

2 ZIELSETZUNG

Opioide spielen eine herausragende Rolle in der Behandlung von akuten, postoperativen und tumorbedingten Schmerzen, die häufig mit Entzündungen im peripheren Gewebe einhergehen. Die opioidvermittelte Aktivierung von peripheren μ -Rezeptoren führt zur Modulation spannungsabhängiger Calciumkanäle sowie Tetrodotoxin-resistenter Natriumkanäle und dadurch zu einer Reduktion der Erregbarkeit afferenter Neurone. Zudem wird die intrazelluläre Konzentration an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und daraus resultierend die Proteinkinase A (PKA)-Aktivität moduliert. Unklar ist jedoch, inwiefern Opioide den ligandgesteuerten Ionenkanal *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1) beeinflussen können. TRPV1 ist entscheidend an der Entstehung von Schmerz und der thermalen Hyperalgesie unter Entzündungsbedingungen beteiligt und wird durch Entzündungsmediatoren und durch PKA-vermittelte Phosphorylierungen sensibilisiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Wirkung von μ -Rezeptoragonisten auf die Aktivität des Ionenkanals TRPV1 insbesondere auch unter den Bedingungen einer peripheren Entzündung analysiert. Folgende Hypothesen stehen dabei im Focus der Untersuchungen:

Hypothese 1: Opioide hemmen die Aktivität des Ionenkanals TRPV1

In DRG-Neuronen der Ratte wurde die Co-Expression von μ -Rezeptoren und TRPV1 analysiert. In elektrophysiologischen Untersuchungen wurde in DRG Neuronen und im heterologen Expressionssystem der μ -Rezeptor- und TRPV1-exprimierenden HEK293-Zellen der Einfluss von Opioiden auf die capsaicin- und hitzeinduzierte TRPV1-Aktivität und die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen eingehend untersucht. Im *in-vivo*-Verhaltenstest wurde die funktionelle Relevanz der μ -Rezeptor-TRPV1-Interaktion verdeutlicht. Aufgrund der besonderen Bedeutung des TRPV1 beim Entzündungsschmerz wurden die transkriptionelle Regulation, Veränderungen der Proteinexpression und die funktionelle Interaktion mit Opioiden unter pathophysiologischen Bedingungen einer peripheren Entzündung untersucht.

Hypothese 2: Opioidentzug steigert die Aktivität des Ionenkanals TRPV1

Eine Opioidexposition über einen längeren Zeitraum mit anschließendem Opioidentzug kann zur Entwicklung einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber thermischen und mechanischen Noxen führen. Die Regulation der Adenylcyclasen-Aktivität und die Veränderungen des cAMP-PKA-Signaltransduktionswegs wurden daher beim Opioidentzug untersucht. In funktionellen Untersuchungen der μ -Rezeptor- und TRPV1-exprimierenden HEK293-Zellen wurde die Bedeutung des TRPV1-Ionenkanals und mögliche molekulare Mechanismen an der Entstehung der Hyperalgesie beim Opioidentzug analysiert.