

I. EINLEITUNG.....	6
1. Funktion und Aufbau der Bluthirnschranke (BHS).....	7
2. Circumventrikuläre Organe (CVO).....	8
3. Signalwege zwischen Immun- und zentralem Nervensystem ...	9
3.1. Die Akute-Phase-Reaktion (APR).....	10
3.2. Der humorale Signalweg	10
3.3. Der neuronale Signalweg.....	11
4. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ..	12
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
5. Transkriptionsfaktoren.....	24
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
6. Lipopolysaccharid (LPS)	34
7. Zytokine	35
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
8. Ziele und Fragestellungen der Arbeit.....	46
II. MATERIAL UND METHODEN.....	49
1. Technische Geräte	49

2. Software	51
3. Chemikalien und Substanzen	52
4. Medikamente und OP-Bedarf	53
5. Antikörper	54
5.1. Primärantikörper	54
5.2. Sekundärantikörper	55
6. Ge- und Verbrauchsmaterialien	56
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- α und IL-6 Bioassays	60
7. In vivo Versuche	61
7.1. Versuchstiere	61
7.2. Telemetrie und Klimakammer	74
8. Erfassung physiologischer Daten	75
8.1. Messung von Körpertemperatur und motorischer Aktivität	75
8.2. Rattensender	75
8.3. Mäusesender	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 Organentnahme	82
9. Erfassung biochemischer Parameter	85
9.1. Immunhistochemie und Immunzytochemie	85
9.2. Zytokinbioassay für die Zytokine IL-6 und TNF- α	90
9.3. Quantitative Real-Time PCR	96
10. In vitro Versuche	104
10.1. Primäre Zellkultur des Hypophysenvorderlappens (HVL)	104

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

17. NF-IL6 in der LPS-induzierten bzw. stressinduzierten Aktivierung der HPA-Achse.....	166
17.1. NF-IL6 als Aktivierungsmarker in der Hypophyse im zeitlichen Verlauf nach LPS-Stimulation.....	168
17.2. NF-IL6-Interaktion mit NFκB 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
18. „Effekte“ des Open Field Stress Experiments und der mögliche Zusammenhang mit NF-IL6	174
18.1. Stressinduzierte Erhöhung der Körperkerntemperatur bei Ratten	174
18.2. Stressinduzierte Erhöhung der motorischen Aktivität bei Ratten	177
19. Weitere Auswirkungen des NF-IL6-Knock-outs auf die murine Thermoregulation	181
19.1. Beobachtete „Nebeneffekte“ des NF-IL6-Knock-outs	184
20. Aktivierung von NF-IL6 durch proinflammatorische Zytokine in der Hypophyse im Rahmen LPS-induzierter Entzündungen	185
20.1. Synthese von TNF-α und IL-6 in der LPS-stimulierten Hypophyse ..	185
20.2. Aktivierung von NF-IL6 und anderen Transkriptionsfaktoren im Zytokinmilieu des HVL.....	187
21. Fazit und Ausblick.....	192
V. ZUSAMMENFASSUNG.....	195
VI. SUMMARY	199
VII. ABKÜRZUNGEN.....	203
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	206
IX. ANHANG.....	237
22. Publikationen	237
22.1. Zitierbare Kurzmitteilungen	237

23. Danksagung.....	238
24. Erklärung	239