

CharitéCentrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin  
Klinik für Anaesthesiologie m. S. operative Intensivmedizin  
Campus Benjamin Franklin  
Direktor: Prof. Dr. med. C. Stein

## **HABILITATIONSSCHRIFT**

# **„Immunologische Mechanismen der Hemmung von Entzündungsschmerz“**

zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

vorgelegt von

**Dr. med. Alexander Brack**

Eingereicht: 07. November 2006

Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. J. Schüttler

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. G. Geißlinger

Datum des öffentlich-wissenschaftlichen Vortrages: 15. Oktober 2007

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>  <b>EINLEITUNG UND STAND DER FORSCHUNG</b></b> .....	<b>2</b>
1.1.	Schmerz und Schmerzhemmung in entzündetem Gewebe .....	2
1.2.	Lokale Schmerzhemmung durch Opioide und Opioidpeptide .....	2
1.3.	Adhäsionsmoleküle und Chemokine in der Leukozytenrekrutierung .....	4
1.4.	Opioidpeptide und Opioidrezeptoren in der Schmerzhemmung .....	4
1.5.	Leukozyten und Schmerzentstehung .....	5
1.6.	Molekulare Mechanismen der Freisetzung von Opioidpeptiden .....	5
<b>2.</b>	<b>  <b>HYPOTHESEN, EXPERIMENTELLE STRATEGIEN UND ERGEBNISSE</b></b> .....	<b>6</b>
2.1.	Hypothesen der Habilitationsschrift .....	6
2.2.	Bedeutung verschiedener Leukozytenpopulationen für eine periphere Schmerzhemmung durch Opioidpeptide im Entzündungsverlauf .....	6
2.3.	Regulation der Einwanderung opioidhaltiger Leukozyten durch Adhäsionsmoleküle und Chemokine .....	7
2.4.	Die Intensität einer peripheren Schmerzhemmung wird durch Opioidrezeptoren und nicht durch Opioidpeptide begrenzt .....	9
2.5.	Keine Schmerzentstehung bei selektiver Granulozyteneinwanderung in nicht entzündetes Gewebe .....	10
2.6.	Chemokininduzierte Freisetzung von Opioidpeptiden aus Granulozyten <i>in vitro</i> und Schmerzhemmung <i>in vivo</i> .....	11
<b>3.</b>	<b>  <b>DISKUSSION</b></b> .....	<b>13</b>
3.1.	Leukozytenpopulationen und periphere Schmerzhemmung durch Opioidpeptide in der Entzündung .....	13
3.2.	Adhäsionsmoleküle und Chemokine in der Leukozytenrekrutierung im Entzündungsmodell .....	14
3.3.	Leukozyten und Schmerzentstehung .....	15
3.4.	Einfluss von Opioidpeptiden und -rezeptoren auf eine periphere Schmerzhemmung in der Entzündung .....	16
3.5.	Molekulare Mechanismen der Freisetzung von Opioidpeptiden .....	16
3.6.	Schlussfolgerungen .....	17
<b>4.</b>	<b>  <b>ZUSAMMENFASSUNG</b></b> .....	<b>18</b>
<b>5.</b>	<b>  <b>ABKÜRZUNGEN</b></b> .....	<b>19</b>
<b>6.</b>	<b>  <b>LITERATUR</b></b> .....	<b>20</b>
6.1.	Literaturverzeichnis .....	20
6.2.	Eigene Originalarbeiten – zitiert .....	24
6.3.	Eigene Originalarbeiten – nicht zitiert .....	25
<b>7.</b>	<b>  <b>DANKSAGUNG</b></b> .....	<b>26</b>
<b>8.</b>	<b>  <b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b></b> .....	<b>27</b>
<b>9.</b>	<b>  <b>SONDERDRUCKE</b></b> .....	<b>28</b>

## 5. ABKÜRZUNGEN

2-APB	2-Aminoethoxyphenylborat
BAPTA/AM	1,2-Bis(o-Aminophenoxy)ethan-N,N,N',N'-Tetraessigsäure Acetoxymethylester
CFA	komplettes Freundsches Adjuvanz („complete Freund's adjuvant“)
CRF	Corticotropin releasing factor
CINC-2	Cytokine induced chemokine -2
CXCL1	Keratinocyte-derived chemokine (KC) = CINC-1
CXCL2/3	Macrophage inflammatory protein (MIP)-2 = CINC-3
CXCL5	Lipopolysaccharide-induced chemokine (LIX)
CXCL8	Interleukin (IL)-8
CXCL12	Stromal derived factor-1 $\alpha$ (SDF-1 $\alpha$ )
CXCR	Chemokinrezeptor CXCR (z. B. CXCR2)
DRG	Hinterwurzelganglion („dorsal root ganglion“)
ER	Endoplasmatisches Retikulum
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IL	Interleukin (z.B. IL-1 $\beta$ )
IP <sub>3</sub>	Inositol 1,4,5-trisphosphat
PECAM-1	Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1
PI <sub>3</sub> Kinase	Phosphoinositol-3-Kinase
PLC	Phospholipase C
SCF	Stem cell factor

## 7. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinen akademischen Lehrern. Während meines Forschungsaufenthaltes an der Mayo Clinic habe ich die Grundlagen moderner immunologischer und molekularbiologischer Forschung erlernen können. Frau Prof. Dr. C. M. Weyand und Herr Prof. Dr. J. J. Goronzy haben mir dabei nicht nur mit Rat und Tat zur Seite gestanden, sondern mir ein leuchtendes Vorbild für eine wissenschaftliche Karriere gegeben.

Meinem zweiten akademischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. C. Stein, bin ich sehr dankbar. Er hat mich beim Aufbau einer eigenen wissenschaftlichen Arbeitsgruppe im Forschungslabor der Anästhesiologie erheblich unterstützt und gefördert. Seine Stringenz, seine Fairness und seine Genauigkeit bis ins Detail haben mir bei meinen Forschungsvorhaben und bei meiner Habilitation entscheidend geholfen.

In unseren wissenschaftlichen Projekten arbeiten wir hervorragend mit den Mitgliedern des Forschungslabors der Klinik für Anästhesiologie zusammen. In besonderem Maße gilt dies für die Mitarbeiter unserer eigenen Arbeitsgruppe (Frau Dr. D. Hackel, Frau S. Kotré und Frau K. Hopp, Frau Dr. A. Schiltz, Frau K. Beschmann, Frau K. Leder, Frau A. Stolz und Herr C. Lux). Dabei wurden wir durch den Leiter des Forschungslabors, Herrn Prof. Dr. M. Schäfer, und durch die Arbeitsgruppen von Frau Dr. D. Labuz, Frau Dr. H. Machelska, Frau PD Dr. Sitte, Herrn JProf. Dr. P. Heppenstall, Herrn Prof. Dr. S. A. Moussa sowie Herrn JProf. Dr. C. Zöllner in vielfältiger Weise unterstützt. Dies gilt ebenso für unsere externen Kooperationspartner (Herrn Prof. Dr. M. Schaefer, Institut für Pharmakologie der Charité und Frau Dr. R. Reszka, Max Delbrück Zentrum für Molekulare Medizin). Ohne diese kollegiale Zusammenarbeit wäre eine erfolgreiche wissenschaftliche Arbeit nicht denkbar gewesen.

Den Kolleginnen und Kollegen in der Klinik bin ich sehr verbunden, denn die klinische Tätigkeit in der Anästhesiologie ist für mich ein wesentlicher Bestandteil meines beruflichen Lebens. Die gemeinsame Arbeit ist geprägt von Freundlichkeit, Anerkennung und gegenseitiger Unterstützung.

Mein herzlichster und wichtigster Dank gilt meiner Frau Dr. Heike Rittner. In herausragender Weise leitet sie mit mir unsere wissenschaftliche Arbeitsgruppe. Ihre Begeisterungsfähigkeit, ihre Ideen, und ihre Zielstrebigkeit sind unersetzlich für die Entwicklung, Durchführung und Auswertung unserer Forschungsvorhaben. Während meiner Habilitation hat sie mir in vielfältiger Weise geholfen und eine unerschöpfliche Geduld bewiesen. Besonders glücklich bin ich, dass wir gemeinsam unsere drei Kinder Sarah Theresa, Clara Sophie und Jonathan erziehen und ihre Entwicklung begleiten können.

## 8. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

### ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,

- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, November 2006

(Dr. A. Brack)