

Jochen Oliver Reinöhl

Dr. med.

Adenosintriphosphat und Capsaicin als Auslöser von Muskelschmerz.

Eine Untersuchung an mechanosensitiven Gruppe IV- Muskelafferenzen der Ratte.

Geboren am 15.01.1978 in Mannheim

Staatsexamen am 29.05.2006 an der Ruprecht- Karls- Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Mense

Die im Rahmen dieser Untersuchung gewonnenen Daten zeigen, dass Adenosintriphosphat (ATP) in physiologischer Konzentration (7,6 mM) in der Lage ist, Nervenendigungen von langsamleitenden, unmyelinisierten Gruppe IV- Muskelafferenzen zu erregen. Der Schluss liegt nahe, dass ATP, freigesetzt von zerstörten Zellen, ein potenter Auslöser von Muskelschmerz ist.

Überraschend ist die Feststellung, dass sowohl Muskelafferenzen mit hochschwelligem, vermeintlich nozizeptiven Nervenendigungen, als auch solche mit niederschwelligem, vermutlich nicht- nozizeptiven Nervenendigungen, durch die intramuskuläre Injektion von ATP in das rezeptive Feld aktiviert wurden. Dies steht im klaren Gegensatz zu den Untersuchungen von Hamilton et al. (2001), welche an der Haut eine ausschließliche Aktivierung der hochschwelligem, nozizeptiven Nervenendigungen durch ATP verzeichneten. Folglich ist diesbezüglich ein weiteres, eigenständiges Merkmal des Muskelschmerzes festzuhalten. Wie bereits in der Einleitung erwähnt sind die afferenten Funktionen der niederschwelligem, nicht- nozizeptiven Nervenendigungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht gänzlich geklärt. Bezüglich der Häufigkeit ATP- sensitiver Muskelafferenzen bestehen zwischen hoch- und niederschwelligem Nervenendigungen nur geringfügige Unterschiede. Im Hinblick auf die Intensität der Reizantworten auf ATP ist hingegen eine deutliche Tendenz zu stärkeren Reizantworten bei Muskelafferenzen mit hochschwelligem Nervenendigungen festzustellen. Dies spiegelte sich in einer größeren Anzahl an Impulsen pro Reizantwort wieder. Die niederschwelligem Nervenendigungen zeigten hingegen bei allen Testlösungen, Capsaicin eingeschlossen, tendenziell kürzere Reizantworten und bei Capsaicin und ATP in neutraler Lösung ferner eine höhere maximale Impulsfrequenz, sowie eine kürzere

Zeitspannen zum Erreichen dieser. Obgleich keine Signifikanz erreicht wurde, kann die Frage nach einem möglichen Unterschied zwischen hoch- und niederschwelligen Muskelafferenzen bezüglich des Verlaufs von chemischen Reizantworten gestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit kam zunächst eine saure ATP- Lösung (pH = 5,5) zur Verwendung. In einer zweiten Versuchsreihe wurde der pH der Testlösung auf den physiologischen Wert von 7,4 angehoben. Unter Berücksichtigung der Protonensensitivität der Nervenendigungen ist es erstaunlich, dass ein größerer Prozentsatz der untersuchten Gruppe IV- Muskelafferenzen auf ATP in neutraler Lösung reagierte. Dies konnte sowohl bei hoch-, als auch bei niederschwelligen Nervenendigungen festgestellt werden. Zudem waren tendenzielle Gegensätze im Verlauf der Reizantworten festzustellen.

Eine weitere Versuchsreihe im Rahmen dieser Arbeit konnte nachweisen, dass der selektive TRPV1- Rezeptoragonist, Capsaicin, ebenfalls Gruppe IV- Muskelafferenzen erregt. Den Ergebnissen des purinergen Systems folgend, waren nozizeptive und nicht- nozizeptive Nervenendigungen durch Capsaicin gleichermaßen aktivierbar. Dies stellt erneut einen deutlichen Unterschied zu den Erkenntnissen an der Haut dar.

Zudem konnte die desensibilisierende Wirkung von Capsaicin bezüglich mechanischer Reize an Gruppe IV- Muskelafferenzen bestätigt werden. Dies steht im Einklang mit dem von Bland- Ward und Humphrey (1997) im Tierexperiment, sowie Schmelz et al. (2000) am Menschen erhobenen Daten. Auf dem Boden dieser Erkenntnisse werden bereits Therapiemöglichkeiten der diabetischen Neuropathie und der chronischen Arthritis erprobt. Bezüglich des Muskelschmerzes sind zukünftig Entwicklungen noch abzuwarten.

Neben der Einzeltestung mit ATP oder Capsaicin wurden Serientestungen mit ATP und Capsaicin durchgeführt. Bei einem Drittel der getesteten Gruppe IV- Muskelafferenzen lösten beide Testsubstanzen eine Reizantwort aus. Diese Überlappung war sowohl bei Muskelafferenzen mit hoch- als auch mit niederschwelligen Nervenendigungen festzustellen. Es zeigte sich ferner, dass einige Nervenendigungen nur auf eine der Testsubstanzen reagierten und andere weder durch ATP noch durch Capsaicin erregt wurden.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten immunhistochemische Untersuchungen an Gruppe IV- Muskelafferenzen (Hoheisel et al. 2004). Das ATP selektive Rezeptormolekül P2X₃ und das Capsaicin- selektive TRPV1- Rezeptormolekül wurden in Hinterstrangganglionzellen nachgewiesen. Gleich den elektrophysiologischen Ergebnissen wurden Zellen mit Sensitivität auf eine sowie auf beide oder auf keine der Substanzen verzeichnet.

Ergänzend wurde gezeigt, dass Adenosintriphosphat und Capsaicin auf das Impulsverhalten von Gruppe Ia- Fasern keine chemisch induzierten Auswirkungen haben.