

6. Zusammenfassung

Mikrogliazellen sind die Makrophagen des Zentralnervensystems (ZNS). Da sie als solche sofort auf eine Schädigung von Neuronen reagieren, wurde ein Neuron-Mikroglia Kommunikationssystem postuliert. Pathologische Bedingungen verschiedenster Art induzieren einen mehrstufigen Aktivierungsprozeß der Mikroglia, welcher aus der Retraktion der mikroglialen Zellausläufer, der Wanderung der Zellen zum Ort der Schädigung, der Proliferation, der Produktion von zytotoxischen Substanzen und Phagozytose bestehen kann. Die Aktivierung der Mikroglia spielt daher eine wichtige Rolle in der Abwehr akuter Infektionen des ZNS und der Beseitigung von apoptotischen und nekrotischen Zellen. Welche Signale zur Aktivierung der Mikroglia führt ist noch weitgehend unbekannt. Ein Kandidat für ein solches Signalmolekül stellt das von verletzten Neuronen exprimierte und freigesetzte Chemokin CCL21 dar.

In der vorliegenden Arbeit wurden im akuten Hirnschnitt und in Zellkultur funktionelle Rezeptoren für dieses Chemokin auf Mikrogliazellen nachgewiesen. Die kurze lokale Stimulation mit CCL21 führte zur Öffnung von mikroglialen Chloridkanälen. Weiterhin bewirkte CCL21 die Migration der Mikroglia, welche durch Chloridkanalblocker inhibiert werden konnte. Sowohl die Proliferation als auch die Ausschüttung von Zytokinen wurden nicht von CCL21 beeinflusst. CCL21 könnte somit ein neuronales Signalmolekül zur mikroglialen Aktivierung darstellen, welches die Mikroglia über die Aktivierung von Chloridströmen zur Migration anregt.

CCL21 wurde im peripheren Immunsystem als ein Ligand des CCR7 Rezeptors beschrieben. Lediglich in transfizierten Zellen konnte eine Bindung von CCL21 an den Chemokinrezeptor CXCR3 gezeigt werden. Durch die Verwendung von CCR7 und CXCR3 Knockout Mäusen konnte in dieser Arbeit durch elektrophysiologische und Migrations Experimente nachgewiesen werden, daß CXCR3 - und nicht CCR7 - der mikrogliale Rezeptor für CCL21 ist. Versuche mit dem Chemokin CXCL10, welches der beschriebene Ligand von CXCR3 ist, bestätigten diese Resultate.

Um den Einfluß des mikroglialen CXCR3 Rezeptors auf zelluläre Veränderungen *in vivo* zu untersuchen, wurden zwei Läsionsmodelle verwendet: die entorhinale Kortexläsion, welche die Migration der Mikroglia induziert und die Fazialisnervläsion, die zu einer Proliferation der Mikroglia führt. CXCR3 Knockout Mäuse zeigten im Vergleich zum Wildtyp nach entorhinalen Kortexläsion eine reduzierte Migration der Mikroglia.

Weiterhin verblieben in den Knockout Mäusen nach einer Läsion die Dendriten von Interneuronen in den Gebieten der axonalen Degeneration, während die Dendriten in Wildtyp Mäusen zurückgezogen wurden. Nach einer Fazialisläsion konnten keine Unterschiede in Hinsicht auf morphologische Veränderungen sowie der Anzahl der proliferierenden Zellen zwischen CXCR3 Knockout und Wildtyp Mäusen gefunden werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß die Aktivierung des CXCR3 Rezeptors *in vitro* und *in vivo* zur Migration der Mikroglia zum Ort der neuronalen Schädigung führt und dies Einfluß auf die neuronale Reorganisation nimmt.