



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

**Nozizeptorklassen-spezifische axonale Sensibilisierung durch
Nervenwachstumsfaktor NGF beim Menschen**

Autor: Mark Michael Schnakenberg
Institut / Klinik: Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN),
Experimental Pain Research
Doktorvater: Prof. Dr. M. Schmelz

Der Nervenwachstumsfaktor (NGF) spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Unterhaltung von chronischen Entzündungsschmerzen. Auch eine Beteiligung zur Sensibilisierung von Prurizeptoren unter NGF Beteiligung wird diskutiert. Ergänzend zu der hier diskutierten Fragestellung wurde von uns in Studien an Patienten mit atopischer Dermatitis die axonale Sensibilisierung von unmyelinisierten Afferenzen untersucht. Dabei konnte demonstriert werden, dass eine langandauernde elektrische Sinus-Stimulation der ekzematösen Haut einen nicht-histaminergen Juckreiz provoziert.

Die kutane Applikation von NGF (intradermale Injektion von 1 µg) löst bei gesunden Menschen eine lokale und über Wochen andauernde mechanische und thermische Hyperalgesie sowie eine elektrische Übererregbarkeit von Nozizeptoren aus. Welche Nervenfaserkategorie spezifisch unter der Einwirkung von NGF mit einer Hypersensibilisierung reagiert, konnte bisher jedoch bei gesunden Probanden noch nicht eindeutig aufgezeigt werden. Um diese Fragestellung zu klären, untersuchten wir den Beitrag von A-delta Fasern und spezifische C-Nozizeptor Untergruppen in NGF-sensibilisierter Haut an den Tagen 1 bis 14 nach intrakutaner NGF-Injektion durch Verwendung langsam depolarisierender transkutane elektrischer Stromreize, CO₂-Laser Hitzereize, mechanischer Prellreize, und zusätzlich an den Tagen 3 und 7 das elektrische und mechanische Sensibilisierungsmuster während eines A-Faser-Kompressionsblocks. Bei der elektrischen Stimulation verwendeten wir langsam depolarisierende (halbsinus- und sinus-förmige) Stromreize, die eine bevorzugte Aktivierung von „polymodalen“ und „stummen“ C-Nozizeptoren bewirken. Generell waren die Schmerzbewertungen bei elektrischen, CO₂-Wärme- und mechanischen Stoßreizen an den NGF-Injektionsstellen um mehr als 30% erhöht ($p < 0,0005$, ANOVA). Erstmals konnte gezeigt werden, dass das durch die elektrische Stimulation hervorgerufene Axonreflex-Erythem an den NGF-Injektionsstellen signifikant größer war ($p < 0,02$, ANOVA). Die Ausbildung eines Axonreflex-Erythems ist abhängig von der Aktivierung „stummer“ C-Nozizeptoren und somit ein indirektes Indiz für die Sensitivierung dieser speziellen Nozizeptor-Klasse durch NGF. Applikation von elektrischen Sinuspulsen aktiviert neben „polymodalen“ Nozizeptoren auch „stumme“ C-Fasern und bewirkte in NGF-behandelter Haut deutlich mehr Schmerz. Die Habituation des Schmerzes unter kontinuierlicher (1 Minute) sinusförmiger Stimulation, ein Kardinalsymptom gesunder Probanden (im Gegensatz zu chronischen Schmerz- und Juckreiz-Patienten) war an der NGF behandelten Hautstelle weniger deutlich ausgeprägt ($p < 0,05$, ANOVA). Die Schmerzbewertungen bei elektrischen sinusförmigen und mechanischen Prellreizen während der A-Faser-Leitungsblockade waren an den NGF-Hautstellen, im Vergleich zu NaCl-behandelter Haut, signifikant erhöht ($p < 0,05$, ANOVA).

Die Befunde der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die NGF-induzierte Sensibilisierung der menschlichen Haut auf elektrische und mechanische Reize primär durch C-Nozizeptoren und nur in geringem Maße durch A-delta Fasern gesteuert wird. Die weniger stark ausgeprägte Schmerz-Habituation während kontinuierlicher sinusförmiger Stimulation deutet darauf hin, dass NGF die axonale Erzeugung von Aktionspotenzialen und deren Weiterleitung in primären afferenten unmyelinisierten Nozizeptoren beim Menschen erleichtert. Weiterführende klinische Studien, bei denen dieses sinusförmige elektrische Stimulationsprofil zur Untersuchung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Schmerzen verwendet wird, könnten eine diagnostische Bewertung der Funktionalität von spezifischen C-Nozizeptoren der Haut und ihrer mutmaßlichen Erregbarkeitsänderungen unter pathologischen Bedingungen ermöglichen.