

I. EINLEITUNG	5
1. Kommunikationswege zwischen Immunsystem und Gehirn bei systemischen Grunderkrankungen.....	5
1.1. Humorale Hypothese	6
1.2. Immunzell-Wanderung	7
1.3. Neuronale Hypothese.....	10
2. Biologische Relevanz	13
2.1. „Sensoren“ des angeborenen Immunsystems im Gehirn.....	13
2.2. Verständnis des Zusammenwirkens der Körperorgane mit dem ZNS bei Krankheiten.....	14
2.2.1. Wirkungen des Gehirns auf das Immunsystem	16
2.2.2. Wirkung des Immunsystems auf das Gehirn / im Gehirn	18
2.3. Einfluss systemischer Entzündungsreaktionen auf ZNS Erkrankungen	18
II. SCHRIFTTUM	20
1. „Sensoren“ des angeborenen Immunsystems.....	20
1.1. Pattern Recognition Rezeptoren (PRR)	20
1.2. Toll-like-Rezeptoren und deren Liganden.....	21
1.3. Zielzellen.....	24
1.4. Zelluläre Signalwege und therapeutisches Potenzial.....	24
2. Endogene Immunmediatoren - Zytokine.....	26
3. Transkriptionsfaktoren	28
3.1. NFκB.....	29
3.2. STAT3	30
3.3. NF-IL6	31
4. Zielgene.....	31
4.1. Zytokine	32
4.2. Prostaglandinsyntheseweg	32
4.3. Marker für Zellinvasion in das Gehirn	33
4.4. Oxidativer Stress	34
5. Krankheitssymptome	35
5.1. Fieber	36
5.2. Anorexie.....	38

6. Überernährung und Krankheit	39
6.1. Obesitas	40
6.2. Leptin	41
Fragestellung zur wissenschaftlichen Arbeit:.....	45
III. METHODEN	46
1. Tiermodelle	46
1.1. Meerschweinchen	46
1.2. Ratten	46
1.3. Mäuse	47
1.4. Stimulation der Versuchstiere; physiologische Parameter	47
2. Primäre Zellkultur	48
3. Analysemethoden des biologischen Materials	48
IV. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION	49
1. Wirkung von TLR-Agonisten, IL6 und Leptin auf genomische Aktivierungen im Gehirn.....	49
1.1. STAT3 und NF-IL6-Aktivierung im Gehirn	49
1.1.1. TLR-Agonisten	50
1.1.1.1. STAT3 Aktivierung.....	50
1.1.1.2. NF-IL6 Aktivierung	52
1.1.1.3. Zeitliche Abfolge der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren; Interaktionen	54
1.1.1.4. Hinweise für eine direkte Wirkung von TLR-Agonisten auf Zellen im Gehirn.....	56
1.1.2. STAT3-Aktivierung durch IL-6.....	57
1.1.3. STAT3-Aktivierung durch Leptin	59
1.2. Funktionen und relevante Gehirnstrukturen	60
2. Selektive Beteiligung von TLR Agonisten, IL-6 und Leptin an der Induktion des Prostaglandinsynthesewegs im Gehirn.....	65
3. Beteiligung von Leptin an der Kommunikation des Immunsystems mit dem Gehirn.....	69
3.1. Humorale Hypothese	70
3.2. Nervale Hypothese.....	72
3.3. Immunzell-vermittelt	73

4. TLR-Modelle, Therapiepotenzial und potentielle Nebenwirkungen.....	76
4.1. TLRs.....	76
4.2. Zytokine	80
4.3. Transkriptionsfaktoren.....	81
5. Thesenartige Zusammenfassung der Ergebnisse.....	85
6. Schlussfolgerung und Zukunftsperspektiven	86
V. VORGELEGTE VERÖFFENTLICHUNGEN.....	89
1. Begutachtete Veröffentlichungen	89
1.1. „Fever, sickness behavior and expression of inflammatory genes in the hypothalamus after systemic and localized subcutaneous stimulation of rats with the TLR 7 agonist imiquimod“	89
1.2. „Fever induction by systemic stimulation with macrophage-activating lipopeptide-2 depends upon TLR2 but not CD36“	108
1.3. „Parthenolide attenuates LPS-induced fever, circulating cytokines and markers of brain inflammation in rats“	130
1.4. „Circulating IL-6 contributes to peripheral LPS-induced mPGES-1 expression in the rat brain“	141
1.5. „Spatiotemporal nuclear factor interleukin 6 expression in the rat brain during LPS-induced fever is linked to sustained hypothalamic inflammatory target gene induction“	149
1.6. „Peripheral and central cyclooxygenase (COX) products may contribute to the manifestation of brain controlled sickness responses during localized inflammation induced by macrophage-activating lipopeptide-2 (MALP-2)“	179
1.7. „Leptin regulates neutrophil recruitment into the brain following severe systemic LPS-induced inflammation“	185
1.8. „Molecular aspects of fever and hyperthermia“	203
1.9. „Selective contribution of interleukin-6 and leptin to brain inflammatory signals induced by systemic LPS injection in mice“	221
1.10. „The role of the vagus nerve in mediating the long-term anorectic effects of leptin“	245
1.11. „STAT3 and COX-2 activation in the guinea-pig brain during fever induced by the Toll-like receptor-3 agonist polyinosinic:polycytidylic acid“	258

1.12. „Circulating interleukin-6 induces fever through a STAT3-linked activation of COX-2 in the brain“	272
1.13. „Fever and circulating cytokines induced by double-stranded RNA in guinea pigs: dependence on the route of administration and effects of repeated injections“	284
2. Manuskripte in Vorbereitung	296
2.1. „AG490 potentiates LPS-induced fever while reversing LPS-induced lethargy and adipisia“	296
2.2. „The role of IL-10 in the brain and periphery of LPS-induced septic like inflammation“	296
2.3. „Intraperitoneal and subcutaneous injections of the TLR9 agonist ODN-1668 in rats: brain inflammatory responses are rather related to peripheral IL-6 than interferons“	296
2.4. „The inflammatory transcription factor NF-IL6 is linked to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in rats“	296
2.5. „Age dependant effects of the PPAR-γ agonist rosiglitazone on the brain and periphery during systemic LPS-induced inflammation in rats“	296
VI. ABKÜRZUNGEN	297
VII. LITERATURVERZEICHNIS	299
VIII. ANHANG	331
1. Publikationen	331
1.1. Begutachtete Veröffentlichungen:	331
1.2. Nicht begutachtete Veröffentlichungen:	333
1.3. Buchkapitel	336
1.4. Doktorarbeit	336
2. Danksagung	337
3. Erklärung nach §6 der Habilitationsordnung	339