

## 8 ZUSAMMENFASSUNG

Viele Autoren haben die Morphologie von Astrozyten in hypoxischen oder ischämischen Gehirnen untersucht. Der Verlust astrozytärer Zellfortsätze während globaler zerebraler Ischämie wurde erstmals von Alzheimer 1910 beschrieben, der bemerkte, dass Astrozyten dabei eine amöboide Form mit deutlicher Reduktion der Oberfläche annahmen, was er als "Clasmatodendrosis" bezeichnete. In neueren elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass nach zerebraler Hypoxie die normalerweise neuronalen Dendriten anliegenden Astrozytenfortsätze nur noch in stark vermindertem Ausmaß nachweisbar sind. Diese Veränderung der astrozytären Morphologie scheint eine verminderte Eliminierung von Neurotransmittern und Kalium aus dem Interstitium nach sich zu ziehen und damit die neuroprotektiven Effekte der betroffenen Astrozyten einzuschränken. Um die dieser Astrozytenreaktion zugrundeliegenden Mechanismen zu untersuchen, ist die Etablierung eines Zellkulturmodells notwendig. Allerdings konnten bisher an kultivierten Astrozyten unter Hypoxie keine morphologischen Veränderungen beobachtet werden, da diese eine fortsatzarme, epitheloide Morphologie ausweisen. In der vorliegenden Arbeit wurden daher mit DBcAMP vorbehandelte Astrozyten verwendet, da diese Substanz eine zellfortsatzreiche, differenzierte Morphologie induziert. Wurden diese Zellen einer 24-stündigen Hypoxie ausgesetzt, nahmen sie wieder die flache und fortsatzarme Morphologie unbehandelter Astrozyten an. Es war auf diese Weise also möglich, in Zellkultur einen der Clasmatodendrosis ähnlichen Prozess zu induzieren, was nahelegt, dass diese unabhängig vom Milieu und von der Mikroarchitektur des ZNS stattfindet.

Eine Substanz, die ähnliche morphologische Veränderungen in kultivierten Astrozyten induzieren kann, ist Endothelin. Daher untersuchten wir den Einfluss von Hypoxie auf das astrozytäre Endothelin-System und dessen Einfluss auf die morphologische Transformation. Durch *Northern Blots* und *Radioimmunoassay* konnte gezeigt werden, dass Hypoxie zu einer Aktivierung des astrozytären Endothelin-Systems führt. So ist die ET-Konzentration in den Medienüberständen sowie die Präproendothelin-1-mRNA in Zellextrakten nach Hypoxie erhöht.

Gleichzeitig kommt es zu einer transkriptionellen *Down*-Regulation des ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptors, während ECE-2-mRNA in unveränderter Menge gebildet wird.

Um zu untersuchen, ob diese Aktivierung des Endothelin-Systems die hypoxieinduzierte morphologische Transformation vermittelt, wurde durch nicht-selektive ET-Rezeptorantagonisten die Endothelin-vermittelte Signaltransduktion blockiert. Dabei wurde der hypoxieinduzierte Verlust astrozytärer Zellfortsätze nicht mehr beobachtet, was nahelegt, dass das Endothelin-System die morphologischen Veränderungen vermittelt.

Die Ergebnisse aus der vorgelegten Arbeit lassen vermuten, dass Endothelin an der Induktion morphologischer Veränderungen in Astrozyten während zerebraler Ischämie und Hypoxie beteiligt ist und daher ein mögliches Ziel der pharmakologischen Intervention bei diesen pathologischen Zuständen darstellt.