



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

**Einfluss der Vorkonditionierung durch elektrische Reize auf die  
Etablierung von Langzeitpotenzierung bzw. -depression für  
Schmerzplastizität im Menschen**

Autor: Felix Florian Bicu  
Institut / Klinik: Mannheim Center for Translational Neuroscience  
Doktorvater: Prof. Dr. U. Baumgärtner

Ereignisse, die mit einer (potenziellen) Gewebeschädigung einhergehen, werden durch dafür spezifische Sensoren detektiert und im nozizeptivem System der Somatosensorik verarbeitet. Durch die kognitiv und emotional bewertete Wahrnehmung dieses Signals entsteht Schmerz.

Zur Reizwahrnehmung nutzt das Schmerzsystem freie Nervenendigungen, die Nozizeptoren, die polymodal aktiviert werden können. Die Weiterleitung erfolgt durch myelinisierte A $\delta$ -Faser (schnelle, stechende Schmerzempfindung) oder unmyelinisierte C-Faser (diffuses Brennen, dumpfer Schmerz). Für die synaptische Übertragung im Rückenmark ist die Wirkung des Neurotransmitter Glutamat an AMPA-Rezeptoren entscheidend, aber auch der NMDAR-Rezeptor, der zu einem intrazellulärem Calciumanstieg führt, sowie der NK1- und NK2- Rezeptor. Im Hinterhorn des Rückenmarks integrieren WDR-Neurone nozizeptive und taktile Inputs, HT-Neurone dagegen leiten nur spezifisch nozizeptive Reize. Bei wiederholten oder anhaltenden Reizen kann über periphere und zentrale Sensibilisierung die Reizantwort zunehmen. Während die periphere Sensibilisierung durch Interaktion einzelner Neurone, Botenstoffe und Immunreaktionen entsteht und auf den Ort der Reizung begrenzt bleibt, wird bei der zentralen Sensibilisierung die synaptische Übertragung auf Rückenmarksebene verändert. Die Fähigkeiten von Nervenzellen ihre Funktion und Anatomie nutzungsabhängig zu verändern, bezeichnet man als Plastizität. Eine hochfrequente, elektrische Stimulation führt im nozizeptiven System zu einer Langzeitpotenzierung (LTP), einer gesteigerten neuronalen Erregbarkeit und Reizantwort. Das Gegenstück hierzu ist die Langzeitdepression (LTD), bei welcher eine verminderte Reizantwort unter anderem durch niedrigfrequente Stimulation ausgelöst wird.

LTP und LTD sind spinale Mechanismen der Plastizität. Wird neuronale Plastizität durch vorangehende Zellaktivitäten gebahnt, spricht man von Metaplastizität. Die Bienenstock-Cooper-Munro Theorie zur Veränderbarkeit der Modifikationsschwelle als Basis der Metaplastizität wurde im Modell der homöostatischen Plastizität um regulierende Mechanismen der Nervenzellen selbst ergänzt. Studien zur Metaplastizität im nozizeptiven System konnten unter anderem folgende Effekte zeigen: Verhinderung der LTP-Entstehung oder Verringerung der LTP durch eine niedrig frequente Stimulation (LFS), die Fazilitation einer LTP und die Depotenzierung einer LTP. Ziel dieser Studie ist es, die Modifikation einer Schmerz-LTP und -LTD Entstehung nach zuvor komplementär induzierter Plastizität systematisch zu untersuchen.

Bei gesunden Probanden (n=32) wurden je zwei Elektroden am proximalen und distalen Unterarm auf beiden Seiten angebracht, sodass auf jedem Unterarm ein Test- und ein Kontrollareal liegt. Für die Konditionierung wurde im Testareal auf der einen Seite HFS und kontralateral LFS appliziert. 60 Minuten später wurde im mit HFS konditionierten Arm eine LFS und kontralateral eine HFS durchgeführt. Die weiter distal gelegenen Bereiche wurden als Kontrollbereiche verwendet. Das elektrische Schmerzsignal wurde über ein 10-Pin-PlatinNadelarray appliziert, für die Reizstärke wurde die individuelle Erkennungsschwelle mit 10 multipliziert. Die Schmerzempfindlichkeit wurde homotop für elektrische Reize und heterotop sowohl für mechanische als auch elektrische Stimulation bestimmt. Der Schmerz wurde auf der numerischen Bewertungsskala (NRS 0–100) bewertet. Die Rohwerte wurden logarithmiert und Baseline normiert. Die Veränderungen wurden im Vergleich zum Kontrollbereich durch gepaarte bzw. ungepaarte t-Tests beurteilt.

Homotop löste HFS eine Steigerung der Schmerzhaftigkeit für elektrische Reize um  $+20,47 \pm 6,65$  % aus ( $p < 0.001$  vs. Kontrolle). Die nachfolgende Applikation einer LFS reduzierte die Ratings auf  $-6,77 \pm 6,36$  % ( $p < 0.05$  vs. vorherige LFS;  $p < 0.05$  vs. Kontrolle), die LTP war regredient. Die primäre LFS in naiver Haut senkte die Schmerzhaftigkeit um  $-49,37 \pm 5,12$  % ( $p < 0.001$  vs. Kontrolle). Die sekundäre

HFS in diesem Testareal zeigte keinen Effekt ( $-51,58 \pm 5,85$  %; n.s. vs. vorherige HFS;  $p < 0.001$  vs. Kontrolle). Bezüglich der heterotopen Schmerzplastizität für elektrische Reize löste HFS einen Anstieg der Schmerzhaftigkeit um  $+11,97 \pm 6,21$  % aus ( $p < 0.001$  vs. Kontrolle). Nach LFS verringerte sich das vorherige Schmerz-LTP-Rating gering auf  $10,49 \pm 10,2$  % (n.s. vs. vor LFS;  $p < 0.001$  vs. Kontrolle). Die primäre LFS löste einen sehr geringen Anstieg der Schmerzhaftigkeit um  $+0,7 \pm 5,99$  % ( $p < 0.001$  vs. Kontrolle) aus, die Steigerung nahm durch die nachfolgende HFS zu ( $+13,64 \pm 12,19$  %; n.s. vs. vor HFS;  $p < 0.001$  vs. Kontrolle). In der mechanischen Testung löste HFS einen robusten Anstieg der Schmerzhaftigkeit um  $+65,59 \pm 21,83$  % aus ( $p < 0.001$  vs. Kontrolle). Die sekundäre LFS senkte die vorbestehende, mechanische Schmerz-LTP auf  $+50,65 \pm 14,27$  % (n.s. vs. vor LFS;  $p < 0.001$  vs. Kontrolle). Die primäre LFS steigerte die mechanische Schmerzhaftigkeit um  $+6,68 \pm 9,83$  % ( $p < 0.001$  vs. Kontrolle). Eine weitere Steigerung auf  $+27,02 \pm 12,66$  % ( $p < 0.001$  vs. vor HFS;  $p < 0.001$  vs. Kontrolle) wurde durch die sekundäre HFS ausgelöst. Sowohl HFS als auch LFS vergrößerten das Areal der mechanischen Hyperalgesie. Auf der Schmerzempfindungs-Skala waren die Adjektive „entnervend, scheußlich, schwer, glühend und pochend“ sind auf unterschiedlichen Niveaus signifikant. Durch die Fazilitation der konditionierten Synapse kann die Entstehung der homotopen Langzeitpotenzierung durch die primäre HFS als homosynaptische Bahnung erklärt werden, wobei vermutlich C-Fasern die entscheidende Rolle spielen.

Dies deckt sich mit den Erkenntnissen anderer Studien mit Capsaicin-Anwendung oder elektrischer Stimulation. Die durch HFS induzierte LTP war durch die nachfolgende LFS reversibel. Dieses metaplastische Phänomen wurde bereits im Hippocampus gezeigt.

Mit dieser Arbeit wird diese Interaktion auch für LFS im nozizeptiven System nachgewiesen. Die primäre LFS im unkonditionierten Areal erzeugte eine Langzeitdepression und verhinderte darüber hinaus eine homotope Steigerung der elektrischen Schmerzempfindlichkeit durch die nachfolgende HFS. Das LFS-Protokoll zur Erzeugung einer LTD wurde für das nozizeptive System von Klein et al. etabliert und hier erfolgreich angewendet. Auch dieses Zeichen von Metaplastizität, dass eine LFS eine LTP verhindern kann, wurde im Hippocampus vorbeschrieben und nun auch im nozizeptiven System beobachtet. Die Anwendung von HFS in unkonditionierter Haut führte heterotop zu einer Zunahme der Schmerzhaftigkeit für elektrische und mechanische Reize. Untersucht wurde bereits, dass mechano-sensitive A $\delta$ -Fasern durch peptiderge mechano-insensitive C-Fasern heterosynaptisch gebahnt werden können (sensibilisierende Afferenz und fazilierte Afferenz sind verschiedene Pfade).

In Anwendung dieses Wissens auf unsere Beobachtungen entsteht also eine mechanische Hyperalgesie auf Pinprick-Reize, die als heterosynaptische, spinale LTP eingeordnet werden kann. Im Unterschied zur homotop beobachteten Metaplastizität konnte heterotop keine Aufhebung der HFS-induzierten LTP durch eine nachfolgende LFS beobachtet werden. Auch die heterotope Plastizität durch primäre LFS zeigte sich gegensätzlich zu den homotopen Effekten nicht mit einer LTD, sondern einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit für mechanische und geringer ausgeprägt auch für elektrische Reize. Mögliche Erklärungsansätze für eine rein homotope LTD sind ein homosynaptischer Entstehungsmechanismus oder eine Überlagerung der LTD durch heterosynaptische Bahnung nozizeptiver A $\delta$ -Afferenzen. Die heterotope Steigerung der Schmerzhaftigkeit durch HFS ist insgesamt dennoch schwächer ausgeprägt, wenn vorher mit LFS konditioniert wurde, ein Nachweis von Metaplastizität. Der in dieser Arbeit erbrachte Nachweis von homo- und heterotoper Metaplastizität eröffnet weiterführende Fragen zu den grundlegenden Mechanismen der Reizweiterleitung- und Verarbeitung. Dieses Wissen der Rolle der Metaplastizität in der Nozizeption kann dazu beitragen, chronische Schmerzsyndrome besser zu verstehen und gegebenenfalls neue Ansätze zu Prävention und Therapie liefern.