

Livia Asan
Dr. med.

Structural cerebrocortical changes in ageing and chronic neuropathic pain - a mouse study correlating magnetic resonance imaging and in vivo two-photon microscopy

Fach: Anatomie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Kuner

Dieses Projekt wurde vor dem Hintergrund einer wachsenden Anzahl von Studien konzipiert, die darauf hinweisen, dass Menschen, die unter chronischen Schmerzen leiden, eine Verkleinerung des cingulären Cortex aufzeigen. Dies wurde in zahlreichen Studien festgestellt, in denen die Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns und die voxel-basierte Morphometrie (VBM) zur Anwendung kamen. Letztere ist eine weit verbreitete Technik zur automatisierten Volumetrie des Gehirns, die die Berechnung des Volumens der grauen Masse zum Ziel hat (im Englischen als ‚grey matter volume‘, kurz GMV, bezeichnet). Die histologischen Korrelate für solche makroskopischen Volumenveränderungen der Hirnrinde blieben jedoch bislang unklar. Das Ziel dieser Arbeit war es, eine Strategie für eine multimodale Bildgebung zur longitudinalen Erfassung von Hirnvolumen auf makro- und mikroskopischer Ebene im Mausmodell zu etablieren, und die histologischen Grundlagen für volumetrische Veränderungen im cingulären Cortex der Maus vor und nach der sog. spared nerve injury, einem Modell für chronische neuropathische Schmerzen, zu bestimmen.

Ich konnte zeigen, dass die Darstellung von Zellkernen, die durch ein transgen kodiertes grün fluoreszierendes Histon-Protein in der Zwei-Photonen-Mikroskopie sichtbar gemacht wurden, ein praktikables und vielversprechendes Mittel zur Charakterisierung der kortikalen Histologie im lebenden Tier darstellt. Manuelle und automatisierte Messungen von Gewebevolumen, Zellzahl, Kernvolumen und räumlichen Beziehungen von Zellen in den dreidimensionalen Mikroskopie-Bildstapeln wurden vorgestellt, analysiert und diskutiert. Die MRT-Bildgebung mit voxel-basierter Morphometrie gelang in derselben Kohorte von Mäusen. Beide Bildgebungsmodalitäten wurden an drei verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf von insgesamt zwölf Wochen angewandt. Eine erste Analyse, die sich auf die Darstellung von Alterseffekten in der Kontrollgruppe fokussierte, konnten bekannte zelluläre und anatomische Hirnveränderungen während des Alterns reproduziert werden.

Interessanterweise zeigten die VBM-Messungen und das mikroskopisch bestimmte kortikale Gewebevolumen nur eine geringe Korrelation, was darauf hindeutet, dass andere Mechanismen für die VBM-Ergebnisse ebenfalls relevant sein könnten. Die Untersuchung chronischer Schmerzen erwies sich hingegen aufgrund nur sehr kleiner Effekte auf die Volumetrie im chronischen neuropathischen Schmerzmodell und technischer Limitationen in der Darstellung des gesamten cingulären Cortex in der *in vivo* Mikroskopie als herausfordernd. Dennoch gab es eine robuste und signifikante, wenn auch geringe negative Assoziation zwischen dem durchschnittlichen Kernvolumen und der GMV-Veränderung im Zusammenhang mit Altern und chronischen Schmerzen. In einer zusätzlichen explorativen Analyse fand ich Hinweise darauf, dass das mikroskopisch definierte Gewebevolumen und die kortikale Zelldichte im dargestellten Hirnareal die individuelle Ausprägung der Allodynie bei den Tieren chronischen neuropathischen Schmerzen erklären konnten. Diese interessante Beobachtung regt zu weiteren Untersuchungen der funktionellen Relevanz von histologischen kortikalen Veränderungen bei chronischen Schmerzen an.

Unsere Ergebnisse unterstreichen, in Übereinstimmung mit vorherigen Studien, dass eine Reihe von komplexen histologischen Mechanismen dem VBM-Signal zugrunde liegen können. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die biologische Bedeutung von GMV-Veränderungen für chronische Schmerzen zu klären.