

I. Einleitung	- 7 -
1. Die „sickness response“	- 7 -
2. Kommunikationswege zwischen Immunsystem und ZNS	- 8 -
2.1 Der humorale Signalweg	- 9 -
2.2 Der zelluläre Signalweg	- 24 -
2.3 Der nervale Signalweg	- 27 -
3. Der Transkriptionsfaktor NF-IL6	- 28 -
3.1 Struktur	- 28 -
3.2 Bedeutung	- 29 -
3.3 Signaltransduktion	- 31 -
3.4 Regulation	- 33 -
4. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	- 35 -
4.1 Anatomischer Aufbau	- 35 -
4.2 Aktivierung	- 36 -
4.3 Funktion	- 37 -
4.4 Regulation	- 37 -
5. Serotonin-System	- 38 -
5.1 Tryptophan-Metabolismus unter physiologischen Bedingungen	- 38 -
5.2 Tryptophan-Metabolismus bei Inflammation	- 40 -
5.3 Interaktion mit der HPA-Achse	- 41 -
5.4 Depressive Störungen	- 42 -
6. Versuchsmodelle	- 43 -
6.1 LPS-induzierte Entzündungsreaktion	- 43 -
6.2 Induktion der Neutropenie	- 43 -
7. Zielsetzung der Arbeit	- 43 -

II. Material und Methoden	- 46 -
1. Allgemeine Materialien	- 46 -
1.1 Technische Geräte	- 46 -
1.2 Software	- 46 -
1.3 Chemikalien	- 47 -
1.4 Ge- und Verbrauchsmaterialien	- 47 -
2. In vivo Versuche	- 48 -
2.1 Materialien	- 48 -
2.2 Versuchstiere	- 51 -
2.3 Versuchsaufbau und Ablauf	- 65 -
2.4 Operation	- 68 -
2.5 „Novel environment stress“	- 69 -
2.6 Injektionen	- 69 -
2.7 Perfusion und Probenentnahme	- 70 -
2.8 Erfassung physiologischer Daten	- 72 -
3. In vivo Versuche am Douglas Mental Health University Institute, McGill University, Montréal, Canada	- 77 -
3.1 Materialien	- 77 -
3.2 Versuchstiere	- 77 -
3.3 Versuchsaufbau	- 77 -
4. Immunfluoreszenz und Immunhistochemie	- 78 -
4.1 Materialien	- 78 -
4.2 Grundlagen der Methode	- 81 -
4.3 Herstellung von Gehirnschnitten am Kryostat	- 83 -
4.4 Versuchsprotokoll	- 85 -

4.5	Mikroskopie	- 88 -
4.6	Auswertung und Statistik	- 89 -
5.	Quantitative Real-Time PCR	- 90 -
5.1.	Materialien	- 90 -
5.2	Grundlagen der Methode	- 92 -
5.3	RNA-Extraktion	- 94 -
5.4	Reverse Transkription	- 97 -
5.5	Durchführung der quantitativen Real-Time PCR	- 98 -
5.6	Ermittlung der optimalen endogenen Kontrolle mit Hilfe des Primer Design „Reference Gene Kits“	- 98 -
5.7	Auswertung und Statistik	- 99 -
6.	Zytokin-Bioassays	- 100 -
6.1	Materialien	- 100 -
6.2	Grundlagen der Methode	- 101 -
6.3	IL-6.....	- 102 -
6.4	TNF α	- 104 -
6.5	Auswertung und Statistik	- 104 -
7.	ELISA	- 105 -
7.1	Materialien	- 105 -
7.2	Grundlagen der Methode	- 105 -
7.3	IL-10.....	- 106 -
7.4	Corticosteron.....	- 107 -
7.5	Auswertung und Statistik	- 108 -
8.	Western Blot	- 108 -
8.1	Materialien	- 108 -

8.2	Grundlagen der Methode	110 -
8.3	Proteinextraktion	111 -
8.4	Durchführung des Western Blots	112 -
8.5	Immunfärbung	114 -
8.6	Gel-Gegenfärbung	115 -
8.7	Auswertung und Statistik	116 -
9.	Färbung von Ausstrichen	117 -
9.1	Materialien	117 -
9.2	Grundlagen der Methode	117 -
9.3	Versuchsprotokoll	117 -
9.4	Auswertung	118 -
III.	Ergebnisse	119 -
1.	Physiologische Parameter von NF-IL6-Knockout-Mäusen sowie Wildtyp-Mäusen unter basalen Bedingungen, bei „novel environment stress“ und bei LPS-induzierter systemischer Entzündung	119 -
1.1	Körperkerntemperatur	119 -
1.2	Aktivität	122 -
1.3	Futter- und Wasseraufnahme	124 -
1.4	Körpergewicht	125 -
1.5	Ausstriche des Blutes und des Kapselinhalts	125 -
2.	Charakterisierung der Bedeutung von NF-IL6 für den humoralen Kommunikationsweg zum Gehirn	126 -
2.1	Mediatoren in der Peripherie	127 -
2.2	Mediatoren im ZNS	133 -
2.3	Transkriptionsfaktoren	137 -
2.4	Zielgene	145 -

3. Beeinflussung des zellulären Kommunikationswegs zum Gehirn durch NF-IL6.....	151 -
3.1 Neutrophile Granulozyten.....	153 -
3.2 Beeinflussung der Kommunikation zwischen Peripherie und ZNS durch Neutropenie	166 -
3.3 Perivaskuläre Makrophagen.....	177 -
4. Beeinflussung der Entzündungsreaktion durch das LIP:LAP-Verhältnis	178 -
5. Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse in NF-IL6-Knockout-Mäusen.....	180 -
6. Veränderungen des Serotonin-Systems in NF-IL6-Knockout-Mäusen	188 -
IV. Diskussion	193 -
1. Rolle von NF-IL6 für Fieber und die „sickness response“	193 -
1.1 Beeinflussung des humoralen Kommunikationswegs durch NF-IL6....	195 -
1.2 Beeinflussung des zellulären Kommunikationswegs durch NF-IL6.....	198 -
1.3 Beeinflussung anderer Transkriptionsfaktoren durch NF-IL6	202 -
1.4 Mögliche Beeinflussung der NF-IL6-Aktivität	204 -
1.5 Signifikanz dieser Ergebnisse	206 -
2. Einflüsse von NF-IL6 auf die Stress-Antwort.....	208 -
2.1 Beeinflussung der Stress-Achse durch NF-IL6	208 -
3. Einfluss von NF-IL6 auf die basale lokomotorische Aktivität.....	212 -
3.1 Beeinflussung des Tryptophan-Metabolismus durch NF-IL6	213 -
4. Fazit und Ausblick	217 -
4.1 NF-IL6 ist an der Aufrechterhaltung und an der Beendigung der Fieberantwort und der Entzündungsreaktion beteiligt.....	220 -
4.2 NF-IL6 beeinflusst die Rekrutierung von Immunzellen zum Gehirn....	221 -
4.3 Die basale Aktivität der HPA-Achse wird durch NF-IL6 beeinflusst....	222 -

4.4	NF-IL6 beeinflusst die innere Uhr	- 222 -
4.5	NF-IL6 ist an der Entstehung LPS-induzierter Depressionen beteiligt	- 222 -
V.	Zusammenfassung	- 224 -
VI.	Summary	- 228 -
VII.	Abkürzungen	- 231 -
VIII.	Anhang	- 266 -
1.	Publikationen	- 266 -
1.1	Originalarbeiten in Fachzeitschriften	- 266 -
1.2	Veröffentlichte Abstracts	- 266 -
1.3	Sonstige Konferenzbeiträge	- 266 -
2.	Danksagung	- 268 -
3.	Erklärung	- 270 -