

## **4 Diskussion**

IL-1 ist eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine. Der physiologische Expressionslevel von IL-1 im Gehirn ist sehr gering. Dieser kann jedoch in Situationen der akuten Neurodegeneration, z. B. nach Verletzungen des Gehirns oder in Folge von Schlaganfällen, aber auch bei chronisch neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer dramatisch ansteigen (Rothwell et al., 2000).

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von IL-1 auf eine Prion-Infektion des ZNS in einem murinen Scrapie-Modell. Die Prion-induzierte chronische Neurodegeneration beinhaltet eine substantielle inflammatorische Komponente. Die damit verbundene Aktivierung von Gliazellen könnte eine bedeutende Rolle in der Krankheitsentwicklung spielen. Dennoch wurde der funktionelle Beitrag von Zytokinen zur Gliaaktivierung bei chronisch neurodegenerativen Amyloidosen bisher noch nicht systematisch untersucht.

### **4.1 Verstärkte Expression des IL-1-Systems in Scrapie-infizierten Mäusen**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass wichtige Faktoren des IL-1-Systems während der Scrapie-Infektion hochreguliert sind. Zu diesen gehören IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , der IL-1R1 und ICE. Der IL-1R1 ist für eine Signaltransduktion nach IL-1 Bindung essentiell (Sims et al., 1988; Greenfelder et al., 1995). IL-1R1 wird im Gehirn auf Neuronen (Farrar et al., 1987; Ban et al., 1991; French et al., 1999), Astrozyten, Oligodendrozyten (Brogi et al., 1997; Blasi et al., 1999) aber auch auf Mikrogliazellen (Pinteaux et al., 2002) exprimiert. ICE spaltet die inaktive Pro-Form von IL-1 $\beta$  in seine biologisch aktive Form (Wilson et al., 1994). Im Northern-Blot konnte gezeigt werden, dass diese untersuchten Faktoren bei der Scrapie-Infektion 4 bis 6-fach überexprimiert sind (Abb. 7). Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit früheren Untersuchungen zur IL-1 $\beta$ -Expression in Scrapie-infiziertem Hirngewebe (Campell et al., 1994; Kim et al., 1999; Williams et al., 1994 b).

### **4.2 Verzögerte Aktivierung von Astrozyten in Scrapie-infizierten**

#### **IL-1R1-defizienten-Mäusen**

Durch die Ablagerung von PrP<sup>Sc</sup> im Gehirn kommt es zur Initiation von inflammatorischen Prozessen. Hierzu gehören die Proliferation und Aktivierung von Gliazellen. Aktivierte Astrozyten können während einer Scrapie-Infektion bereits früh nachgewiesen werden, noch bevor es zum Auftreten klinischer Symptome kommt (Diedrich et al., 1991).

Ein synthetisches Peptidfragment des Scrapie-Proteins PrP<sub>106-126</sub> wurde in verschiedenen Studien als Model für die Untersuchung der Prion-Pathogenese genutzt (Brown et al., 1996 a; Giese et al., 1998). Aus Untersuchungen in der Zellkultur ist bekannt, dass PrP<sub>106-126</sub> als neurotoxisches Prion-Protein-Fragment die Proliferation von Astrozyten hervorrufen kann (Forloni et al., 1993; Forloni et al., 1994; Brown et al., 1996 a; Brown et al., 1997 a). Die Aktivierung von Astrozyten ist jedoch abhängig von der Gegenwart von Mikroglia, die durch das Amyloid-bildende Peptid PrP<sub>106-126</sub> stimuliert werden (Brown et al., 1996 a; Brown et al., 1998 c; Herms et al., 1997) und zur Sezernierung von proinflammatorischen Zytokinen führen (Peyrin et al., 1999). Man geht davon aus, dass in diesem System von Mikroglia sezerniertes IL-1 und vermutlich auch IL-6 zu den wichtigsten Stimulatoren für die Aktivierung und Proliferation von Astrozyten zählen. Zudem inhibieren Antikörper, die IL-1 bzw. IL-6 blockieren, die Astrozytenproliferation *in vitro*. Beide Antikörper in Kombination zeigen eine synergistische Verstärkung dieses Effekts (Hafiz et al., 2000).

Die IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäuse zeigten 125 dpi im Northern-Blot und in der Immunhistochemie eine deutlich schwächere Expression des Astrozyten-Aktivierungsmarkers GFAP im Vergleich zu den gleichermaßen Scrapie-infizierten C57/B6-Kontrollmäusen (Abb. 9, 11). Diese Unterschiede waren im terminalen Krankheitsstadium nicht mehr zu sehen. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass IL-1 zumindest an der frühen Astrozytenaktivierung wesentlich beteiligt ist. Es ist davon auszugehen, dass andere proinflammatorische Zytokine wie z. B. IL-6 in der Lage sind, das Fehlen von IL-1 bei der Aktivierung von Astrozyten später zu kompensieren. In Übereinstimmung mit dieser Interpretation zeigten *in vivo*-Studien mit IL-1R1<sup>-/-</sup> Mäusen, denen operativ eine Hirnverletzung zugefügt wurde, eine verzögerte Astrozytenaktivierung, die in der Folge durch IL-6 kompensiert wurde (Basu et al., 2002).

Versuche mit IL-6-defizienten Mäusen, die mit dem Scrapie-Stamm ME7 intrazerebral infiziert worden sind, zeigen interessanterweise keine Unterschiede zu den entsprechenden Kontrolltieren (Mabbott et al., 2000). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass IL-1 der primäre Astrozytenaktivator *in vivo* ist, da eine alleinige IL-6-Defizienz sich in dieser Beziehung nicht auswirkt. Zudem kann die IL-6 Expression durch IL-1 induziert werden, d. h. IL-1 bewirkt nicht nur direkt eine Astrozytenaktivierung sondern induziert zusätzliche aktivierende Zytokine, die diesen Prozeß weiter verstärken (Sparacio et al., 1992; Norris et al., 1994; Chung et al., 1990).

Jüngste Untersuchungen zeigen eine starke Induktion von astrozytär exprimierten Chemokinen während der Scrapie-Infektion (Riemer et al., 2000; Lewicki et al., 2003). Die Expression der Chemokine CXCL9 und CXCL10 in den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäuse wurden im Vergleich zu den Wildtypkontrolltieren analysiert, um die Ergebnisse zur Astrozytenaktivierung bzw. zur verstärkten Expression von GFAP als Astrozytenaktivierungsmarker weiter zu stützen.

CXCL10 (IP10) gehört zur Gruppe der CXC-Chemokine und ist durch Interferone, TNF- $\alpha$ , IL-1 und Lipopolysaccharide induzierbar (Neville et al., 1997). CXCL10 wird im ZNS von aktivierten Astrozyten exprimiert (Asensio et al., 2001; Salmaggi et al., 2002).

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die CXCL10-Expression in den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Tieren zu beiden untersuchten Zeitpunkten im Vergleich zu den Kontrolltieren stark vermindert war (Abb. 21).

Dies bestätigt die Beobachtung, dass die Aktivierung von Astrozyten bei den Knockout-Tieren verzögert ist und steht im Einklang mit den Ergebnissen der Immunhistologie bzw. der Northern-Blot Analyse.

Das Chemokin CXCL9 (MIG) wird im ZNS genau wie CXCL10 von aktivierten Astrozyten exprimiert (Salmaggi et al., 2002). Die Expression von CXCL9 war bei den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Tieren zu den untersuchten Zeitpunkten während der Infektion ebenfalls deutlich vermindert (Abb. 22).

### **4.3 Die Mikrogliaaktivierung in den IL-1R1-defizienten-Mäusen**

Eine Aktivierung von Mikroglia verläuft zeitlich parallel zur Ablagerung von PrP<sup>Sc</sup> und geht dem Neuronensterben voraus (Giese et al., 1998). In der vorliegenden Arbeit konnte in immunhistochemischen Studien zur Expression von CD11b eine starke Aktivierung von Mikroglia sowohl in den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäusen als auch in den Wildtypkontrollen nachgewiesen werden, wobei eine etwas stärkere Mikroglia-Aktivierung bei den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäusen im Vergleich zu den Wildtypkontrollen vorlag. Dies wurde zu beiden untersuchten Zeitpunkten beobachtet (Abb. 12 und 13). Dieser Befund ist überraschend, da in einem Modell zur akuten Neurodegeneration nach einer Hirnverletzung in IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäusen gezeigt wurde, dass diese Tiere stark defizient waren für die Ausbildung einer Mikrogliose (Basu et al., 2002).

Im Falle einer Prion-Infektion des ZNS scheinen folglich auch andere Faktoren als IL-1 eine Mikrogliaaktivierung bewirken zu können. Insbesondere besteht die Möglichkeit, dass

## Diskussion

Mikroglia direkt z. B. über Scavenger-Rezeptoren mit Ablagerungen von PrP<sup>Sc</sup> interagieren, was eine zelluläre Aktivierung zur Folge haben kann. In Übereinstimmung mit dieser Überlegung werden, wie bereits erwähnt, Mikroglia durch das amyloidbildende Peptid PrP<sub>106-126</sub> stimuliert (Brown et al., 1996 a; Brown et al., 1998 c; Herms et al., 1997). Weiterhin konnte in Mikroglia vermutlich phagozytiertes PrP<sup>Sc</sup> nachgewiesen werden (Bruce et al., 1991; Baker et al., 1999), was ebenfalls für eine direkte Interaktion von Mikroglia und Amyloid spricht.

Aufgrund der leicht erhöhten Mikrogliaaktivierung bezogen auf den Aktivierungsmarker CD11b bei den IL-1RI<sup>-/-</sup>-Mäusen würde man eine verstärkte Expression von Lysozym bei diesen Tieren erwarten, da Lysozym von aktivierten Mikroglia während der Scrapie-Infektion exprimiert wird (Kopacek et al., 2000; Riemer et al., 2000). Dies konnte mittels quantitativer RT-PCR jedoch nicht festgestellt werden. Zum frühen Zeitpunkt der Infektion ist der Expressionslevel des Enzyms bei den Knockout-Tieren etwa 8-fach niedriger im Vergleich zu den Wildtypkontrolltieren. Die Unterschiede in der Lysozym-Expression gleichen sich im Verlauf der Erkrankung wieder aus (Abb. 23). Möglicherweise wird die mikrogliale Lysozym-Expression zumindest zum Teil durch IL-1 induziert, was die verringerte Expression in den IL-1RI<sup>-/-</sup>-Mäusen erklären würde. Derzeit ist die Funktion des Enzyms im Zusammenhang mit der Scrapie-Erkrankung noch unklar.

Wie bereits aufgezeigt wurde, findet zwischen Mikroglia und Astrozyten eine Kommunikation über verschiedene sezernierte Faktoren statt (Hansson et al., 2003).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass zu beiden untersuchten Zeitpunkten (125 dpi und terminal) eine verstärkte Aktivierung von Mikroglia zu beobachten war. Astrozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Deaktivierung von Mikroglia. Astrozyten können z. B. die Phagozytoseaktivität der Mikrogliazellen supprimieren (DeWitt et al., 1998). Verschiedene Faktoren, die von Astrozyten sezerniert werden, können Mikrogliazellen veranlassen, ihre ramifizierte Form und somit ihren „ruhenden“ Zustand wieder einzunehmen (Schilling et al., 2001). Es ist daher anzunehmen, dass die verminderte bzw. verzögerte Astrozytenaktivierung bei den IL-1RI<sup>-/-</sup>-Tieren auch eine verminderte Deaktivierung von Mikroglia verursacht, weshalb möglicherweise mehr CD11b-positive Mikrogliazellen bei den Knockout-Tieren nachweisbar waren.

#### **4.4 Verminderte Ablagerung von Prion-Protein im Gehirn der**

##### **IL-1R1-defizienten-Mäuse**

Als zentrales Ereignis bei TSE-Erkrankungen wird die Ablagerung von pathologischem, fehlgefaltetem Prion-Protein im Gehirn angesehen. Eine Detektion von PrP<sup>Sc</sup> erfolgt schon sehr früh im Krankheitsverlauf (Diedrich et al., 1991; Williams et al., 1997; Ye et al., 1998). Bei den immunhistochemischen Färbungen, die in dieser Arbeit an Paraffinschnitten durchgeführt wurden, konnten Ablagerungen von fehlgefaltetem Prion-Protein mit Hilfe des 6H4-Antikörpers markiert werden. Obwohl dieser, wie alle derzeit für die Immunhistochemie zur Verfügung stehenden Antikörper, sowohl PrP<sup>c</sup> als auch PrP<sup>Sc</sup> detektiert, konnte eine spezifische Anfärbung von pathologischem Prion-Protein erfolgen, die möglicherweise auf das angewendete Protokoll zur Denaturierung des Antigens auf den Schnitten mit Ameisensäure zurückzuführen ist. Die mock-infizierten Tiere zeigten dementsprechend praktisch keine Signale in der Immunhistochemie mit dem 6H4-Antikörper (Abb. 14 und 16).

Die vorgelegten Daten zeigen, dass die Akkumulation von PrP<sup>Sc</sup> 125 Tage nach der Infektion mit dem Scrapie-Stamm 139A bei den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäusen im Vergleich zur C57/B6-Kontrollgruppe deutlich geringer war. Um die Aussagen der immunhistochemischen Analyse zu bestätigen, wurden mit Hilfe des PET-Blots weitere Untersuchungen durchgeführt. Wie bereits beschrieben, bietet diese Methode die Möglichkeit, zwischen den beiden Protein-Formen selektiv über einen Proteinase K-Verdau zu unterscheiden (Schulz-Schäffer et al., 2000). Der PET-Blot bestätigte die immunhistochemischen Analysen und zeigte ebenfalls eine deutlich verringerte Ablagerung von PrP<sup>Sc</sup> bei den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäusen 125 Tage nach der Infektion (Abb. 15 und 17).

Die stark verminderte Ablagerung von PrP<sup>Sc</sup> bei den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäusen korreliert im frühen Stadium der Erkrankung mit der drastisch verzögerten Astrozytose in diesen Tieren. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass PrP<sup>c</sup>-exprimierende Astrozyten ein relevantes Reservoir für eine Prion-Replikation darstellen (Raeber et al., 1997). Zudem ist in verschiedenen Scrapie-Modellen in frühen Stadien der Erkrankung eine Assoziation von PrP<sup>Sc</sup> mit Astrozyten und weniger mit neuronalen Zellen beschrieben worden (Diedrich et al., 1991; Ye et al., 1998). Eine verminderte Astrozytenaktivierung bei den Knockout-Mäusen könnte somit direkt zu einer verminderten Ablagerung von fehlgefaltetem Prion-Protein führen.

Im terminalen Krankheitsstadium der Tiere wurde bei den Untersuchungen zur PrP<sup>Sc</sup>-Ablagerung kein Unterschied zwischen den ausgewerteten Scrapie-infizierten Gruppen festgestellt (Abb. 16 und 17). Letztlich erreicht offensichtlich die Menge an abgelagertem PrP<sup>Sc</sup> einen Sättigungsbereich im terminalen Stadium der Erkrankung.

### **4.5 Vakuolisierung des Gewebes**

Zu den charakteristischen Merkmalen von TSE-Erkrankungen des Gehirns gehören spongiforme Veränderungen des Gewebes. Die genauen molekularen Mechanismen, die zur neuronalen Vakuolisierung bzw. zur Bildung extrazellulärer Vakuolen führen sind noch nicht bekannt. Wegen des verzögerten Krankheitsverlaufs der infizierten IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäuse wäre bei den Knockout-Mäusen auch eine verminderte Vakuolisierung des Gewebes zu erwarten. Diese konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Abb. 18). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Vakuolisierung nicht im Einklang mit der Degeneration von Neuronen stehen muss. Auch nicht-„pathologische“ Neuronen weisen Vakuolisierungen des Perikaryon, Axons und der Dendriten auf, degenerierende Nervenzellen dagegen nicht immer (Jeffrey et al., 1992; Jeffrey et al., 1995). Tatsächlich ist ein fortschreitender Neuronenverlust während des Krankheitsverlaufes mit der fortschreitenden Vakuolenbildung nicht unmittelbar verbunden (Jeffrey et al., 1995; Giese et al., 2001).

Besonders im frühen Stadium von TSE-Erkrankungen ist eine Unterscheidung zwischen regulären Vakuolen und Fixierungsartefakten im gesunden Kontrolltier und durch Scrapie verursachten Vakuolen schwierig (Liberski et al., 1989). Pathologische Vakuolen können sich möglicherweise von der Vakuolisierung im Kontrolltier durch das Vorhandensein einer einfachen oder doppelten Membran und membranösem und granulärem Inhalt unterscheiden (Jeffrey et al., 1992).

Im dargestellten Modell treten zum frühen Zeitpunkt der Infektion weder in den Knockout-Tieren noch in den Kontrolltieren starke spongiforme Veränderungen auf. Die Stärke der Prion-Ablagerung und Läsionen (Vakuolisierung) ist abhängig vom genetischen Hintergrund der Versuchstiere, aber auch vom inokulierten Scrapie-Stamm. Es konnten z. B. bei C57/B6-Mäusen, die mit dem Scrapie-Stamm 79A infiziert worden sind, eine Vakuolisierung erst ab 105 dpi festgestellt werden (Giese et al., 1995; Jeffrey et al., 1995; Fraser et al., 1996). Arbeiten mit einem anderen Mausmodell zeigten noch später beginnende spongiforme Veränderungen des Gewebes (Williams et al., 1997).

#### **4.6 Verzögerter Krankheitsverlauf und längeres Überleben der**

##### **IL-1R1-defizienten-Mäuse**

Die IL-1R1-defizienten Mäuse überlebten die Infektion im Durchschnitt 25 Tage länger als die Wildtypkontrolltiere (Abb. 8). Um eine Erklärung für dieses Ergebnis zu finden, müssen die Befunde bzgl. der Gliose und der Ablagerung von PrP<sup>Sc</sup> mit dem verlängerten Überleben in Beziehung gesetzt werden, da es keine Hinweise für eine direkte Neurotoxizität von IL-1 gibt (Allan und Rothwell, 2001).

Die wesentlichen Unterschiede bzgl. der Scrapie-Infektion des ZNS der IL-1R1-defizienten Mäuse und der Wildtypkontrollen waren bzgl. der Astrozytenaktivierung und der Ablagerung von PrP<sup>Sc</sup> aufgetreten.

*In vitro* konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung von Astrozyten mit der Sekretion von bisher nicht definierten neurotoxischen Faktoren begleitet wird (Brown et al., 1999 b). Diese führen zum Absterben neuronaler Zellen durch Apoptose (Giese et al., 1995; Jeffrey et al., 1995; Scott et al., 1984). Es ist somit plausibel, dass die verminderte Astrozytose bei den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Tieren mit einer verminderten Sekretion neurotoxischer Faktoren einhergeht, die einen verzögerten Krankheitsverlauf zur Folge haben kann. Interessanterweise ist die chronische Überexpression von CXCR3-Liganden wie z. B. CXCL9 und CXCL10, die in den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäusen deutlich weniger ausgeprägt war, durch aktivierte Astrozyten mit einer ERK1/2-Aktivierung in Verbindung gebracht worden. Diese können in Neuronen, die den Rezeptor CXCR3 exprimieren, degenerative Prozesse bewirken (Xia et al., 2000).

Eine weitere Konsequenz der Astrozytenaktivierung ist die Störung der Regulation der extrazellulären Glutamatspiegels, dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter. Aktivierte Astrozyten zeigen eine verminderte Aufnahme bzw. sogar eine Freisetzung von Glutamat. Erhöhte extrazelluläre Glutamatspiegel sind in akuten und chronischen neurodegenerativen Erkrankungen seit langem als neurotoxisch bekannt. Dieser Effekt wird auch als Exzitotoxizität bezeichnet (Ye und Sontheimer et al., 1998).

Zusätzlich korreliert, wie erwähnt, die verminderte Astrozytose mit einer verringerten Ablagerung von PrP<sup>Sc</sup> in den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Tieren. Eine direkte Neurotoxizität von PrP<sup>Sc</sup> ist zwar nie schlüssig belegt worden, aber wäre mit den hier vorgelegten experimentellen Befunden ohne weiteres vereinbar.

Aus der Literatur ist bereits bekannt, dass die OAS während der Scrapie-Infektion hochreguliert wird (Riemer et al., 2000). Die OAS gehört zum Interferonsystem, welches zur

antiviralen Immunabwehr zählt. Die Aktivierung der OAS erfolgt über Interferon- $\alpha$  und Interferon- $\beta$  und kann nach Aktivierung der RNaseL die Apoptose infizierter Zellen einleiten (Castelli et al., 1997; Diaz-Guerra et al., 1997; Zhou et al., 1997). Es konnte mittels quantitativer RT-PCR gefunden werden, dass das Enzym OAS bei den IL-1R1<sup>-/-</sup>-Mäusen 3-fach geringer exprimiert wird als bei den entsprechenden Kontrolltieren (Abb. 24). Es ist denkbar, dass die Aktivierung der RNaseL während der Scrapie-Infektion des ZNS zur Neurodegeneration beitragen kann.

### **Ausblick**

Zusammengefasst wird in der vorliegenden Arbeit erstmals eine Beteiligung der Astrozytenaktivierung an der Scrapie-Pathogenese im ZNS gezeigt, die zumindest zum Teil durch IL-1 vermittelt wird.

Ausgehend von bereits bekannten Untersuchungen zur biologischen Aktivität von IL-1 im ZNS während der akuten Neurodegeneration und den Ergebnissen dieser Arbeit, ist davon auszugehen, dass IL-1 wesentlich an neuroinflammatorischen Prozessen im Gehirn beteiligt ist und der IL-1-Rezeptor dazu essentiell ist.

Die erhaltenen Daten lassen die Annahme zu, dass therapeutische Maßnahmen, die eine Verminderung der Astrozytenaktivierung durch IL-1 bzw. der glialen IL-1 Expression bewirken, den Krankheitsverlauf bei Prion-Infektionen des ZNS verzögern könnten. Pharmakologisch einsetzbare Inhibitoren der durch IL-1 aktivierten Signalwege sind jedoch derzeit noch nicht verfügbar. Denkbar wäre der Einsatz des kompetitiven Antagonisten IL-1Ra (Dinarello et al., 1998). Allerdings ist eine therapeutische Anwendung eines rekombinanten Proteins, welches zudem durch die Blut-Hirn-Schranke gelangen müsste, über einen längeren Zeitraum praktisch sehr schwierig.

Generell könnte ein anti-inflammatorischer, gegen IL-1 bzw. dessen Auswirkungen gerichteter Therapie-Ansatz natürlich mit Behandlungsstrategien kombiniert werden, die die Aggregation von PrP<sup>Sc</sup> verhindern. Allerdings liegen bzgl. möglicher Aggregations-Inhibitoren bisher keinerlei Erkenntnisse vor, was deren Wirksamkeit *in vivo* betrifft.

Eine Folge der IL-1 bedingten Astrozytenaktivierung im vorgestellten Modell ist die verstärkte Expression der Chemokine CXCL9 und CXCL10. Tatsächlich sind diese und andere Chemokine in Astrozyten *in vitro* direkt durch IL-1 induzierbar (Asensio et al., 2001; Salmaggi et al., 2002). Diese Befunde haben die Arbeitsgruppe am Robert-Koch-Institut dazu



## Diskussion

bewegt, die Scrapie-Infektion von Mäusen zu untersuchen, die defizient sind für den Chemokin-Rezeptor CXCR3. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Arbeit, der zur Zeit untersucht wird, ist die Kompensation des Fehlens von IL-1 bzgl. der Astrozytenaktivierung durch andere Faktoren. Wie bereits ausgeführt, könnte in späten Stadien der Erkrankung IL-6 diese Rolle von IL-1 zumindest partiell ausfüllen. Die Möglichkeit wird zur Zeit durch die Untersuchung der Scrapie-Infektion von IL-1R1/IL-6 doppelt-defizienten Mäusen überprüft.