

## 4. ZUSAMMENFASSUNG

Im entzündeten Gewebe werden aus Leukozyten Opioidpeptide freigesetzt, binden an Opioidrezeptoren auf peripheren sensorischen Neuronen und hemmen so den Entzündungsschmerz. Diese periphere opioidvermittelte Schmerzhemmung stellt eines der wesentlichen körpereigenen schmerzhemmenden Systeme im entzündeten Gewebe dar, dessen Relevanz sowohl in experimentellen Entzündungsmodellen als auch bei Patienten mit akuten postoperativen oder chronischen Schmerzen nachgewiesen wurde.

In dieser Habilitationsschrift wurden wesentliche immunologische und molekularbiologische Mechanismen dieser Schmerzhemmung in einem experimentellen Entzündungsmodell charakterisiert. Ausgehend von den ursprünglich formulierten Hypothesen können fünf Schlussfolgerungen gezogen werden:

**Hypothese A:** In der frühen Phase einer Entzündung (< 24 h) sind Granulozyten die quantitativ größte Population opioidhaltiger Leukozyten und für eine periphere opioidvermittelte Schmerzhemmung verantwortlich. In späteren Phasen (> 24 h) sind Monozyten/Makrophagen die dominante Population und tragen zu einer Schmerzhemmung bei. Ergänzend zeigen andere Arbeiten, dass opioidhaltige Lymphozyten ebenfalls schmerzhemmend wirken können. Eine Schmerzhemmung durch Freisetzung von Opioidpeptiden ist also eine weit verbreitete Fähigkeit verschiedener Leukozytenpopulationen und damit bei einer Vielzahl immunologischer Prozesse von potentieller Bedeutung.

**Hypothese B:** Die Rekrutierung opioidhaltiger Leukozyten wird durch Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, Selektine, Integrine) und Chemokine (CXCR2 Liganden) gesteuert. Die Blockade dieser Komponenten führt neben der verminderten Rekrutierung opioidhaltiger Leukozyten zu einer verminderten peripheren Schmerzhemmung. In verschiedenen entzündlichen Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) werden derzeit antiinflammatorische Therapieansätze evaluiert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass diese Strategien die Rekrutierung opioidhaltiger Leukozyten beeinträchtigen und die körpereigene Schmerzhemmung unterdrücken könnten.

**Hypothese C:** In der frühen Entzündung ist die Anzahl opioidhaltiger Leukozyten niedrig und die periphere opioidvermittelte Schmerzhemmung gering ausgeprägt. Eine vermehrte Rekrutierung opioidhaltiger Leukozyten durch zusätzliche Injektion von granulozytenspezifischen Chemokinen (CXCR2 Liganden) hemmt jedoch Schmerzen nicht stärker. Diese Ergebnisse unterstützen ein Modell, nach dem die periphere Schmerzhemmung in der frühen Entzündung nicht nur durch Liganden, sondern auch durch die Anzahl und Funktion der Opioidrezeptoren auf den peripheren sensorischen Neuronen begrenzt wird.

**Hypothese D:** Eine selektive Einwanderung von Granulozyten durch lokale Injektion granulozytenspezifischer Chemokine (CXCR2 Liganden) ruft im Gegensatz zur CFA-Entzündung keine Schmerzen hervor, obwohl die rekrutierten Granulozyten in gleichem Maße aktiviert sind. Granulozyten scheinen also für die Entstehung von Entzündungsschmerz eine allenfalls untergeordnete Bedeutung zu spielen.

**Hypothese E:** CXCR2 Liganden können die Rekrutierung von opioidhaltigen Granulozyten beeinflussen. Darüber hinaus führen sie zur Freisetzung von Opioidpeptiden aus Granulozyten und hierdurch zu einer peripheren Schmerzhemmung. Die Opioidpeptidfreisetzung ist abhängig von einer durch Inositoltriphosphat getriggerten intrazellulären Kalziummobilisation. Die durch CXCR2 Liganden ausgelöste Opioidpeptidfreisetzung aus Granulozyten erfolgt also nach ähnlichen Mechanismen wie die Sekretion anderer Proteine aus Granula. Die Relevanz dieser Signaltransduktionswege für eine Schmerzhemmung lässt sich in einem Transfermodell von Granulozyten *in vivo* bestätigen. Da dieselben Signaltransduktionswege in Granulozyten und in peripheren Neurone aktiviert werden, muss auch hier bei therapeutischen Blockadestrategien mit unerwarteten Interaktionen gerechnet werden.