

4 FRAGESTELLUNG

Der Verlust astrozytärer Zellfortsätze während zerebraler Ischämie oder Hypoxie (Clasmatodendrosis) stellt eine möglicherweise zentrale Ursache der verminderten Fähigkeit dieser Zellen zur Erhaltung des extrazellulären Milieus dar (62). Dies dürfte einerseits die Geschwindigkeit und andererseits das Ausmaß des neuronalen Zelltods während der Ischämie beeinflussen. In Anbetracht der potentiellen klinischen Relevanz dieser Reaktion ist eine Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen der Clasmatodendrosis von großer Wichtigkeit. Zellkultur-Modelle stellen ein wertvolles Hilfsmittel zur Untersuchung dieser Mechanismen dar, da sie eine von der normalen zerebralen Architektur unabhängige Betrachtung gestatten. Allerdings weisen kultivierte Astrozyten unter Basisbedingungen eine epitheloide, polygonale Morphologie auf, die sich deutlich von der *in vivo* unterscheidet, und zeigen keine morphologischen Veränderungen nach Hypoxie. Aus diesen Gründen konnte bisher kein Zellkulturmodell für die astrozytäre Clasmatodendrosis *in vivo* etabliert werden.

Es ist aber hinreichend bekannt, dass kultivierte Astrozyten, die mit der Substanz DBcAMP behandelt werden, sowohl in Hinblick auf die Morphologie als auch auf den Differenzierungsgrad Astrozyten *in vivo* ähneln (70,134). Obwohl der Einfluss von Hypoxie auf die Morphologie dieser *stellaten*, hochdifferenzierten Astrozyten bisher nicht untersucht wurde, ist von verschiedenen Substanzen bekannt, dass sie den *stellaten* zellulären Phänotyp in den polygonalen, fortsatzarmen Phänotyp unbehandelter Astrozyten überführen können.

Eine dieser Substanzen ist das vasoaktive Peptid Endothelin (77,78,135). Astrozyten selbst haben unter bestimmten Bedingungen die Fähigkeit, wichtige Komponenten des Endothelin-Systems zu exprimieren (126,136,137). Im Tiermodell der zerebralen Ischämie beginnen Astrozyten in den betroffenen Regionen bereits früh, ET-1 zu synthetisieren (127). Das Endothelin-System in kultivierten Astrozyten ist dagegen nur teilweise charakterisiert, und nur wenige Informationen sind hinsichtlich der Expression des Endothelin-Systems in DBcAMP-stimulierten Astrozyten und einer möglichen Aktivierung dieses Systems nach Hypoxie verfügbar.

Diese Arbeit verfolgte daher die folgenden Ziele:

1. Die Etablierung eines Zellkulturmodells zur Simulation der *in vivo* während Hypoxie oder Ischämie beobachteten astrozytären Glasmotodendrosis.

Zu diesem Zweck wurde der Effekt von Hypoxie auf die Morphologie DBcAMP-stimulierter kultivierter Astrozyten getestet.

2. Die Untersuchung der Rolle des Endothelin-Systems als potentielltem Mediator der morphologischen Veränderungen anhand dieses Zellkulturmodells.

Hierzu wurden durch molekularbiologische und proteinbiochemische Techniken die durch Hypoxie induzierten Veränderungen der Genexpression von Komponenten der ET-Systems in DBcAMP-stimulierten Astrozyten quantifiziert. Zusätzlich wurde die Möglichkeit der kausalen Verknüpfung einer Aktivierung des ET-Systems und der morphologischen Transformation untersucht.