



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

**NGF-induzierte Sensibilisierung von Nozizeptoren der Muskelfaszie
beim Menschen**

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

Durch NGF-Injektion in die Haut kommt es nach circa 1 Woche zu einer TRPV-1 vermittelten thermische Hyperalgesie und einer lang anhaltenden, massiven, mechanischen Hyperalgesie. Wird NGF in den Muskel injiziert tritt eine kurze bis 1 Woche anhaltende, mechanischen Hyperalgesie auf. Die Faszie als muskuläre Struktur könnte möglicherweise maßgeblich bei der Entstehung von chronischem (Rücken-) Muskelschmerz involviert sein, da Muskelfaszien eine hohe Innervationsdichte mit Nozizeptoren aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurde NGF erstmals ultraschall-kontrolliert in Höhe von L4/L5 direkt in die Faszie injiziert. Anschließend, im Zeitraum zwischen 6 Stunden und 21 Tagen nach der Injektion, wurden unterschiedliche mechanische und sensorische Tests durchgeführt, aber auch thermische und elektrische Reize appliziert, um die Entwicklung der Sensibilisierung zu erfassen. Zusätzlich wurde 7 und 14 Tage nach NGF-Applikation, also zum Zeitpunkt der maximalen thermischen und mechanischen NGF-Hyperalgesie, die Sensitivität gegenüber saurer Lösung gemessen. Hierzu wurde ebenfalls Ultraschall-kontrolliert eine saure Pufferlösung (pH 4) an den NGF-Injektionsort in die Muskelfaszie appliziert. Die Hautnozizeptoren wurden durch die intrafasziäre NGF-Injektion nicht sensibilisiert. Den Nachweis hierfür erhielten wir durch Tests der Oberflächenhyperalgesie mittels Hitzestimulation und dynamisch, mechanischer Stimulation. Basierend auf den Befunden, dass sich nach NGF-Applikation in die Faszie nur eine geringfügige Hyperalgesie gegenüber statischem Druck einstellte, entwickelten wir ein neues Testmodell, das die Empfindlichkeit der Muskulatur bei Beanspruchung unter gleichzeitig stattfindendem Gegendruck erfasste. Bei diesem Testparadigma konnte eine deutliche Hyperalgesie erfasst werden, jedoch war auch diese im Vergleich zur NGF-behandelter Haut mit maximal 7 Tagen von relativ kurzer Dauer. Demgegenüber stellten wir mittels Injektion von saurer Lösung eine mit 14 Tagen nach NGF-Injektion anhaltende Sensibilisierung von TRPV1- und ASIC-Rezeptoren fest. Welche der zuvor genannten Rezeptoren spezifisch durch NGF in der Muskelfaszie sensibilisiert wurden, kann aus den erhobenen Daten nicht beurteilt werden. Aus den Befunden kann jedoch geschlossen werden, dass möglicherweise eine Kombination aus Entzündung und Sensibilisierung durch NGF zum Pathomechanismus von chronisch muskuloskelettalem Muskelschmerz beiträgt, da eine über 14 Tage anhaltenden Hyperalgesie bei Injektion einer sauren Lösung ein erstes Indiz hierfür sein kann. Die Hyperalgesie in der Faszie war dennoch von kürzerer Dauer als die NGF-induzierte Hyperalgesie in der Haut. Ursprünglich wurde angenommen, dass die Entwicklung der Hyperalgesie über die Zeit abhängig ist von der Distanz der NGF-Applikation zu den betreffenden Nervensomata und damit einhergehend von der Dauer des axonalen Transportes von NGF-TrkA-Rezeptorkomplexen sowie angeschlossener de-novo Proteinsynthese. Eine vergleichende Injektion von NGF in lumbale Faszie und die Faszie des M. Tibialis ergab jedoch keine zeitliche Differenz der Hyperalgesie-Entwicklung und weist somit nicht darauf hin, dass die Distanz von Injektionsort zu Somata entscheidend ist. Möglicherweise sind nach NGF-Applikation lokale Prozesse einer Nozizeptorsensibilisierung für die verzögert eintretende Hyperalgesie verantwortlich. Eine Erklärung für das unterschiedliche Hyperalgesie-Verhalten der Faszie könnte demnach eine abweichende lokale axonale NGF-induzierte Protein-Biosynthese von Nozizeptoren in Haut, Muskel und Faszie sein. Aus therapeutischer Perspektive weist der Angriffspunkt „NGF-Signalweg“ vor allem bezüglich der analgetischen Behandlung des chronisch lumbalen Rückenschmerzes großes Potential auf. Erste Erfolge konnten mit Tanezumab®, einem Antikörper gegen NGF, bereits in klinischen Studien erzielt werden. Der „NGF-Signalweg“ könnte zur Behandlung verschiedener Erkrankungen mit chronischen Schmerzen in der Zukunft Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.