

Birgitta Kern
Dr. med.

Superfusion des Rückenmarks mit Antagonisten: Beeinflussung myositis-induzierter Veränderungen des Antwortverhaltens von Hinterhornneuronen der Ratte

Geboren am 23.08.1967 in Köln
Reifeprüfung am 22.05.1987 in St. Georgen /Schwarzwald
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1988 bis SS 1995
Physikum am 16.03.1990 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Pforzheim
Staatsexamen am 09.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie
Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Mense

Schädliche Reize, die auf Muskelgewebe einwirken, können eine langanhaltende Modifikation bzw. Sensibilisierung der peripheren und zentralen Strukturen des nozizeptiven Systems hervorrufen. Hierbei kommt es zu einer gesteigerten Erregbarkeit, die zu Phänomenen wie Hyperalgesie, übertragenem Schmerz, Allodynie und chronischem Spontanschmerz führt.

Die Pathophysiologie des Fibromyalgie-Syndroms, bei dem u.a. starke chronische Schmerzen verschiedener Muskelpartien vorherrschen, ist durch eine alterierte Schmerzperzeption gekennzeichnet, bei der verschiedene Vorgänge am Hinterhorn und anderen ZNS-Strukturen eine Rolle zu spielen scheinen. Durch die Induktion artifizieller Muskelentzündungen können eine Reihe von Symptomen hervorgerufen werden, die den klinischen Erscheinungen des Muskelschmerzes gleichen. Hierdurch gelingt es u.a. die funktionellen Veränderungen an Hinterhornneuronen bei Muskelentzündungen zu untersuchen. Zu den charakteristischen (elektrophysiologischen) Merkmalen eines Hinterhornneurons, welches durch eine periphere Gewebsnoxe sensibilisiert wurde, gehören die Erweiterung der rezeptiven Felder, eine erhöhte Hintergrundsaktivität, verminderte Erregbarkeitsschwellen sowie das "wind-up"-Phänomen.

Die Entzündung des M. gastrocnemius-soleus (GS-Muskel) provoziert an Hinterhornneuronen ein abweichendes Entladungsverhalten, wie z.B. eine erhöhte Hintergrundsaktivität und eine vermehrte Antreibbarkeit durch A- und C-Fasern aus dem entzündeten Muskel bzw. aus dem N. suralis und N. peroneus der ipsilateralen Extremität. Weiterhin bewirkt die Myositis eine Verminderung der A-Faser-Schwellen sowie die Verlängerung der Antriebslatenz und eine Zunahme der Antriebskonvergenz. Ein wichtiges Merkmal ist weiterhin der neuauftretende Antrieb der Hinterhornneurone in dem Segment L3, in welchem ohne Muskelentzündung kein Antrieb aus dem Muskelnerv besteht. Diese Charakteristika sprechen dafür, daß die Myositis des GS-Muskels zu einer Reorganisation funktioneller (synaptischer) Verbindungen führt.

Viele Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß Transmitter wie erregende Aminosäuren und Neuropeptide sowie Radikale bei der Veränderung neuronaler Funktionen eine Rolle spielen. Zu ihnen zählen insbesondere Glutamat und Aspartat (Transmitter an (non-)NMDA-Rezeptoren), Substanz P (Transmitter an Tachykininrezeptoren (z.B. NK-1-Rezeptoren)) und Stickstoffmonoxid. Die Wirkung der Transmitter an Zellrezeptoren soll über die Aktivierung von Second-Messenger-Systemen zur dauerhaften Änderung der Erregbarkeit, neurotoxischen Phänomenen und Verlust von inhibitorischen Funktionen führen. Eine besondere Stellung wird dem Radikal Stickstoffmonoxid zugeschrieben, welches intrazellulär auf die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren hin gebildet wird, neurotoxische Eigenschaften besitzt und über neuroplastische Veränderungen zu Hyperalgesie führen könnte. Es besteht die weitverbreitete Auffassung, daß bei der Sensibilisierung von ZNS-Strukturen circuli vitiosi in Gang gesetzt werden, die zur Ausbildung neuroplastischer Veränderungen führen. Derartige circuli vitiosi sind potentielle Pathomechanismen bei der Genese chronischer Schmerzen. Durch Entwicklung und Einsatz von Antagonisten gegen bestimmte Zellrezeptoren und intrazelluläre Signalüberträger konnte die Beteiligung verschiedener Transmitter und sekundärer Botenstoffe an der Sensibilisierung von ZNS-Neuronen nachgewiesen werden.

Mit der durchgeführten Studie wurde untersucht, welche Neurotransmitter, Rezeptoren und Second Messenger die myositisbedingten neuroplastischen Veränderungen im Hinterhorn des Segments L3 vermitteln. Hierbei kamen als NK-1-Rezeptorantagonisten Spantide II und GR 82.334 zum Einsatz sowie als (non-)NMDA-Rezeptorantagonisten MK-801, AP-5 und CNQX. Als NO-Synthaseblocker wurde L-NMMA verwandt. Die Applikation der Substanzen erfolgte an narkotisierten Ratten, welche einer Carrageenan-induzierten Myositis unterzogen wurden, nachdem auf eine Laminektomie hin das Segment L3 kontinuierlich mit Antagonisten superfundiert wurde. Bei der extrazellulären Ableitung der Antworten von Hinterhornneuronen auf periphere elektrische Reize hin wurde festgestellt, daß GR 82.334 die größte Reduktion des erhöhten A-Faser-Antriebs aus dem entzündeten Muskel hervorrief. Der periphere Antrieb aus dem N. peroneus und dem N. suralis unterlag keiner myositisbedingten Veränderung, wurde jedoch durch alle (non-)NMDA- und NK-1- Rezeptorantagonisten beeinflusst. Eine auffällige Steigerung der Hintergrundsaktivität zeigte sich bei Anwendung von L-NMMA, welches unabhängig von einer Myositis eine starke Erhöhung bewirkte, ohne einen wesentlichen Einfluß auf die periphere Erregbarkeit der Neurone zu zeigen. Es wurden keine deutlichen Veränderungen am Konvergenzgrad des Neuronantriebs durch die Myositis hervorgerufen, jedoch bewirkten alle Antagonisten mit Ausnahme von L-NMMA eine Reduktion der A-Faser- und C-Faser-Konvergenz auf die Hinterhornneurone. Die Untersuchungen erbrachten eine Verminderung der Erregbarkeitsschwellen des Muskelnervs durch die Entzündung, was jedoch durch keinen der Antagonisten wesentlich beeinflusst wurde. CNQX erwies sich als der Antagonist mit dem größten Effekt auf die Erregungslatenzen, indem er drastische Reduktionen hervorrief. Einen ungünstigen Einfluß auf die Folgefrequenz der Neurone zeigte MK-801, die durch diesen Antagonisten vermindert wurde. Die Auswirkungen der Antagonisten auf die Untersuchungskriterien fanden keine einheitlich starke Ausprägung in zwei aufeinander folgenden Zeitintervallen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß bei den A-Faser und C-Faser-vermittelten Effekten im Hinterhorn des Segments L3, die unter Myositis ablaufen, eine Beteiligung von (non-)NMDA- und NK-1-Rezeptoren vorliegt. Ein bedeutender Faktor bei der Regulation der Hintergrundsaktivität scheint Stickstoffmonoxid zu sein. Die Kontrolle

der Erregbarkeit und die Regulation der Hintergrundsaktivität der Hinterhornneurone unterliegen jedoch wahrscheinlich unterschiedlichen Mechanismen. Es ist weiterhin anzunehmen, daß die Ausprägung des Konvergenzgrades aus den peripheren Antrieben unter Beteiligung der (non-)NMDA- und NK-1-Rezeptoren abläuft und daß an der Ausbildung polysynaptischer Verbindungen eine starke Beteiligung von non-NMDA-Rezeptoren vorherrscht. Die unterschiedliche Ausprägung der Antagonistenwirkung in den beiden Zeitintervallen läßt darauf schließen, daß trotz der kontinuierlichen Superfusion eine starke Wirkungsschwankung unbekannter Ursache in der Antagonisten-Rezeptor-Interaktion vorliegt. Aus den Befunden geht eine differenzierte Beteiligung der untersuchten Rezeptoren an den myositisbedingten Veränderungen der Hinterhornneurone hervor.