

<b>I.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>II.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>XI</b>
<b>III.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>XII</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Literaturübersicht.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1.</b>	<b>Stress .....</b>	<b>2</b>
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.	Adrenokorticotrophes 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 Stressses .....	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
<b>2.2.</b>	<b>Nozizeptives System .....</b>	<b>17</b>
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
<b>2.3.</b>	<b>Auswirkung von Stress auf die Nozizeption .....</b>	<b>29</b>
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
<b>2.4.</b>	<b>Somatoforme und funktionelle Schmerzsyndrome des Menschen .....</b>	<b>36</b>
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
<b>3.</b>	<b>Zielsetzungen und Versuchsabschnitte.....</b>	<b>42</b>

<b>4.</b>	<b>Eigene Untersuchungen.....</b>	<b>44</b>
<b>4.1.</b>	<b>Einfluss des Stressverlaufs auf die Nozizeption .....</b>	<b>44</b>
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
<b>4.2.</b>	<b>Charakterisierung der Stressreaktion und -wirkung von 14-maligen Immobilisationsstress .....</b>	<b>62</b>
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
<b>4.3.</b>	<b>Vergleichende Untersuchungen von Immobilisationsstress und oraler Corticosteron-Aufnahme.....</b>	<b>77</b>
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
<b>4.4.</b>	<b>Einfluss von Immobilisationsstress und oraler Corticosteron-Aufnahme auf die Glucocorticoid-Rezeptoren .....</b>	<b>112</b>
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
<b>4.5.</b>	<b>Pharmakologische Beeinflussung der induzierten Hyperalgesie .....</b>	<b>132</b>
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.	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>148</b>
6.	<b>Summary</b> .....	<b>150</b>
7.	<b>Literaturangaben</b> .....	<b>152</b>
8.	<b>Anhang</b> .....	<b>176</b>
8.1.	Verwendete Lösungen .....	176
8.2.	Vorveröffentlichungen .....	178
8.3.	Danksagung .....	179
8.4.	Eigenständigkeitserklärung .....	180