

## 2. Problemstellung

Opioidrezeptoren werden nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch in primär sensorischen Neuronen exprimiert (Stein, 1995). Diese Rezeptoren werden in den Spinalganglien synthetisiert und axonal zum peripheren und zentralen Nervenende primär sensorischer Neurone transportiert (Hassan et al., 1993). Zahlreiche klinische und tierexperimentelle Studien zeigen, daß auch die lokale Gabe von Opioiden eine analgetische Wirkung 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 (Schafer et al., 1995; Zhou et al., 1998). Mögliche Erklärungen hierfür sind eine Zunahme der Wirksamkeit von Agonisten des Opioidrezeptors durch eine Zunahme der Anzahl der Opioidrezeptoren und/oder eine effizientere Kopplung von G-Proteinen im entzündeten Gewebe.

In der vorliegenden Studie wird untersucht, welche Signaltransduktionsmechanismen in sensorischen Neuronen unter Entzündungsbedingungen zu einer Zunahme der Wirksamkeit peripherer Opiode führen. Die Untersuchungen werden an peripheren und zentralen Neuronen von Wistar Ratte durchgeführt, bei denen mit Hilfe von FCA eine Entzündung der Rattenhinterpfote induziert wird. Mittels Autoradiographie mit radioaktiv markierten MOR-Agonisten ( $[^3\text{H}]\text{DAMGO}$ ) wird die anatomisch-histologische Lokalisation und sowie die Verteilung der MOR in supraspinalen, spinalen und peripheren Gewebeschnitten analysiert. In Ligandbindungsstudien wird die Anzahl an exprimierten MOR und die Affinität verschiedener Opiode zum MOR unter Entzündungs- und Kontrollbedingungen gemessen. In funktionellen Untersuchungen soll mit Hilfe des  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ -Assays die Bedeutung der Entzündung für die MOR Signaltransduktion untersucht werden. Zusätzlich werden die Effekte der Entzündung auf die Zellexpression und Dichte der MOR in Spinalganglien mittels Immunhistochemie bestimmt und in Verhaltensversuchen werden die peripher analgetischen Wirkungen eines partiellen MOR-Agonisten (Buprenorphin) in Tieren mit und ohne Pfotenentzündung untersucht.