
6 ZUSAMMENFASSUNG

Opioide spielen eine herausragende Rolle in der Behandlung akuter und chronischer Schmerzen. Sehr häufig ist die Ursache des Schmerzes auf entzündungsbedingte Veränderungen im Gewebe zurückzuführen. Die Aktivierung von peripheren μ -Rezeptoren führt zur Modulation spannungsabhängiger Calciumkanäle und dadurch zu einer Abnahme der Erregbarkeit afferenter Neurone. Unklar ist jedoch, inwiefern Opioide den ligandengesteuerten 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 insbesondere durch Entzündungsmediatoren und Proteinkinase-vermittelte Phosphorylierungen sensibilisiert. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Auswirkungen einer μ -Rezeptor-Aktivierung auf die Funktion des Ionenkanals TRPV1 in DRG-Neuronen und in μ -Rezeptor und TRPV1-exprimierenden HEK293-Zellen analysiert. Wir konnten nachweisen, dass die μ -Rezeptor-Aktivierung zu einer Modulation des Ionenkanals TRPV1 führt.

μ -Rezeptoren und TRPV1 sind in DRG-Neuronen colokalisiert. Opioide hemmen die capsaicin- und hitzeinduzierte TRPV1-Aktivität. Die TRPV1-Inhibition wird via inhibierender G-Proteine vermittelt und ist auf eine Reduktion der cAMP-Konzentration zurückzuführen. Dieser Effekt ist insbesondere auch unter Entzündungsbedingungen nachweisbar. Unter Entzündungsbedingungen steigt die TRPV1-Proteinexpression, nicht aber die Anzahl der mRNA-Transkripte an. Die funktionelle Relevanz der μ -Rezeptor-TRPV1-Interaktion wurde *in vivo* bestätigt: Die capsaicininduzierte Hyperalgesie kann in einem Tiermodell durch die lokale Gabe einer nicht systemisch wirksamen Dosis eines Opioids inhibiert werden.

Im Gegensatz zur opioidvermittelten TRPV1-Inhibition führt der Opioidentzug zu einer Sensibilisierung der TRPV1-Aktivität. Die TRPV1-Sensibilisierung beim Opioidentzug ist auf eine erhöhte PKA-Aktivität zurückzuführen, die durch eine kompensatorische cAMP-Hochregulation nach Opioidentzug ausgelöst wird. In unserem Zellsystem sind insbesondere die Adenylylcyclasen AC3 und AC5 an einer erhöhten Umsetzung von ATP zu cAMP und dem anschließenden Anstieg der PKA-Aktivität beteiligt.

Die μ -Rezeptor-TRPV1-Interaktion stellt einen neuen molekularen Mechanismus dar, der die analgetischen Eigenschaften der Opioide beim Entzündungsschmerz charakterisiert.