

3. DISKUSSION

3.1. Leukozytenpopulationen und periphere Schmerzhemmung durch Opioidpeptide in der Entzündung

Opioidpeptide sind in verschiedenen Leukozytenpopulationen wie Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten im Entzündungsmodell nachweisbar (22,49,59). Unspezifische, also nicht gegen eine bestimmte Leukozytenpopulation gerichtete Strategien zeigen bereits die funktionelle Bedeutung opioidhaltiger Leukozyten für eine periphere, opioidvermittelte Schmerzhemmung: Sowohl radioaktive Bestrahlung (22) als auch eine Immunsuppression mit Cyclosporin A (17,20) verhindern eine opioidvermittelte Schmerzhemmung. Um allerdings opioidhaltige Leukozyten morphologisch und funktionell zu charakterisieren, wurden in dieser Habilitationsschrift zunächst Leukozytenpopulationen im Entzündungsverlauf quantifiziert (I-III). In Übereinstimmung mit Studien in anderen Entzündungsmodellen (29,30,81) bildeten Leukozyten der unspezifischen Immunantwort (Granulozyten und Monozyten) den überwiegenden Anteil aller Immunzellen in den ersten Tagen der Entzündung. Durch eine neu entwickelte Färbung wurden erstmals opioidhaltige Leukozytenpopulationen in verschiedenen Phasen einer Entzündung mit Hilfe der Durchflusszytometrie quantifiziert: In der frühen Entzündung (< 24 h nach CFA-Gabe) waren Granulozyten und in der späten Entzündung (24-96 h nach CFA-Gabe) Monozyten/Makrophagen die quantitativ größten Populationen (I, III).

Eine systemische Granulozytendepletion bewirkte - wie auch in anderen Studien (82) - eine hochgradige Abnahme der Granulozyten in der Zirkulation und im Gewebe (II, Xa). Während in einer frühen Phase der Entzündung (2 h nach CFA-Gabe) die Anzahl der Monozyten/Makrophagen nach Depletion unverändert war, nahm diese Population später (6 h nach CFA-Gabe) ebenfalls ab (Ergebnisse in Übereinstimmung mit (83)). Da Granulozyten monozytenspezifische Chemokine sezernieren (84), ist die verminderte Einwanderung der Monozyten vermutlich auf die reduzierte Bildung dieser Chemokine zurückzuführen. Zu beiden Entzündungszeitpunkten war nach einer Granulozytendepletion die Anzahl opioidhaltiger Leukozyten vermindert und eine periphere Schmerzhemmung durch Opioidpeptide nahezu aufgehoben (III). Diese periphere Schmerzhemmung ließ sich in granulozyten-depletierten Tieren durch Transfer von Granulozyten anderer Tieren wiederherstellen (XI). Granulozyten sind also für eine periphere, opioidvermittelte Schmerzhemmung in der frühen Entzündung verantwortlich.

Die Mehrzahl der opioidhaltigen Leukozyten in der späten Entzündung (24-96 h nach CFA-Gabe) waren Monozyten/Makrophagen. Diese Leukozytenpopulation nahm nach Injektion clodronathaltiger Liposomen ab (um 30%) (II). Studien anderer Arbeitsgruppen zeigen ähnliche Ergebnisse: Clodronathaltige Liposomen führen zu einer effektiven Depletion zirkulierender Monozyten und von Makrophagen in Milz und Leber (85-87), aber die Depletion im entzündeten Gewebe ist weniger effektiv (Abnahme um 15-60%) (87-89). Die Wirkung clodronathaltiger Liposomen hängt von der Gewebepenetration und der Sensitivität verschiedener Monozytenpopulationen ab (70). Die nur moderate Monozytendepletion reduzierte in unserem Modell dennoch eine periphere Schmerzhemmung (II).

Andere Arbeitsgruppen zeigen, dass Lymphozyten (T-Zellen) ebenfalls Opioidpeptide freisetzen und peripher den Schmerz hemmen können. In dem auch von uns verwendeten Entzündungsmodell war eine periphere Schmerzhemmung in immunsupprimierten, mit Cyclosporin A behandelten Tieren vier Tage nach CFA-Gabe aufgehoben. Durch lokale Injektion von T-Zellen ließ sich diese jedoch dosisabhängig rekonstituieren (90). Auch eine viszerale Schmerzempfindung wird durch opioidhaltige Lymphozyten beeinflusst: Mäuse mit einem angeborenen Immundefekt (SCID „severe combined immunodeficiency“, Fehlen von T- und B-Zellen) zeigen bei Kolondilatation mehr Schmerzen als Wildtypmäuse. Durch Transfer von T-Zellen wird dieser Schmerz in SCID-Mäuse reduziert und entspricht dem Niveau von Wildtyptieren (91). Die durch transferierte T-Zellen ausgelöste Schmerzhemmung lässt sich durch einen peripher selektiven Opioidrezeptorantagonisten (Naloxonmethiodid) hemmen. Lymphozyten (T-Zellen) führen also ebenfalls zu einer opioidvermittelten Schmerzhemmung.

Außerhalb des ZNS wurden Opioidpeptide neben den Leukozyten auch in peripheren sensorischen Neuronen (92,93) und in Keratinozyten nachgewiesen (94). Während die physiologische Bedeutung von Enkephalin in sensorischen Neuronen unklar ist, können Keratinozyten der Haut Opioidpeptide freisetzen und zu einer peripheren Schmerzhemmung beitragen (94). Opioidpeptide in peripheren Neuronen und in Keratinozyten scheinen jedoch im CFA-induzierten Entzündungsmodell unbedeutend zu sein, da eine periphere Schmerzhemmung nach Depletion oder Hemmung von Leukozyten nicht mehr nachweisbar ist.

Verschiedene Leukozytenpopulationen wie Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und Lymphozyten können durch Freisetzung von Opioidpeptiden Schmerz lindern. Diese Form der Schmerzhemmung scheint also eine weit verbreitete, möglicherweise sogar ubiquitäre Fähigkeit von Leukozyten zu sein.

3.2. Adhäsionsmoleküle und Chemokine in der Leukozytenrekrutierung im Entzündungsmodell

In Übereinstimmung mit Studien in anderen Entzündungsmodellen (95-97) war die Leukozytenmigration in entzündetes Gewebe beeinträchtigt, wenn gezielt Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, Selektine und Integrine α_4 und β_2) blockiert wurden (IV, V). Dabei nahm die Anzahl opioidhaltiger Leukozyten im Gewebe ab und eine periphere, opioidvermittelte Schmerzhemmung war aufgehoben. Gleichzeitig waren klassische Entzündungsparameter wie Temperaturerhöhung oder Ödem nicht oder nur gering verändert (IV, V). Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zeigen, dass eine Blockade von Adhäsionsmolekülen bei experimentell ausgelöster Arthritis oder bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen nach Tagen oder Wochen zu einer Entzündungshemmung führen (97,98). Jedoch wurden in vielen Studien zur Entzündungshemmung weder Schmerz noch periphere Schmerzhemmung im Zeitverlauf untersucht. Zudem wird eine Entzündungshemmung häufig mit einer Schmerzreduktion gleichgesetzt. Jedoch zeigen die hier vorgelegten Arbeiten, dass eine antiinflammatorische Therapie die Einwanderung opioidhaltiger Leukozyten hemmen und die körpereigene Schmerzkontrolle ungünstig beeinflussen kann.

Neben Adhäsionsmolekülen spielen Chemokine eine entscheidende Rolle in der Leukozytenrekrutierung. Bei einer gleichzeitigen Blockade mehrerer granulozytenspezifischer Chemokine (CXCL1 und 2/3) kam es zu einer verminderten Einwanderung von Granulozyten und von opioidhaltigen Leukozyten in das entzündete Gewebe (III). Die Blockade der Chemokine bewirkte keine Änderung der Schmerzschwellen, aber eine periphere opioidvermittelte Schmerzhemmung war hierdurch nahezu aufgehoben (III). In Untersuchungen einer anderen Arbeitsgruppe führte jedoch die Blockade endogener CXCR1/2 Liganden zu einer Abnahme des Entzündungsschmerzes (99-103). Allerdings sind diese Untersuchungen nur bedingt vergleichbar. In unserem Modell wird die Entzündung durch Injektion von CFA, also hitzeinaktivierten Mykobakterien ausgelöst, während Cunha et al. Carrageenan, also Polysaccharide aus Algen, als entzündungsauslösendes Agens einsetzten. Die ausgelöste Entzündung unterscheidet sich beträchtlich; beispielsweise beträgt die Entzündungsdauer bei Carrageenan einige Stunden, bei CFA hingegen mehrere Tage bis Wochen (2,104). Zudem wurden unterschiedliche Methoden zur Schmerzmessung eingesetzt: Im CFA-Modell wurden Schmerzwahrnehmungsschwellen gemessen (Methoden von Hargreaves und Randall-Selitto). Hingegen untersuchten Cunha et al. vornehmlich die Schmerztoleranz mit dem Zielparameter einer schmerzinduzierten Apnoe. Ob also körpereigene CXCR2 Liganden zur Schmerzentstehung in Entzündungen beitragen, lässt sich anhand dieser uneinheitlichen Ergebnisse nicht abschließend beantworten.

Nach den hier vorgelegten Daten stellen opioidhaltige Immunzellen keine spezielle Leukozytenpopulation dar, die ein eigenes Muster von Adhäsionsmolekülen oder Chemokinrezeptoren exprimiert. Die Einwanderung opioidhaltiger Immunzellen ereignet sich im Rahmen der normalen Leukozytenrekrutierung. Dies bedeutet allerdings auch, dass eine Blockade dieser Rekrutierungsmechanismen als antiinflammatorischer Therapieansatz die körpereigene Schmerzhemmung beeinträchtigen kann. Als Therapieergebnis wäre zwar die Entzündung unterdrückt, der damit verbundene Schmerz eventuell aber sogar gesteigert.

3.3. Leukozyten und Schmerzentstehung

Die bisher diskutierten Ergebnisse weisen darauf hin, dass Granulozyten eine wesentliche Rolle für eine periphere opioidvermittelte Schmerzhemmung spielen. Das wirft die Frage auf, ob Granulozyten nur Schmerz hemmen oder auch zur Schmerzentstehung beitragen. Hierbei müssen zwei Aspekte getrennt betrachtet werden: i) Entzündungsmodelle und ii) eine selektive Rekrutierung von Granulozyten in nicht entzündetes Gewebe.

Untersuchungen in Entzündungsmodellen zeigen in der Mehrzahl keinen Zusammenhang zwischen Schmerzentstehung und Granulozyteneinwanderung. In unseren Arbeiten im CFA-Modell war die Anzahl der Granulozyten in der Pfote bei systemischer Granulozytendepletion hochgradig vermindert, aber die Schmerzintensität blieb unverändert (III, X, XI). Auch eine vermehrte Rekrutierung von Granulozyten führte in unserem Modell zu keiner Schmerzverstärkung (VII). In einem Peritonitismodell nahmen Schmerzen nach einer verstärkten Granulozyteneinwanderung sogar ab (57), während Mastzellen und gewebeständige Makrophagen dort für eine Schmerzentstehung verantwortlich gemacht wurden (52). In Entzündungsmodellen scheinen also Granulozyten keine oder allenfalls eine untergeordnete Rolle für die Schmerzentstehung zu spielen.

Im Gegensatz hierzu sind die Studienergebnisse bei einer alleinigen Granulozyteneinwanderung widersprüchlich. In früheren Untersuchungen rief die lokale Injektion diverser Mediatoren wie Formylpeptide, Leukotrien B₄, Komplementfaktor C5a und nerve growth factor (= NGF) eine Granulozyteneinwanderung und Schmerzentstehung hervor (53-56). Wurden vor der Injektion dieser Mediatoren Granulozyten depletiert, traten keine Schmerzen auf. Diese Ergebnisse sind jedoch aus mehreren Gründen kritisch zu werten: i) Die eingesetzten Mediatoren sind vielfach unselektiv, da ihre Rezeptoren auf Granulozyten und gleichzeitig auch auf anderen Leukozytenpopulationen oder auf peripheren sensorischen Neuronen exprimiert werden (105-107). ii) Neben den oben genannten Mediatoren führt auch Glykogen zu einer Granulozyteneinwanderung – allerdings treten dabei keine Schmerzen auf (54). iii) Die in bisherigen Studien durchgeführten Depletionen sind entweder unselektiv (53-55) oder eine Schmerzverminderung tritt erst dann auf, wenn sowohl Granulozyten als auch Monozyten signifikant vermindert sind (108). In unserer Arbeit (X) kam es nach lokaler Injektion von Chemokinen (CXCR2 Liganden) zu einer selektiven Einwanderung von Granulozyten. Schmerzen ließen sich nicht nachweisen, obwohl die eingewanderten Granulozyten in gleichem Maße aktiviert waren wie im Entzündungsmodell. Neben den Veränderungen im Gewebe führen Entzündung und Schmerz zu einer neuronalen Aktivierung und einer vermehrten Genexpression im Rückenmark. Die Expression von c-fos in den Laminae I und II wird mit Einschränkungen (80) als Marker von Entzündungsschmerz betrachtet (109-114). In unserer Studie (X) war die c-fos Expression im Entzündungsmodell gesteigert, nicht aber nach lokaler Chemokininjektion. Insgesamt scheint also eine selektive Einwanderung von Granulozyten nicht an der Schmerzentstehung beteiligt zu sein.

In unserer Untersuchung (X) wurde die selektive Granulozyteneinwanderung durch Chemokine (CXCR2 Liganden) erzeugt. Neben ihrer chemotaktischen Wirkung können Chemokine aber auch direkt schmerzleitende Nervenfasern aktivieren und Schmerz auslösen (115-117). Allerdings wurden hierbei schwerpunktmäßig andere Chemokine als CXCR1/2 Liganden untersucht. In anderen Verhaltensexperimenten trat Schmerz nach Injektion von CXCR1/2 Liganden auf (99,102,103,118,119); allerdings wurden hierbei erheblich geringere Mengen an CXCR2 Liganden verwendet und keine Granulozyteneinwanderung nachgewiesen. Da in unserer Arbeit die Chemokindosierung mit Hinblick auf die Granulozytenrekrutierung gewählt wurde, können wir eine schmerzauslösende Wirkung geringer Konzentrationen von CXCR2 Liganden nicht ausschließen.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass Granulozyten eine allenfalls untergeordnete Rolle in der Schmerzentstehung spielen – und zwar sowohl in Entzündungsmodellen als auch bei ihrer Einwanderung in nicht entzündetes Gewebe. Zur Untersuchung dieser Fragestellungen sind Chemokine wegen ihrer Selektivität für einzelne Leukozytenpopulationen besonders nützlich. Allerdings aktivieren manche Chemokine auch direkt nozizeptive Neurone und lösen dadurch Schmerzen aus. Chemokine scheinen insbesondere bei neuropathischen Schmerzmodellen eine wesentliche Bedeutung zu haben (115,120).

3.4. Einfluss von Opioidpeptiden und -rezeptoren auf eine periphere Schmerzhemmung in der Entzündung

Eine periphere, opioidvermittelte Schmerzhemmung wird durch drei wesentliche Faktoren beeinflusst: Verfügbarkeit von Opioidpeptiden, deren Freisetzung aus Leukozyten und Expression funktionsfähiger Opioidrezeptoren auf peripheren sensorischen Neuronen (die Freisetzung wird im Abschnitt 4.5 diskutiert). Mit zunehmender Entzündungsdauer nimmt die Intensität einer peripheren Schmerzhemmung zu. Sowohl die lokale Injektion von Opioidrezeptoragonisten als auch eine durch Stress ausgelöste Freisetzung von Opioidpeptiden lösen in der frühen Entzündung (< 12 h Entzündungsdauer) eine weniger intensive Schmerzhemmung aus (44,121). Da in der frühen Entzündung auch weniger opioidhaltige Leukozyten einwandern, wurde untersucht, ob eine vermehrte Einwanderung opioidhaltiger Leukozyten eine Schmerzhemmung verstärkt. Dabei wurden zwei Ansatzpunkte gewählt: die systemische Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und die lokale Injektion von Chemokinen. Die Anzahl zirkulierender Granulozyten nahm nach Injektion von Wachstumsfaktoren erheblich zu (VI). Im Gegensatz zu Entzündungsmodellen der Lunge (78,79) kam es jedoch in unserem Entzündungsmodell nur zu einer geringen Steigerung der Einwanderung opioidhaltiger Granulozyten und zu keiner verstärkten Schmerzhemmung (VI). Ausschlaggebend war hierfür vermutlich der Mangel an Chemokinen, die die Einwanderung von Granulozyten in das Gewebe verursachen.

Im nächsten Schritt wurden daher granulozytenspezifische Chemokine (CXCR2 Liganden) in die entzündete Pfote injiziert (VII). Hier ließ sich die Einwanderung opioidhaltiger Leukozyten erheblich steigern. Allerdings war auch hierdurch die Schmerzhemmung nicht verstärkt. Die maximal erzielbare Schmerzhemmung war also in der frühen Entzündung begrenzt und durch eine vermehrte Verfügbarkeit von Liganden (d. h. Opioidpeptiden) nicht steigerbar. Hierfür gibt es zwei Erklärungen: i) Chemokine hemmen die Funktion der μ -Opioidrezeptoren durch Desensitivierung (122-124) und ii) nicht nur Opioidpeptide, sondern auch funktionsfähige Opioidrezeptoren sind für die Intensität einer Schmerzhemmung entscheidend. Sowohl im CFA-Modell (46-49,125,126) als auch bei experimentell ausgelösten Entzündungen im Gastrointestinaltrakt (127-130) nimmt die Anzahl funktionsfähiger μ -Opioidrezeptoren im Entzündungsverlauf zu. Während die Transkription der Opioidrezeptorgene in unserem Modell innerhalb weniger Stunden zunimmt (VIII, IX), dauern Translation, neuronaler Transport und Expression der Rezeptoren auf peripheren Neuronen einen bis mehrere Tage. In unseren Arbeiten wurden zwei Faktoren identifiziert, die die Opioidrezeptortranskription *in vivo* beeinflussen: die neuronale Aktivierung (VIII) und die Zytokinexpression im entzündeten Gewebe (IX). Ein Einfluss von Zytokinen auf die Transkription wurde ebenfalls in *in vitro* Studien nachgewiesen (50,51,131).

Die Rekrutierung opioidhaltiger Leukozyten ist also eine Voraussetzung für eine periphere Schmerzhemmung. Jedoch wird die Intensität einer peripheren, opioidvermittelten Schmerzhemmung nicht nur durch die Menge an Liganden (d. h. Opioidpeptiden), sondern auch durch die Expression funktionsfähiger Opioidrezeptoren auf peripheren sensorischen Neuronen begrenzt. Während die Transkription von Opioidrezeptoren bereits nach wenigen Stunden zunimmt, erfolgen Translation und anterograde Transport in die Peripherie anscheinend erst innerhalb von Tagen.

3.5. Molekulare Mechanismen der Freisetzung von Opioidpeptiden

Die in den vorausgegangenen Abschnitten diskutierten Arbeiten zeigen, dass opioidhaltige Granulozyten eine periphere Schmerzhemmung auslösen und dass deren Rekrutierung durch körpereigene CXCR2 Liganden erfolgt. Darüber hinaus ließ sich erstmals nachweisen, dass CXCR1/2 Liganden Opioidpeptide aus Granulozyten freisetzen (XI). Diese Ergebnisse ergänzen frühere Studien, die Opioidpeptide in Granula von PMN nachwiesen (67) und die eine CXCL8-induzierte Entleerung von Vesikeln zeigten (33,63,64). Für die Opioidpeptidfreisetzung war ein Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration durch Kalziumfreisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum erforderlich (XI). Diese Befunde stimmen mit den für CXCR1/2 Liganden beschriebenen Signalübertragungswegen überein (65,132,133). Darüber hinaus aktivieren CXCR1/2 Liganden die PI₃Kinase (134,135), und

auch eine durch Chemokine ausgelöste Opioidpeptidfreisetzung wurde durch Inhibitoren der PI₃Kinase partiell gehemmt (XI).

Übereinstimmend mit diesen *in vitro* Befunden hemmte die lokale Injektion von CXCR2 Liganden den Schmerz im CFA-Modell. Dafür waren opioidhaltige Granulozyten und eine Aktivierung peripherer Opioidrezeptoren erforderlich (XI). In granulozytendepletierten Tieren war keine Schmerzhemmung auslösbar. Wurden jedoch lokal Granulozyten aus anderen Tieren injiziert, ließ sich eine periphere, opioidvermittelte Schmerzhemmung wiederherstellen. Ergänzend zeigen andere Arbeitsgruppen, dass eine periphere, opioidvermittelte Schmerzhemmung in immunsupprimierten Tieren durch Transfer von Lymphozyten übertragen werden kann (90).

Da sich eine periphere Schmerzhemmung durch Transfer von Granulozyten von einem Tier auf das andere übertragen ließ, konnten erstmals auch die Signaltransduktionswege der Opioidpeptidfreisetzung *in vivo* untersucht werden. Wurde der für eine Freisetzung wichtige Anstieg des intrazellulären Kalziums in den transferierten Granulozyten blockiert, war eine periphere, opioidvermittelte Schmerzhemmung vollständig gehemmt (XI). Ein solches Modell scheint auf den ersten Blick unnötig kompliziert zu sein. Jedoch verfügen auch sensorische Neurone über dieselben Signaltransduktionswege wie Granulozyten (136,137). Werden die Inhibitoren der Signaltransduktion direkt injiziert, kann hierdurch die Funktion schmerzleitender Nervenfasern gehemmt werden (136).

Granulozytenspezifische Chemokine besitzen also eine doppelte Funktion in der peripheren Schmerzhemmung: Sie führen zur Einwanderung opioidhaltiger Granulozyten und zur direkten Freisetzung von Opioidpeptiden aus Granulozyten. Diese opioidvermittelte Schmerzhemmung lässt sich durch Transfer von Granulozyten übertragen. Das hier vorgestellte Transfermodell ermöglicht eine selektive Untersuchung von Signaltransduktionswegen in Granulozyten *in vivo*, ohne dass periphere Neurone beeinflusst werden.

3.6. Schlussfolgerungen

Die hier vorgestellten Arbeiten zeigen, dass Leukozyten der unspezifischen Immunantwort (Granulozyten und Monozyten/Makrophagen) Opioidpeptide freisetzen und eine periphere, opioidvermittelte Schmerzhemmung erzeugen können. Ergänzend weisen andere Autoren nach, dass auch Leukozyten der erworbenen Immunität (T-Zellen) hierzu fähig sind (90,91). Eine Freisetzung von Opioidpeptiden und eine dadurch ausgelöste periphere Schmerzhemmung sind also eine weit verbreitete Fähigkeit des Immunsystems und könnten somit bei Vielzahl von Entzündungsprozessen (z. B. Operationen, rheumatoide Arthritis, akute und chronische Infektionen, u. a. HIV) bedeutsam sein. Opioidhaltige Leukozyten sind für eine solche Schmerzhemmung notwendig. Allerdings ist die Intensität der Schmerzhemmung in der Entzündung sowohl von der Anzahl opioidhaltiger Leukozyten als auch von der Expression funktionsfähiger Opioidrezeptoren abhängig.

Werden die für eine Leukozyteneinwanderung verantwortlichen Adhäsionsmoleküle oder Chemokine blockiert, nimmt die Anzahl opioidhaltiger Leukozyten im entzündeten Gewebe ab. Außerdem ist keine periphere Schmerzhemmung durch Opioidpeptide mehr auslösbar. Derzeit werden verschiedene antiinflammatorische Therapieansätze in experimentellen und klinischen Studien bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Kolitis getestet (98,138,139). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass eine Entzündungshemmung nicht notwendigerweise zu einer Schmerzreduktion, sondern eventuell sogar zu einer Schmerzverstärkung führen könnte, da körpereigene Mechanismen der Schmerzhemmung beeinträchtigt werden.

Chemokine spielen eine wesentliche Rolle in der Rekrutierung opioidhaltiger Leukozyten. Darüber hinaus führen sie auch direkt zur Freisetzung von Opioidpeptiden aus Granulozyten und dadurch zu einer peripheren Schmerzhemmung. Für eine Freisetzung von Opioidpeptiden sind Signaltransduktionswege von Bedeutung, die auch in nozizeptiven Neuronen aktiviert werden. In einem neu entwickelten Transfermodell konnte erstmals die Relevanz eines Signaltransduktionsweges für eine Opioidpeptidfreisetzung aus Granulozyten und für eine Schmerzhemmung *in vivo* nachgewiesen werden.