgetika, und deren Wirkung einzeln oder in Kombination sowohl auf die Induktion als auch den Erhalt der zentralen Sensibilisierung hin untersucht werden.

Der Nervus ischiadicus der adulten narkotisierten Ratte wird mit einer Silberhakenelektrode stimuliert und das daraus resultierende evozierte Summenpotential der C-Fasern im oberflächlichen Hinterhorn der Ratte mit einer Glaselektrode abgeleitet.

Zusätzlich wird in einigen Versuchen begonnen, parallel zum Rückenmark im somatosensorischen Cortex oder dem Nucleus ventralis posteromedialis (VPM) des Thalamus die A β -Faser-evozierten Summenpotentiale abzuleiten. Diese Untersuchungen sind jedoch noch nicht abgeschlossen und werden in dieser Arbeit nicht behandelt.

Unter verschiedenen in der Klinik eingesetzten volatilen Anästhetika kann eine NMDA-Rezeptor abhängige LTP der C-Faser-evozierten Potentiale im oberflächlichen Hinterhorn des Rückenmarks induziert werden. Diese Anästhetika alleine bieten somit, trotz einer Verstärkung hemmender Neurone, keinen ausreichenden Schutz vor einer zentralen Sensibilisierung.

Die Induktion einer LTP in afferenten C-Fasern wird unter Inhalationsnarkose durch einige klinisch eingesetzte Substanzen verhindert. Ein subanästhetischer Bolus des NMDA-Rezeptor Antagonisten Ketamin kann die LTP-Induktion unterbinden. Dabei blockiert Ketamin den NMDA-Rezeptor, der für die Induktion der LTP entscheidend ist. Über den gleichen Mechanismus wirkt auch i.v. verabreichtes Xenon, welches die LTP-Induktion ebenfalls vollständig verhindert.

Niedrige Konzentrationen des μ -Opiatrezeptor Agonisten Fentanyl sind in der Lage, die Induktion der LTP zu blockieren, wohingegen hohe Konzentrationen die Induktion einer solchen begünstigen.

Fentanyl reduziert dabei das C-Faser-evozierte Potential durch klassische prä- und postsynaptische Mechanismen der μ -Opiate, wie Reduktion der Transmitterfreisetzung, Hemmung der cAMP-Kaskade und Hyperpolarisation der Zellmembran. Fentanyl stimuliert zusätzlich in hohen Konzentrationen über den μ -Rezeptor die PKC-Produktion, die den NMDA-Rezeptor durch Phosphorylierung aktiviert, was zu einer erleichterten LTP-Induktion führt. Durch die Kombination von Ketamin mit Fentanyl kann dieses Phänomen jedoch blockiert werden.

Da Fentanyl über langwierige Stoffwechselwege im Körper abgebaut wird, wird in weiteren Versuchen der μ -Rezeptor Agonist Remifentanil eingesetzt, welcher aufgrund seiner geringen Halbwertszeit und des Abbaus über Esterasen, Untersuchungen auch auf den Erhalt der LTP zulässt. Remifentanil verhindert in hohen Konzentrationen über den μ -Rezeptor nicht nur die Induktion einer LTP, sondern ist sogar in der Lage, eine bereits etablierte LTP wieder rückgängig zu machen. Es werden, gesteuert über den μ -Rezeptor, intrazelluläre Signaltransduktionswege aktiviert, die der Aktivierung von metabotropen Glutamatrezeptoren *in vitro* ähnlich sind und zu einer Depotenzierung der synaptischen Übertragungsstärke führen. Dabei wird die intrazelluläre Calciumkonzentration, die für die Induktion einer Depotenzierung entscheidend ist, durch die Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern und über den

Einstrom durch NMDA-Rezeptoren sowie spannungsgesteuerte Calciumkanäle erhöht.

Somit ist der μ -Opiatrezeptor Agonist Remifentanyl nicht nur dafür geeignet, in Kombination mit volatilen Anästhetika die Induktion einer zentralen Sensibilisierung zu verhindern, sondern auch, eine bereits induzierte zentrale Sensibilisierung durch einen starken nozizeptiven Reiz wieder rückgängig zu machen und somit vor einer möglichen Chronifizierung zu schützen.