



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Nerve growth factor (NGF) führt zu einer langandauernden
Sensibilisierung von nozizeptiven C-Fasern beim Schwein, in vivo**

Autor: Michael Hirth
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. M. Schmelz

Nerve Growth Faktor (NGF) ist ein Neurotrophin mit der Eigenschaft, eine langandauernde Sensibilisierung von Nozizeptoren herbeizuführen, die grundlegend für die Entstehung von chronischen Schmerzen sein kann, deren Mechanismen aber noch ungeklärt ist. Vorherige tierexperimentelle Arbeiten haben eine differentielle hyperalgetische Wirkung von NGF festgestellt: Während die frühe Hitzehyperalgesie durch die schnelle Sensibilisierung von peripheren Nozizeptoren über posttranslationale Mechanismen zustande kommt, wurde die späte mechanische Hyperalgesie eher mit veränderter Proteinbiosynthese in Verbindung gebracht. Dieselbe differentielle Wirkung von NGF wurde auch beim Menschen gefunden, mit einer langandauernden mechanischen Hyperalgesie, deren Maximum erst 3 Wochen nach intradermaler NGF-Injektion eintritt und mindestens 7 Wochen lang andauert. Es ist bekannt dass speziell die Untergruppe von mechano-insensitiven Nozizeptoren (CMI) axonale Veränderungen beim Schmerzpatienten zeigen. Da diese mechano-insensitiven Nozizeptoren auch eine wesentliche Rolle für die zentralen hyperalgetischen Prozesse spielen, sind deren langandauernde Veränderungen durch NGF von großer Bedeutung. Zur Untersuchung von sensibilisierten Nervenfasern bietet sich das Schweinmodell an, da sich hier identische Faserklassen finden lassen, die über vergleichbare axonale und sensorische Eigenschaften verfügen, wie in menschlicher Haut. Mittels dieses Modells wurden die NGF-induzierten axonalen und sensorischen Veränderungen von Nozizeptoren untersucht, um deren Rolle an der NGF-evozierten langandauernden mechanischen Hyperalgesie zu bestimmen. Dazu wurde 10 µg NGF intrakutan in die Hinterbeine von anästhesierten Schweinen injiziert. Extrazelluläre Einzelfaserableitungen von Nervenfasern des Nervus saphenus erfolgten 3 Wochen später in vivo. Unbehandelte und am kontralateralen Bein abgeleitete Fasern dienten als Vergleichsgruppen. Die C-Fasern wurden anhand von mechanischen Antworten und des Ausmaßes der aktivitäts-induzierten Latenzverlängerung (englisch: „activity-dependent Slowing“; kurz ADS) klassifiziert. Unsere Ergebnisse zeigten wie bei früheren Untersuchungen eine Woche nach der Injektion von NGF, eine Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit und eine Reduktion des ADS bei den mechanoinsensitiven C-Fasern (CMI), als Zeichen einer axonalen Übererregbarkeit. Eine mechanische Sensibilisierung konnte eine Woche nach NGF-Gabe noch nicht festgestellt werden.

Neben der deutlichen Reduktion des ADS war auch die Wahrscheinlichkeit einer Leitungsblockade bei hochfrequenter Stimulation verringert. Daneben war die Leitungsgeschwindigkeit in Ruhe und 50 Millisekunden nach einem abgelaufenen Aktionspotential als Zeichen der axonalen Übererregbarkeit erhöht. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang der frühen (z.B. 50 ms) und späten (z.B. 2000 ms) axonalen Erregbarkeitsveränderungen nach einem Aktionspotential für alle Faserklassen gezeigt werden.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass 3 Wochen nach NGF-Gabe eine Faserklasse beobachtet werden konnte, die in unbehandelten Tieren praktisch nicht vorkommt. Dabei handelt es sich um mechanosensitive C-Nozizeptoren, die axonale Eigenschaften von CMI-Fasern aufweisen. Ihr Anteil stieg von 2% auf 14%.

3 Wochen nach intradermaler NGF-Injektion nahm somit der Anteil mechano-sensitiver C-Nozizeptoren von 45 % auf 71 % zu, ohne dass Veränderungen auf der kontralateralen Seite zu beobachten waren. NGF führte zu erniedrigten mechanischen Schwellen von mechanosensitiven Nozizeptoren (im Median von 40 mN auf 20 mN) und vergrößerte die Fläche ihrer rezeptiven Felder. Es wurde jedoch immunhistochemisch kein morphologischer Hinweis auf ein NGF-vermitteltes Aussprossen von Nervenendigungen in Hautbiopsien festgestellt.

Insgesamt führt NGF zu einer verzögerten und langanhaltenden mechanischen Sensibilisierung von zuvor stummen nozizeptiven C-Fasern, was gut in Einklang mit der bei Menschen beobachteten Hyperalgesie zu bringen ist. Dabei scheint die axonale Übererregbarkeit und mechanische

Sensibilisierung zur klinischen Überempfindlichkeit beizutragen. In anatomischen Färbungen zeigte sich kein Auswachsen von Nervenendigungen, womit die Nervenfaserdichte als mögliches strukturelles Korrelat der mechanischen Sensibilisierung von Nozizeptoren ausfällt.

Das vorgestellte Tiermodell füllt in der klinischen Schmerzforschung die Lücke zwischen Schmerzmodellen am Probanden und an Nagetieren: Aufgrund der gleichen Nozizeptorklassen können die Ergebnisse direkt auf den Menschen übertragen werden. Des Weiteren ermöglicht es den Einsatz von pharmakologischen Substanzen, die am Menschen noch nicht eingesetzt werden können.