



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

**Die axonale Erregbarkeit ist Klassifikationsmerkmal für C-
Nozizeptoren und wird durch UVB-Bestrahlung sensibilisiert –
Einzelfaserableitungen in-vivo beim Schwein**

Autor: Fiona Werland
Institut / Klinik: Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN).
Experimental Pain Research
Doktorvater: Prof. Dr. M. Schmelz

Eine wesentliche Frage nach der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen ist die Bedeutung der peripheren Nozizeptoren gegenüber den zentralen Verarbeitungsmechanismen. In dieser Arbeit wurden systematisch Parameter der axonalen Erregbarkeit und der mechanischen Empfindlichkeit von Nozizeptoren untersucht, die am N. saphenus des Schweins mittels Einzelfaserableitung in-vivo durchgeführt wurden. Neben den traditionellen Parametern wurde zusätzlich untersucht, welchen maximalen Stimulationsfrequenzen die unterschiedlichen Nozizeptorklassen folgen konnten. In einem zweiten Schritt wurden dann Zeichen der Sensibilisierung in den unterschiedlichen Nozizeptorklassen in einem translationalen Modell für Entzündungsschmerz (Sonnenbrand nach UVB-Bestrahlung) gesucht. Die systematische Überprüfung der maximalen Folgefrequenz bei unterschiedlichen Nozizeptorklassen erbrachte die Beschreibung einer Subpopulation von C-Nozizeptoren, die sich von den klassischen polymodalen und stummen Nozizeptoren als eigene Klasse abgrenzt. Sie zeichnet sich durch eine sehr hohe mechanische Schwelle und eine hohe maximale Folgefrequenz (ca. 100 Hz) aus, die die Kodierung starker mechanischer Reize in normaler Haut erlauben. Im Gegensatz dazu haben mechanoinsensitive, sogenannte stumme Nozizeptoren, unter normalen Bedingungen eine sehr niedrige maximale Folgefrequenz (etwa 5 Hz). UVB-Bestrahlung induziert primäre und sekundäre Hyperalgesie in menschlichen und tierischen Schmerzmodellen. Wir untersuchten die mechanische Sensibilisierung, die Erhöhung der axonalen Erregbarkeit und die Spontanaktivität in verschiedenen C-Nozizeptor-Klassen nach UVB-Bestrahlung in Schweinehaut (n=36). Wir konzentrierten uns auf Einheiten mit rezeptiven Feldern, die sowohl bestrahlte als auch unbestrahlte Haut abdeckten und intra-individuelle Vergleiche ermöglichten. Niedrigschwellige C-Touch-Fasern (n=10) und sympathische Efferenzen (n=2) waren dabei unverändert, aber in mechano-sensitiven Nozizeptoren fanden wir niedrigere mechanische Schwellenwerte und höhere Entladungsfrequenz (n=12). 4 von 12 mechano-unempfindlichen Nozizeptoren waren im bestrahlten Teil des rezeptiven Feldes gegenüber mechanischer Stimulation sensibilisiert. Die aktivitätsabhängige Verlangsamung der Reizleitung war in der bestrahlten und in der nicht bestrahlten Haut im Vergleich zum Kontrollbein reduziert. Dagegen war die Fähigkeit, höheren Stimulationsfrequenzen zu folgen, lediglich im Sonnenbrand erhöht (108,5 ± 37 Hz UVB vs. 6,3 ± 1 Hz Kontrolle). Spontanaktivität von Nozizeptoren war innerhalb des Sonnenbrandes häufiger (72/152 vs. 31/112). Insgesamt konnten wir somit eine neue Nozizeptorklasse beschreiben, die für die Kodierung von starken mechanischen Reizen geeignet ist. Die besondere Rolle der maximalen Folgefrequenz und ihrer Sensibilisierung durch lokale Entzündungen bietet einen neuen Mechanismus zur Entstehung von starken Entzündungsschmerzen, der sich für die Entwicklung von innovativen Analgetika anbietet. Schließlich weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine mechanische Sensibilisierung der primären Nozizeptoren und eine höhere maximale Folgefrequenz zur primären Hyperalgesie beitragen, während die Spontanaktivität von stummen Nozizeptoren im UVB-Modell zur Sensibilisierung der spinalen Schmerzverarbeitung führen kann. Aus diesen grundlagenwissenschaftlichen und experimentellen Ergebnissen ergeben sich für die klinische Diagnose und Therapiemöglichkeiten von Patienten mit chronischen Schmerzen bedeutsame Implikationen: elektrische Testverfahren am Patienten, die die axonale Erregbarkeit von Nozizeptoren - einschließlich der maximalen Folgefrequenz – berücksichtigen, werden derzeit entwickelt. Um neue spezifische Zielstrukturen für periphere Analgetika zu entwickeln, müssen allerdings die molekularen Mechanismen, die die maximale Entladungsfrequenz von Nozizeptoren bestimmen und die für deren Spontanaktivität verantwortlich sind, noch aufgeklärt werden.