

Daniela Lambertz
Dr. sc. hum.

Auswirkungen einer chronischen Myositis auf die Verteilung der synaptischen Feldpotentiale induziert durch Tetrodotoxin-resistente Muskel- und Hautafferenzen im Rückenmark der Ratte sowie auf die spinalen Gliazellen

Geboren am 19.08.1967 in Krefeld
Diplom Fachrichtung Biologie am 17.04.2002 an der Universität Bonn

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. S. Mense

In der elektrophysiologischen Messung wurde der nozizeptive Einstrom von den beiden Nerven des M. gastrocnemius-soleus (GS, reiner Muskelnerv) und N. suralis (SU, reiner Hautnerv) auf die synaptisch induzierten Feldpotentiale (SFPs) im Hinterhorn und in der Lamina VII der spinalen Segmente Th12 bis L5 gemessen. Dabei wurde die Größenveränderung der SFP-Fläche als Maß für den veränderten nozizeptiven Einstrom gewertet. Es wurde davon ausgegangen, dass der Einstrom der Tetrodotoxin-resistenten (TTX-r) Haut- und Muskelafferenzen einen rein nozizeptiven Einstrom wieder gibt. Das Ziel dieser Studie war, die Unterschiede in den elektrisch induzierten SFPs der unmyelinisierten, Muskel- und Hautafferenzen von Kontrolltieren mit Tieren, in denen eine experimentelle Myositis des GS-Muskels 12 Tage vor der Messung induziert wurde, zu vergleichen. Verglichen wurde die gemittelte Fläche (10 Antworten) der SFPs mit langer Latenz bei SU- und GS-Stimulation vor und nach dem TTX-Block in Kontroll- und Myositistieren. Vor der TTX-Gabe waren die GS- und SU-SFPs mit langer Latenz relativ klein. Unter TTX vergrößerten sich die SFP-Flächen signifikant in allen Messbereichen. Die synaptische Aktivität der nozizeptiven Haut- und Muskelafferenzen war vor der TTX-Gabe maskiert durch nicht-nozizeptive TTX-sensitive Afferenzen. In intakten Tieren waren unter TTX klare Unterschiede in der Ausbreitung der maximalen SFP-Flächen zwischen GS und SU zu erkennen. Die synaptische Aktivität der Neurone, induziert durch die nozizeptiven TTX-r Muskelafferenzen hatten ihre Maxima im tiefen Hinterhorn (DDH) und der Lamina VII, die der nozizeptiven TTX-r Hautafferenzen eher im oberflächlichen Hinterhorn (SDH) und der Lamina III. Die Daten bestätigen die Annahme, dass die Information von Nozizeptoren der Haut und des Muskels auf spinaler Ebene

unterschiedlich verarbeitet wird. Während der chronischen Myositis verkleinerte sich die Fläche der GS-SFPs, die der SU-SFPs vergrößerte sich dagegen. Das bedeutet, dass die synaptische Aktivität der nozizeptiven Neurone, die Einstrom von den TTX-r Muskelafferenzen erhalten, durch die Myositis reduziert war, wohingegen die der nozizeptiven, kutanen Neuronen vergrößert war. Das legt nahe, dass sich die chronische Entzündung des Muskels mehr auf die nozizeptiven kutanen Afferenzen auswirkt als auf die der Muskelafferenzen. Außerdem wurde beobachtet, dass die chronische Entzündung des GS-Muskels zu einer Aktivierung der synaptischen Effektivität der nozizeptiven Afferenzen der Haut in den Hinterhornbereichen, die normalerweise einem starken Einfluss von nozizeptiven Afferenzen des Muskels unterliegen, führen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine chronische Myositis zu einer Veränderung in der synaptischen Effektivität der Nozizeptoren der Haut und des Muskels führt.

Ziel der Gliazelluntersuchung war, herauszufinden, welchen Einfluss die chronische Entzündung des GS-Muskels auf die Morphologie der Astrozyten, Mikrogliazellen und Oligodendrozyten hat. Verglichen wurde die immunreaktive (ir-) Fläche, der Umfang der ir-Fläche und der mittlere Grauwert (Intensität) der Immunreaktivität (IR) von Kontroll- mit Myositistieren. Die myositisbedingten Veränderungen ipsi- als auch kontralateral zur Myositis wurden in den Astrozyten durch quantitative GFAP-Immunhistochemie, die der Mikrogliazellen über den spezifischen Antikörper OX-42 und die der Oligodendrozyten über den mA O4 im Hinterhorn der spinalen Segmente L3 bis L5 dargestellt und über ein computergestütztes, statistisches Verfahren ausgewertet. Die spinalen Gliazellen reagierten auf die chronische Entzündung des Muskels mit morphologischen Veränderungen. Unter Myositisbedingungen war der mittlere Umfang der GFAP- als auch der OX-42-ir-Fläche signifikant reduziert. Bei den Astrozyten ging das mit einer Vergrößerung der ir-Fläche einher. Das lässt vermuten, dass Astrozyten und Mikrogliazellen ipsi- und kontralateral zur Myositis aktiviert wurden und ihre Zellfortsätze zurückgezogen hatten. Bei den Oligodendrozyten wurde unter Myositis im SDH eine signifikante Reduktion der Zellkörper als auch der Fortsätze beobachtet. Im DDH wurde dagegen ipsi- und kontralateral zur Myositis eine signifikant vergrößerte ir-Fläche und ein signifikant verlängerter Flächenumfang gemessen. Diese eher gegenläufige Aktivierung der Oligodendrozyten ist auch von Astrozyten und Mikrogliazellen bekannt. Die Intensität der

Immunfärbung war bei allen Gliazellpopulationen ipsi- als auch kontralateral signifikant reduziert mit Ausnahme von Segment 4, hier war sie signifikant erhöht. Dies gilt als Zeichen für eine gesteigerte Schmerzverarbeitung. Die Daten zeigen, dass die spinalen Gliazellen auch bei einer chronischen Muskelentzündung eine wichtige Rolle spielen, und dass diese Veränderungen auch auf der kontralateralen, "gesunden" Seite des Hinterhorns präsent waren. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass diese gliaren Strukturen an der Schmerzsensibilisierung in unverletzten Körperregionen beteiligt sind.