

A	Einleitung.....	1
B	Literaturübersicht	4
1	Das afferente nozizeptive System	4
1.1	Die Rolle von TRP Kanälen für das Schmerz- und Temperaturempfinden speziell des TRPV1 und seines direkten Agonisten Capsaicin	7
1.2	Verschaltung nozizeptiver Signale im Dorsalhorn des Rückenmarks und Veränderungen im Rahmen eines Entzündungsgeschehens	9
2	Rezeptoren des angeborenen Immunsystems zur Erkennung körperfremder Pathogene.....	11
3	Bakterielles Lipopolysaccharid (LPS)	13
4	LPS – Erkennung durch Zellen	17
4.1	LPS – binding protein (LBP)	19
4.2	Cluster of differentiation – 14 (CD14).....	19
4.3	Toll-like Rezeptoren	21
4.4	Der Toll-like Rezeptor 4 (TLR4) in Verbindung mit dem „myeloid differentiation factor-2“ (MD2).....	23
4.5	Intrazelluläre Signalkaskade bei TLR4 Aktivierung	24
5	Inflammatorische Zytokine	27
5.1	Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF- α).....	28
5.2	Interleukin 6 (IL-6)	31
5.3	Interleukin 10 (IL-10)	34
6	Inflammatorische Transkriptionsfaktoren.....	37
6.1	„Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells“(NF κ B).....	37
6.2	„Signal transducer and activator of transcription 3“ (STAT3)	38
6.3	„Nuclear factor of interleukin 6“ (NF-IL6).....	39
7	LPS – Toleranz.....	41
8	LPS – Sensibilisierung	44

9	Primärzellkulturen als Alternative zum Tierversuch	46
10	Zielsetzungen der Arbeit.....	47
C	Eigene Untersuchungen.....	50
C1:	1st Publication: Primary culture of the rat spinal dorsal horn: a tool to investigate the effects of inflammatory stimulation on the afferent somatosensory system	50
C2:	2nd Publication: Manifestation of lipopolysaccharide-induced tolerance in neuro-glial primary cultures of the rat afferent somatosensory system	86
C3:	3rd Publication: Sensitization of primary cultures from rat dorsal root ganglia with lipopolysaccharide (LPS): enhanced neuronal responses to capsaicin are not evoked by priming with ultra-low LPS-doses.....	124
D	Erweiterte Diskussion.....	141
1	Einfluss thermischer und neurochemischer Stimulation auf Primärzellkulturen des Dorsalhorns des Rückenmarks (SDH)	143
2	Einfluss inflammatorischer Stimulation der SDH Primärzellkultur mit bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS) auf die Produktion und Freisetzung inflammatorischer Mediatoren	146
3	Einfluss inflammatorischer Stimulation der SDH Primärzellkultur mit bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS) auf die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine und die Sensibilisierung von Neuronen.....	150
4	Untersuchung und Charakterisierung von LPS-Toleranz in Primärzellkulturen der Spinalganglien (DRG) und des SDH.....	154
5	Beteiligung der Gliazellen und die Rolle inflammatorischer Transkriptionsfaktoren in Primärzellkulturen der DRG und des SDH bei der Manifestation der LPS-Toleranz	157
6	Einfluss von LPS-Sensibilisierung auf die Freisetzung inflammatorischer Mediatoren in DRG Primärzellkulturen – Beeinflussung der Zellantwort nozizeptiver Neurone durch eine Stimulation mit LPS.....	164

7	Primärzellkulturen des afferenten nozizeptiven Systems zur Untersuchung inflammatorischer Schmerzen als Alternative zum Tierversuch – Vorteile und Limitationen.....	167
8	Perspektiven für weiterführende Studien.....	169
E	Zusammenfassung	172
F	Summary.....	175
G	Literaturverzeichnis	177
H	Anhang.....	227
1.	Publikationsliste	227
1.1	Originalarbeiten in Fachzeitschriften (<i>peer review</i>)	227
1.2	Zitierbare Kurzmitteilungen.....	228
2.	Danksagung.....	229
3.	Erklärung zur Dissertation	231