

<b>I. EINLEITUNG.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Funktion und Aufbau der Bluthirnschranke (BHS).....</b>	<b>7</b>
<b>2. Circumventrikuläre Organe (CVO) .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Signalwege zwischen Immun- und zentralem Nervensystem ...</b>	<b>9</b>
3.1.    Die Akute-Phase-Reaktion (APR).....	10
3.2.    Der humorale Signalweg .....	10
3.3.    Der neuronale Signalweg.....	11
<b>4. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse..</b>	<b>12</b>
4.1.    Anatomischer Aufbau der HPA-Achse .....	13
4.2.    Das Protein POMC (Proopiomelanocortin) .....	18
4.3.    Nebenniere ( <i>Glandula suprarenalis</i> ).....	19
4.4.    Die Aktivierung der HPA-Achse (basal und in Stresssituationen) .....	19
4.5.    Die potenzielle Bedeutung der sCVO's bei der Aktivierung der HPA-Achse	22
<b>5. Transkriptionsfaktoren.....</b>	<b>24</b>
5.1.    NFκB.....	25
5.2.    STAT3 .....	26
5.3.    NF-IL6 .....	27
5.4.    Das anatomische Verteilungsmuster von LPS-induzierten NF-IL6-Signalen sowie Phänotypen reagierender Zellpopulationen im Gehirn .....	31
5.5.    NF-IL6 in der Thermoregulation und die Entstehung von Fieber .....	32
5.6.    Die Rolle von NF-IL6 in der HPA-Achse.....	33
<b>6. Lipopolysaccharid (LPS) .....</b>	<b>34</b>
<b>7. Zytokine .....</b>	<b>35</b>
7.1.    Zytokine und physischer oder emotionaler Stress.....	37
7.2.    Tumornekrosefaktor (TNF) .....	37
7.3.    Interleukin 1 (IL-1).....	40
7.4.    Interleukin 6 (IL-6).....	42
7.5.    Interleukin 10 (IL-10).....	44
<b>8. Ziele und Fragestellungen der Arbeit.....</b>	<b>46</b>
<b>II. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>49</b>
<b>1. Technische Geräte .....</b>	<b>49</b>

<b>2. Software .....</b>	<b>51</b>
<b>3. Chemikalien und Substanzen .....</b>	<b>52</b>
<b>4. Medikamente und OP-Bedarf .....</b>	<b>53</b>
<b>5. Antikörper .....</b>	<b>54</b>
5.1. Primärantikörper .....	54
5.2. Sekundärantikörper .....	55
<b>6. Ge- und Verbrauchsmaterialien .....</b>	<b>56</b>
6.1. Allgemein .....	56
6.2. Tierhaltung .....	57
6.3. Immunhistochemie und Immunzytochemie .....	58
6.4. Zellkultur .....	58
6.5. Genotypisierung und Gel-Elektrophorese .....	59
6.6. Quantitative Real-Time-PCR .....	59
6.7. TNF- $\alpha$ und IL-6 Bioassays .....	60
<b>7. <i>In vivo</i> Versuche .....</b>	<b>61</b>
7.1. Versuchstiere .....	61
7.2. Telemetrie und Klimakammer .....	74
<b>8. Erfassung physiologischer Daten .....</b>	<b>75</b>
8.1. Messung von Körpertemperatur und motorischer Aktivität .....	75
8.2. Rattensorner .....	75
8.3. Mäusesensor .....	76
8.4. Erfassung von Futter- und Wasseraufnahme .....	78
8.5. Entwicklung der Körpermasse .....	78
8.6. Operationen .....	79
8.7. Stimulation der Versuchstiere und Injektionen .....	81
8.8. Perfusion und Organentnahmen .....	82
<b>9. Erfassung biochemischer Parameter .....</b>	<b>85</b>
9.1. Immunhistochemie und Immunzytochemie .....	85
9.2. Zytokinbioassay für die Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$ .....	90
9.3. Quantitative Real-Time PCR .....	96
<b>10. <i>In vitro</i> Versuche .....</b>	<b>104</b>
10.1. Primäre Zellkultur des Hypophysenvorderlappens (HVL) .....	104

<b>III. ERGEBNISSE.....</b>	<b>109</b>
<b>11. Qualitative Auswertung der NF-IL6 Immunreaktivität in ausgewählten Regionen des Mäusehirns .....</b>	<b>109</b>
<b>12. Charakterisierung der Aktivierung entscheidender Transkriptionsfaktoren im Verlauf von LPS-induzierten Entzündungsreaktionen in der Hypophyse von Ratten.....</b>	<b>112</b>
12.1. Charakterisierung der NF-IL6-Immunreaktivität im zeitlichen Verlauf und in Abhängigkeit von der LPS Dosis .....	112
12.2. NFκB- und STAT3-Aktivität sowie die Interaktion mit NF-IL6.....	115
12.3. Identifizierung der verschiedenen NF-IL6-immunreaktiven Zellphänotypen .....	117
<b>13. Charakterisierung der NF-IL6-Reaktivität im Hypothalamus und in der Hypophyse von Ratten nach Open Field Stress .....</b>	<b>122</b>
13.1. Physiologische Parameter und Plasmazytokine nach Open Field Stress	122
13.2. Molekulare und immunhistochemische Analysen der Rattengehirne.	129
<b>14. Charakterisierung der Bedeutung von Zytokinen für die Aktivierung von NF-IL6 bei LPS-induzierten Entzündungen anhand primärer Zellkulturen des HVL der Ratte .....</b>	<b>142</b>
14.1. Immunzytochemische Analysen und Messung von Zytokinen in Überständen der primären HVL-Zellkultur.....	142
14.2. Charakterisierung der NF-IL6- und TNF- $\alpha$ -Immunreaktivität nach LPS-Stimulation.....	144
14.3. Charakterisierung der ACTH-Immunreaktivität nach LPS-Stimulation	
149	
<b>15. Charakterisierung von veränderten, physiologischen Parametern im Verlauf LPS-induzierter Entzündungsreaktionen bei homozygoten, NF-IL6-defizienten Mäusen im Vergleich zu den Wildtyp-Geschwistern .....</b>	<b>153</b>
15.1. Veränderungen der physiologischen Parameter in Abhängigkeit von zwei verschiedenen, systemisch verabreichten LPS-Dosen.....	153
<b>IV. DISKUSSION.....</b>	<b>165</b>
<b>16. NF-IL6-Immunreaktivität im Gehirn der Maus.....</b>	<b>165</b>

<b>17. NF-IL6 in der LPS-induzierten bzw. stressinduzierten Aktivierung der HPA-Achse.....</b>	<b>166</b>
17.1. NF-IL6 als Aktivierungsmarker in der Hypophyse im zeitlichen Verlauf nach LPS-Stimulation .....	168
17.2. NF-IL6-Interaktion mit NF $\kappa$ B und STAT3 im HVL nach LPS-Stimulation.....	168
17.3. NF-IL6-immunreaktive Zellphänotypen und ihre mögliche Funktion in der Hypophyse von Ratten nach einem infektiösem oder einem psychologischen Stimulus .....	170
17.4. Beteiligung von NF-IL6 und anderen Transkriptionsfaktoren an der ACTH-Synthese in corticotropen Zellen der Hypophyse .....	173
<b>18. „Effekte“ des Open Field Stress Experiments und der mögliche Zusammenhang mit NF-IL6 .....</b>	<b>174</b>
18.1. Stressinduzierte Erhöhung der Körperkerntemperatur bei Ratten .....	174
18.2. Stressinduzierte Erhöhung der motorischen Aktivität bei Ratten .....	177
<b>19. Weitere Auswirkungen des NF-IL6-Knock-outs auf die murine Thermoregulation .....</b>	<b>181</b>
19.1. Beobachtete „Nebeneffekte“ des NF-IL6-Knock-outs .....	184
<b>20. Aktivierung von NF-IL6 durch proinflammatorische Zytokine in der Hypophyse im Rahmen LPS-induzierter Entzündungen .....</b>	<b>185</b>
20.1. Synthese von TNF- $\alpha$ und IL-6 in der LPS-stimulierten Hypophyse ..	185
20.2. Aktivierung von NF-IL6 und anderen Transkriptionsfaktoren im Zytokinmilieu des HVL.....	187
<b>21. Fazit und Ausblick.....</b>	<b>192</b>
<b>V. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>195</b>
<b>VI. SUMMARY .....</b>	<b>199</b>
<b>VII. ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>203</b>
<b>VIII. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>206</b>
<b>IX. ANHANG.....</b>	<b>237</b>
<b>22. Publikationen .....</b>	<b>237</b>
22.1. Zitierbare Kurzmitteilungen .....	237

<b>23. Danksagung .....</b>	<b>238</b>
<b>24. Erklärung .....</b>	<b>239</b>