

Katja Voigt

Dr. med.

**Alters- und Dosisabhängigkeit der Wirkung des endogenen Agonisten am ORL-1-Rezeptor Nociceptin auf C-Faser-evozierte Summenpotentiale in der Substantia gelatinosa des Rückenmarkes junger Ratten und intrazelluläre Mechanismen**

Geboren am 04.03.1978 in Dresden

Staatsexamen am 15.06.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. chem. Johannes Pöschl

Durch fortdauernde Verbesserungen der medizinischen Behandlung kommt es immer häufiger dazu, dass Krankheiten geheilt oder gelindert werden können, die früher zum Tod geführt hätten. Das bringt mit sich, dass mehr Menschen mit Krankheiten länger leben, die Schmerzen verursachen. Und die Fortschritte der medizinischen Behandlung bedingen eine höhere Überlebenschance für Frühgeborene. Bis vor etwa 20 Jahren ging man davon aus, Neu- und Frühgeborene könnten Schmerz nicht wahrnehmen. Nach klinischen und experimentellen Studien seit den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts stehen dieser Hypothese sehr viele Daten gegenüber, die in ihrer Gesamtheit darstellen, dass Neu- und Frühgeborene mehr Schmerz empfinden und weniger endogene Hemmmechanismen besitzen. Neue Medikamente sind notwendig, die möglichst spezifisch dem jungen Organismus angepasst sind.

Nociceptin oder Orphanin FQ (N/OFQ) ist der natürliche Ligand des ORL-1-Rezeptors (opioid receptor like), der als viertes Mitglied der Opioidrezeptorfamilie auch OP4 genannt wird. Seine Expression wird an vielen Stellen des zentralen Nervensystems und insbesondere im Rückenmark beschrieben. Hier wurden Alters- und Dosisabhängigkeit der Wirkung von Nociceptin auf die spinale Schmerzweiterleitung untersucht und Versuche zur weiteren Klärung der intrazellulären Abläufe nach Aktivierung des ORL-1-Rezeptors durchgeführt.

Es wurden C-Faser-evozierte Summenpotentiale aus der Substantia gelatinosa des Rückenmarkes als Ausdruck der Schmerzintensität bei Sprague-Dawley-Ratten in drei Altersgruppen von 9-12, 18-21 und 28-32 Tagen nativ und nach Applikation des Medikamentes untersucht. Es zeigte sich die deutlichste Reduktion der C-Faser-evozierten Summenpotentiale bei Ratten im Alter von 9-12 Tagen, während bei

Tieren im Alter von 28-32 Tagen keine Unterdrückung des Signales zu beobachten war.

In der Literatur finden sich je nach Applikationsart und -ort unterschiedliche Dosisangaben für Nociceptin. In der vorliegenden Untersuchung lag das Wirkmaximum bei einer Dosierung von 5 $\mu$ M und schwächerer Wirkung niedriger, jedoch auch höherer Dosen. Eine deutliche Potenzierung der Wirkung konnte durch Anhebung der extrazellulären Calciumkonzentration erreicht werden, was möglicherweise auf die Induktion von Langzeitdepression (long-term depression) als plastische Veränderung des zentralen Nervensystems schließen lässt.

Und schließlich konnte gezeigt werden, dass es naheliegend ist, dass Nociceptin über die Induktion von Proteinkinase C und Förderung der GABA-Freisetzung aus spinalen inhibitorischen Interneuronen wirkt.