

I.	Abbildungsverzeichnis.....	VI
II.	Tabellenverzeichnis.....	XI
III.	Abkürzungsverzeichnis.....	XII
1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht.....	2
2.1.	Stress	2
2.1.1.	Stress und Stresstheorien.....	2
2.1.2	Neuroanatomische und neuroendokrinologische Grundlagen.....	3
2.1.3.	Neurotransmitter im Zusammenhang mit Stress	5
2.1.3.1.	Corticotropin-Releasing-Hormon.....	5
2.1.3.2.	Adrenokortikotropes Hormon	6
2.1.3.3.	Glucocorticoide.....	6
2.1.3.4.	Noradrenalin und Adrenalin	7
2.1.4.	Biorhythmik der HPA-Achse	8
2.1.5.	Systemische Stresswirkungen	10
2.1.6.	Chronizität des Stresses	11
2.1.7.	Experimentelle Stressmodelle	12
2.1.7.1.	Milde Stressoren.....	12
2.1.7.2.	Immobilisationsstress	13
2.1.7.3.	Kältestress.....	13
2.1.7.4.	Schmerzstress.....	14
2.1.7.5.	Schwimmstress	14
2.1.7.6.	Elektro-Schockstress	14
2.1.7.7.	Sozialer Stress	15
2.1.7.8.	Isolationsstress.....	15
2.1.7.9.	Jäger-Beute-Stress.....	16
2.1.7.10.	Lärmstress.....	16
2.1.7.11.	Kombination von Stressoren.....	16
2.1.7.12.	Unvorhersehbarer Stress.....	16
2.2.	Nozizeptives System	17
2.2.1.	Definition Schmerz und Nozizeption	17
2.2.2.	Neuroanatomische Grundlagen	17
2.2.3.	Rezeptoren und Neurotransmitter.....	20
2.2.3.1.	Transiente Rezeptorpotentialkanäle	20
2.2.3.2.	Glutamat und NMDA-Rezeptoren	20
2.2.4.	Hyperalgesie.....	21
2.2.4.1.	Hyperalgesieformen.....	21
2.2.4.2.	Periphere Sensibilisierung von Nozizeptoren.....	22
2.2.4.3.	Verstärkung der synaptischen Übertragung	22

2.2.4.4. Hemmung der spinalen Interneurone.....	23
2.2.4.5. Spinale Mikrogliazellen	24
2.2.4.6. Hemmung der supraspinalen Steuerung.....	24
2.2.5. Messung des Schmerzes.....	24
2.2.5.1. Tests basierend auf elektrischer Stimulation.....	25
2.2.5.2. Tests basierend auf mechanischer Stimulation	26
2.2.5.3. Tests basierend auf thermischer Stimulation	26
2.2.5.4. Tests basierend auf chemischer Reizung	28
2.3. Auswirkung von Stress auf die Nozizeption	29
2.3.1. Allgemein.....	29
2.3.2. Mechanismen	29
2.3.2.1. Stress-induzierte Analgesie	29
2.3.2.2. Stress-induzierte Hyperalgesie	30
2.3.3. Tiermodelle der Stress-induzierten Analgesie.....	30
2.3.3.1. Akute Stress-induzierte Analgesie	30
2.3.4. Tiermodelle der Stress-induzierten Hyperalgesie.....	31
2.3.4.1. Akute Stress-induzierte Hyperalgesie	31
2.3.4.2. Wiederholte Schwimmstress-induzierte Hyperalgesie.....	31
2.3.4.3. Wiederholte Sozialstress-induzierte Hyperalgesie	32
2.3.4.4. Chronische Immobilisationsstress-induzierte Hyperalgesie.....	32
2.3.4.5. Wiederholte Neuigkeitsstress-induzierte Hyperalgesie	33
2.3.4.6. Wiederholte Lärmstress-induzierte Hyperalgesie	33
2.3.4.7. Chronische Kältestress-induzierte Hyperalgesie.....	33
2.3.4.8. Stress-induzierte viszerale Hyperalgesie	34
2.4. Somatoforme und funktionelle Schmerzsyndrome des Menschen	36
2.4.1. Allgemein.....	36
2.4.2. Fibromyalgie	37
2.4.2.1. Definition, Symptome und Epidemiologie.....	37
2.4.2.2. Pathomechanismen	37
2.4.2.3. Rolle von Stress bei Fibromyalgie-Patienten.....	38
2.4.2.4. Therapiemöglichkeiten.....	39
2.4.3. Reizdarmsyndrom	40
2.4.3.1. Definition, Symptome und Prävalenz	40
2.4.3.2. Pathomechanismen und Beteiligung von Stress	40
2.4.3.3. Therapiemöglichkeiten.....	40
2.4.4. Chronischer Spannungskopfschmerz	41
2.4.4.1. Definition, Symptome.....	41
2.4.4.2. Pathomechanismen und Beteiligung von Stress	41
2.4.4.3. Therapiemöglichkeiten.....	41
3. Zielsetzungen und Versuchsabschnitte.....	42

4. Eigene Untersuchungen.....	44
4.1. Einfluss des Stressverlaufs auf die Nozizeption.....	44
4.1.1. Einleitung.....	44
4.1.2. Material und Methoden	45
4.1.2.1. Versuchstiere.....	45
4.1.2.2. Stressmethodik.....	46
4.1.2.3. Nozizeptionsmessungen.....	47
4.1.2.4. Versuchsablauf.....	49
4.1.2.5. Statistische Auswertung	51
4.1.3. Ergebnisse	52
4.1.3.1. Einfluss von einmaligem Immobilisationsstress auf die Nozizeption	52
4.1.3.2. Einfluss von 7-maligem Immobilisationsstress auf die Nozizeption	54
4.1.3.3. Einfluss von 14-maligem Immobilisationsstress auf die Nozizeption	56
4.1.4. Diskussion	59
4.2. Charakterisierung der Stressreaktion und -wirkung von 14-maligen Immobilisationsstress	62
4.2.1. Einleitung.....	62
4.2.2. Material und Methoden	63
4.2.2.1. Versuchsablauf.....	63
4.2.2.2. Klinisch-chemische und hämatologische Untersuchungen.....	64
4.2.2.3. Bestimmung des Nebennierengewichts.....	64
4.2.2.4. Statistische Auswertung	64
4.2.3. Ergebnisse	65
4.2.3.1. Einfluss auf das Körpergewicht.....	65
4.2.3.2. Einfluss auf die Nebennierengewichte	66
4.2.3.3. Einfluss auf den Futter- und Trinkwasserverbrauch	67
4.2.3.4. Einfluss auf die klinisch-chemischen Blutwerte	68
4.2.3.5. Einfluss auf das rote Blutbild.....	69
4.2.3.6. Einfluss auf das weiße Blutbild	71
4.2.4. Diskussion	73
4.3. Vergleichende Untersuchungen von Immobilisationsstress und oraler Corticosteron-Aufnahme.....	77
4.3.1. Einleitung.....	77
4.3.2. Material und Methoden	78
4.3.2.1. Versuchsbedingungen	78
4.3.2.2. Corticosteron-Aufnahme über das Trinkwasser	79
4.3.2.3. Klinisch-chemische und hämatologische Untersuchungen.....	79
4.3.2.4. Nebennierengewinnung und -konservierung.....	80
4.3.2.5. Histologische Untersuchung der Nebennieren	80
4.3.2.6. Versuchsablauf.....	81

4.3.2.7. Statistische Auswertung	82
4.3.3. Ergebnisse	83
4.3.3.1. Einfluss auf die mechanische Schmerzwahrnehmung	83
4.3.3.2. Einfluss auf das Körpergewicht	85
4.3.3.3. Einfluss auf den Futter- und Trinkwasserverbrauch	86
4.3.3.4. Einfluss auf die Nebennierengewichte	89
4.3.3.5. Einfluss auf die Nebennierenhistologie	90
4.3.3.6. Einfluss auf klinisch-chemische Blutwerte	96
4.3.3.7. Einfluss auf das rote Blutbild	100
4.3.3.8. Einfluss auf das weiße Blutbild	102
4.3.4. Diskussion	106
4.4. Einfluss von Immobilisationsstress und oraler Corticosteron-Aufnahme auf die Glucocorticoid-Rezeptoren	112
4.4.1. Einleitung	112
4.4.2. Material und Methoden	114
4.4.2.1. Versuchsaufbau	114
4.4.2.2. Gewinnung und Kultivierung von Milz-Lymphozyten	114
4.4.2.3. Lymphozytentransformationstest	117
4.4.2.4. Durchflusszytometrie	117
4.4.2.5. Proteinbestimmung	118
4.4.2.6. Gel-Elektrophorese	118
4.4.2.7. Western-Blot mit Immunfärbung	119
4.4.2.8. Statistische Auswertung	120
4.4.3. Ergebnisse	121
4.4.3.1. Bestätigung der mechanischen Hyperalgesie	121
4.4.3.2. Einfluss auf die Hemmung der Mitogen-induzierten Lymphozytenproliferation	123
4.4.3.3. Einfluss auf die Glucocorticoid-Rezeptor-Dichte von Milz-Lymphozyten	125
4.4.4. Diskussion	128
4.5. Pharmakologische Beeinflussung der induzierten Hyperalgesie	132
4.5.1. Einleitung	132
4.5.2. Material und Methoden	133
4.5.2.1. Versuchsbedingungen	133
4.5.2.2. Pharmakologische Substanzen	133
4.5.2.3. Versuchsaufbau	134
4.5.2.4. Statistische Auswertung	135
4.5.3. Ergebnisse	136
4.5.3.1. Nozizeptionsmessungen bei Behandlung und Immobilisationsstress	136
4.5.3.2. Nozizeptionsmessungen bei Behandlung und Corticosteron-Aufnahme	140
4.5.3.9. AUC der Substanzwirkungen im Zeitraum von 4 h nach Applikation	144
4.5.4. Diskussion	146

5.	Zusammenfassung	148
6.	Summary	150
7.	Literaturangaben	152
8.	Anhang	176
8.1.	Verwendete Lösungen	176
8.2.	Vorveröffentlichungen	178
8.3.	Danksagung	179
8.4.	Eigenständigkeitserklärung	180