



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

Faserklassen-spezifische Stimulation von C-Nozizeptoren

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

Klassischerweise werden bislang zur elektrischen Erregung von für Dünnfaserneuropathien pathophysiologisch besonders relevanten C-Nozizeptoren Rechteckimpulse mit einer Dauer nahe der geschätzten Chronaxie der C-Fasern (etwa 2 ms) verwendet. Neuere Ergebnisse mit langsam depolarisierenden Stimuli deuten jedoch auf längere Chronaxien hin, weshalb im Rahmen dieser Arbeit die Testung unterschiedlicher Dauern von Halbsinusimpulsen (1 ms - 250 ms) auf eine spezifischere Aktivierung von C-Fasern (im Vergleich zu einem 1 ms-Rechteckreiz) erfolgte. Zudem wurde die Veränderbarkeit der C-Faser-Erregbarkeit durch die Substanzen High-Mobility-Group-Box-1 Protein (HMGB1) und Lipopolysaccharide (LPS) untersucht. Es erfolgte die Auswertung von Einzelfaserversuchen am Schwein in-vivo, die Überprüfung dieser Ergebnisse am gesunden Probanden anhand der Aspekte Psychophysik und Entstehung eines Axon-Reflex-Erythems sowie die Durchführung von ex-vivo-Aufzeichnungen von C-Faser-Summenaktionspotentialen am Nervus saphenus des Schweins. Die Auswertung der Einzelfaserversuche ($n = 46$) bei Schweinen ergab hohe Chronaxiewerte von durchschnittlich 15,6 ms. Die Aktivierungsschwellen nahmen in allen Faserklassen um das 2- bis 3-fache ab, wenn die Dauer der Halbsinusimpulse von 1 ms auf 25 ms erhöht wurde ($p < 0,05$). Die psycho-physikalischen Untersuchungen an gesunden Menschen ($n = 23$) ergaben, dass eine halbsinusförmige Reizdauer von mehr als 10 ms die Wahrnehmungsschwellen, die Schmerzschwellen und die Stimulationsintensitäten reduzierte, die erforderlich waren, um eine Schmerzbewertung von 3 auf einer 11-stufigen numerischen Bewertungsskala (NRS) zu erzeugen, verglichen mit Rechteckimpulsen von 1 ms ($p < 0,05$). Eine Verlängerung der Halbsinusdauer von 1 ms auf 25 ms führte zu einer 4-fachen Amplitudenreduktion der Schmerzschwellen, zudem löste ein 25 ms-Halbsinusreiz mit 32 Impulsen ein signifikant größeres Axon-Reflex-Erythem aus als die Stimulation mittels eines Rechteckimpulses doppelter Stimulationsintensität und gleicher Impulsanzahl. Die Stärke-Dauer-Kurven von C-Faser-Summenaktionspotentialen des Nervus saphenus vom Schwein ($n = 7$) zeigten die höchste Empfindlichkeit für Halbsinusdauern zwischen 10 und 25 ms, dabei waren die halbmaximalen Stimulationsintensitäten im Vergleich zu 1 ms-Rechteckimpulsen um das Dreifache reduziert ($p < 0,01$). Zudem zeigte sich nach Applikation von High-Mobility-Group-Box-1 Protein (HMGB1) und Lipopolysacchariden (LPS) insbesondere bei niedrigen Stimulationsintensitäten und bei Verwendung eines langen Halbsinusreizes von 100 ms Dauer eine Sensibilisierung der C-Fasererregbarkeit im Kontrast zu einer Desensibilisierung bei Stimulation mittels des 1 ms-Rechteckreizes. Die Ergebnisse deuten resümierend darauf hin, dass optimierte Halbsinusimpulse die Aktivierung von C-Nozizeptoren erleichtern und Veränderungen in der Stärke-Dauer-Kurve die Identifikation einer Übererregbarkeit von Nozizeptoren bei Schmerzpatienten verbessern. Mittels länger andauernder Halbsinusimpulse (> 10 ms Dauer) könnte eine spezifischere C-Faser-Funktionsdiagnostik erreicht werden, welche für den Einsatz bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen ein vielversprechendes klinisches Bewertungsinstrument darstellen würde.