

Esther Maria Quante
Dr. med.

Beteiligung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen und ionotropen Glutamatrezeptoren an der nozizeptiven Transmission in Lamina I Neuronen des Rückenmarks von Ratten

Geboren am 29. März 1978 in Marl
Reifeprüfung am 10. Juni 1997 in Herten
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis zum WS 2003/04
Physikum am 14. September 1999 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Hamburg
Praktisches Jahr in Hamburg
Staatsexamen am 9. Juni 2004 an der Universität Hamburg

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater : Prof. Dr. med. Jürgen Sandkühler

Ein genaues Verständnis der Verarbeitung nozizeptiver Information auf Rückenmarksebene sowie auf zellulärer Ebene ist eine wichtige Voraussetzung, um chronische Schmerzen zu vermeiden und um neue Angriffspunkte für die Therapie zu entwickeln.

Nozizeptive Information erreicht das Rückenmark über primär afferente A δ - 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 weiteren Zentren im Rückenmark weitergeleitet. Besonderes Augenmerk gilt hier der Lamina I, da abnorme Schmerzempfindlichkeit wie mechanische und thermische Hyperalgesie und Allodynie über Neurone der Lamina I vermittelt werden. Da Kalziumionen bei der Verarbeitung nozizeptiver Information eine Schlüsselrolle einnehmen, sind auch sie von besonderem Interesse. Ziel dieser Arbeit war es daher ein Verfahren zu etablieren, das es ermöglicht, die quantitative Beteiligung von VDCCs an der synaptischen Übertragung in Lamina I Neuronen des Rückenmarks zu messen.

Im Einklang mit anderen *in vitro* und *in vivo* Studien wurde gezeigt, dass VDCCs bei der Transmission nozizeptiver Reize in Lamina I des Hinterhorns eine Schlüsselrolle zukommt. Besonders stark ist hier der Einfluss der Kanäle vom N-Typ. Die Reduktion der Kalziumströme durch Blockade der N-Typ Kalziumkanäle führte zu einer geringeren Transmitterausschüttung am präsynaptischen, nozizeptiven Terminal, zum anderen durch

postsynaptische Minderung der Erregbarkeit der Zelle zu einer verminderten Aktivität von Lamina I Neuronen. Kanäle vom P/Q-Typ hingegen haben keine signifikante Beteiligung am postsynaptischen Kalziumeinstrom, jedoch schwache Effekte auf die synaptische Übertragung zwischen primären Afferenzen und Lamina I Neuronen. Auch L-Typ-Kanäle zeigen einen schwachen Einfluss auf die synaptische Übertragung zwischen A δ - und C-Fasern und Lamina I Neuronen. L-Typ Kanäle haben eine deutliche Beteiligung am postsynaptischen Kalziumeinstrom. Auch Kanäle vom NMDA-Rezeptor-gesteuerten Typ tragen zum postsynaptischen Kalziumeinstrom bei. Besonders interessant ist, dass bei der Differenzierung in A δ - und C-Faser vermittelte Nozizeption keine signifikanten Unterschiede in der Beteiligung der VDCCs messbar waren.

Einzelne *in vivo* Studien konnten die klinische Relevanz der Kalziumkanalblocker bereits unterstreichen, da die Gabe von Kalziumkanalblockern zu einer deutlich verlängerten Latenz in der Reaktion auf Schmerzreize führte oder die Gesamtreaktion der Tiere auf Schmerzreize deutlich abgeschwächt wurde. Einzelfalldarstellungen von Patienten haben außerdem eindrücklich Kenntnis über den bereits klinischen Einsatz von Kalziumkanalblockern gewinnen lassen, da ihre Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten zum Teil zur deutlichen Linderung des Schmerzgeschehens führte.

Diese Arbeit unterstreicht die besondere Bedeutung von Kalziumkanälen bei der Transmission nozizeptiver Information. Die weitere Erforschung der Kalziumkanäle auf Rückenmarksebene bietet vielversprechende Perspektiven gerade in Bezug auf die Bekämpfung chronischer Schmerzzustände und sollte daher auch in Zukunft ein Schwerpunktthema der Schmerzforschung sein.