

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 Versuchsablauf.....	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 Kapselinhals.....	- 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 -