

1.1	THERMOREGULATION UND FIEBER	5
1.1.1	THERMOREGULATION	6
1.1.2	FIEBER	11
1.1.2.1	Biologischer Nutzen	12
1.1.2.2	Fieberentstehungshypothesen	13
1.2	PATHOGEN ASSOZIIERTE MOLEKULARE STRUKTUREN	16
1.2.1	POLYINOSINIC-POLYCYTIDYLIC ACID	17
1.2.2	LPS	18
1.2.3	MURAMYL-DIPEPTID	20
1.2.4	DI-AKYL LIPOPEPTIDE	20
1.2.5	ERKENNUNG PATHOGENER MUSTER	21
1.2.5.1	TLR	21
1.2.5.2	Signalwege der TLR	24
1.2.5.3	Zytoplasmatische Erkennung pathogener Muster	29
1.3	ZYTOKINE ALS ENDOGENE PYROGENE	30
1.3.1	TNF- α	31
1.3.1.1	TNF an sich	32
1.3.1.2	Sein Rezeptor	32
1.3.1.3	Biologische Wirkung	33
1.3.2	IL-6	34
1.3.2.1	IL-6 an sich	34
1.3.2.2	Sein Rezeptor	34
1.3.2.3	Biologische Wirkung	35
1.3.2.4	Prostaglandine	36
1.3.3	BEEINFLUSSUNG VON ZIELZELLEN	38
1.3.3.1	STAT 3	38
1.3.3.2	COX-2	39
1.4	TOLERANZERSCHEINUNGEN GEGENÜBER PYROGENEN	40
1.5	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	41

2.1	MATERIAL	43
2.1.1	GERÄTE	43
2.1.2	GEBRAUCHSMATERIAL	44
2.1.3	VERBRAUCHSMATERIAL	44
2.1.4	REAGENZIEN UND LÖSUNGEN	45
2.1.4.1	Injektionen	45
2.1.4.2	Zytokinanalytik	46
2.1.4.3	Immunhistochemie	46
2.1.4.4	In situ Hybridisierung	47
2.1.5	VERWENDETE LÖSUNGEN, PUFFER UND ANTIKÖRPER	48
2.1.5.1	NaCl	48
2.1.5.2	Phosphatpuffer	48
2.1.5.3	Paraformaldehyd-Lösung	48
2.1.5.4	Saccharose	49
2.1.5.5	Polyinosinic-polycytidylic acid (PIPC)	49
2.1.5.6	Diclofenac	50
2.1.5.7	Solvent (Diclofenac)	50
2.1.5.8	Nimesulide	50
2.1.5.9	Solvent (Nimesulide)	51
2.1.5.10	Heparin	51
2.1.5.11	Interferon- α	51
2.1.5.12	Interferon- γ	51
2.1.5.13	Primäre Antikörper	52
2.1.5.14	Sekundäre Antikörper und Detektionssystem	52
2.2	METHODEN	53
2.2.1	TIERMODELL	53
2.2.1.1	Haltung und Aufzucht	53
2.2.1.2	Telemetrie	54
2.2.1.3	Katheter	54
2.2.1.4	Kammer	55
2.2.1.5	Narkose	55

2.2.1.6	Operationen	56
2.2.1.6.1	Implantation des intraarteriellen Katheters	56
2.2.1.6.2	Implantation der subkutanen Kammer	57
2.2.1.6.3	Implantation des Senders	58
2.2.1.7	Durchführung der <i>in vivo</i> Versuche	58
2.2.1.8	Blutproben	60
2.2.1.9	Perfusionen	61
2.2.1.10	Präparationen	61
2.2.2	ZYTOKINANALYTIK	62
2.2.2.1	Tumor Nekrose Faktor α (TNF- α)	62
2.2.2.2	Interleukin-6	65
2.2.3	IMMUNHISTOCHEMIE	66
2.2.3.1	Antikörper	67
2.2.3.2	Amplifizierungen	67
2.2.3.3	Immunenzymatische Methode	68
2.2.3.4	Mehrfachmarkierungen für Fluoreszenzmikroskopie	71
2.2.4	IN SITU HYBRIDISIERUNG	73
2.3	AUSWERTUNG UND STATISTIK	76
2.3.1	TELEMETRIE	76
2.3.2	ZYTOKINANALYTIK	77
2.3.3	IMMUNHISTOCHEMIE	78
2.3.3.1	Mikroskopie und Auswertung	78
3	<u>ERGEBNISSE</u>	80
3.1	EINFACHE INJEKTIONEN VON PIPC	80
3.1.1	INDUKTION PROINFLAMMATORISCHER ZYTOKINE DURCH PIPC	84
3.1.1.1	Tumor Nekrose Faktor α	84
3.1.1.2	Interleukin-6	85
3.2	EFFEKT WIEDERHOLTER PIPC INJEKTIONEN AUF FIEBERREAKTION UND ZYTOKINPRODUKTION	88
3.2.1	FIEBERREAKTIONEN	88
3.2.2	ZYTOKINSPIEGEL NACH WIEDERHOLTER INJEKTION VON PIPC	92
3.2.2.1	Tumor Nekrose Faktor α	93

3.2.2.2	Interleukin-6	94
3.3	EINFLUSS VON CYCLOOXYGENASEINHIBTOREN	96
3.3.1	DICLOFENAC	96
3.3.2	NIMESULIDE	100
3.4	NACHWEIS DER COX-2 INDUKTION IM GEHIRN	104
3.5	IMMUNHISTOCHEMISCHER NACHWEIS DER NUKLEÄREN TRANSLOKATION DES TRANSKRIPTIONSFAKTORS STAT3	106
3.6	CHARAKTERISIERUNG DER STAT3 AKTIVIERTEN ZELLTYPEN	109
3.7	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	117
4	<u>DISKUSSION</u>	<u>119</u>
4.1	PIPC ALS EXOGENES PYROGEN	119
4.2	TOLERANZERSCHEINUNGEN GEGENÜBER PIPC	122
4.3	ROLLE DER ZYKLOOXYGENASEN	124
4.4	NUKLEÄRE STAT3 AKTIVIERUNG IM GEHIRN	126
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>128</u>
6	<u>SUMMARY</u>	<u>129</u>
7	<u>ABKÜRZUNGEN</u>	<u>131</u>
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>135</u>