

## 7. Zusammenfassung

Opioidrezeptoren ( $\mu$ -,  $\delta$ -, und  $\kappa$ -) werden nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch in primär sensorischen Neuronen exprimiert. Diese Rezeptoren werden in den Spinalganglien synthetisiert und über die Axone sowohl zum peripheren als auch zum zentralen Nervenende primär sensorischer Neurone transportiert. Eine analgetische Wirkung von Opioiden wird durch Aktivierung von  $\mu$ -Opioidrezeptoren (MOR) nicht nur im zentralen (ZNS), sondern auch im peripheren Nervensystem (PNS) hervorgerufen. Zahlreiche klinische und tierexperimentelle Studien zeigen, dass auch die lokale Gabe von Opioiden eine analgetische Wirkung sowohl bei akuten als auch bei chronischen Schmerzen bewirkt. Peripher analgetische Wirkungen von Opioiden sind besonders in entzündetem, schmerzhaften Gewebe nachweisbar und nehmen mit der Dauer und der Ausprägung der Entzündung kontinuierlich zu. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche Veränderungen der MOR-Expression bzw. der MOR-Signaltransduktionskaskade unter Entzündungsbedingungen die Zunahme der peripher analgetischen Wirkung von Opioiden erklären könnten.

Die Untersuchungen wurden an peripheren und zentralen Neuronen von Wistar Ratten, bei denen mit Hilfe von Freund's complete adjuvant (FCA) eine Entzündung der Rattenhinterpfote induziert wurde, durchgeführt. Mittels Autoradiographie bzw. Immunhistochemie wurde die Verteilung und die Intensität der MOR in supraspinalen, spinalen und peripheren Gewebeschnitten analysiert. In Ligandenbindungsstudien wurde die Anzahl exprimierter MOR unter Entzündungsbedingungen gemessen. In funktionellen Untersuchungen konnte mit Hilfe des [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S-Assays die Bedeutung der Entzündung für die MOR-Signaltransduktion untersucht werden. In Verhaltensexperimenten wurden die peripher analgetischen Wirkungen des partiellen MOR-Agonisten Buprenorphin (BUP) in Tieren mit und ohne Pfotenentzündung untersucht.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass eine lokale Entzündung eine Zunahme der Anzahl der exprimierten MOR in Spinalganglion (DRG) jedoch nicht in Hypothalamus (HT) oder Rückenmark (RM) hervorrufen konnte. Diese Zunahme war zeitabhängig und erreichte ihr Maximum nach 24 Stunden. Der Anstieg der MOR-Expression in DRG war auf entzündete Seite beschränkt und bevorzugt in kleinzelligen Neuronen zu finden. Dies ging mit einer vermehrten G-Protein Kopplung einher. Im Vergleich zu normalen

Bedingungen konnte der MOR Agonist DAMGO eine vermehrte G-Protein-Kopplung in DRG unter entzündlichen Bedingungen induzieren, wobei es zu keiner signifikanten Veränderung der MOR G-Protein-Kopplung in HT und RM kam. Hingegen konnte BUP nur in DRGs von Tieren mit Entzündung im Gegensatz zu Tieren ohne Entzündung eine nachweisbare G-Protein-Kopplung induzieren. In Verhaltenexperimenten bewirkte eine lokale Gabe von BUP einen analgetischen Effekt lediglich in der entzündeten Pfote aber nicht in der gesunden Pfote.

Diese beobachteten Veränderungen unterstreichen die bedeutsamen Unterschiede in Opioidrezeptor-Bindung und G-Protein Kopplung zwischen entzündetem und nicht-entzündetem Gewebe. Diese Befunden könnten eine Verbesserte Analgesie unter Entzündungsbedingungen erklären.

In Anbetracht der aktuellen Entwicklung neuartiger, peripher selektiver Opiode können die vorliegenden Ergebnisse zum gezielten Einsatz dieser Medikamente und dem Verständnis der molekularen Mechanismen der Schmerzhemmung in entzündetem Gewebe beitragen.