

2 Zielsetzung

Die Sichtweise der Astrozyten hat sich in den letzten Jahren stark von passiven Elementen zu aktiven Partnern in der Informationsverarbeitung im Hirn gewandelt. Zu den neu beschriebenen Eigenschaften gehören sowohl die Kommunikation von Signalen zu entfernten Regionen, als auch die lokale Modulation synaptischer Transmission. Dies erreichen Astrozyten durch Änderungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, die häufig die Freisetzung von Transmittern bedingen.

Im ersten Teil dieser Arbeit sollten die Grundlagen und Mechanismen der Propagation von Ca^{2+} -Wellen innerhalb des Astrozytennetzwerkes mittels Ca^{2+} -Imaging in der grauen Substanz akut isolierter Hirnschnitte der Maus charakterisiert werden. In einer vorangegangenen Arbeit in der weißen Substanz wurde gezeigt, dass die Ausbreitung über ATP-Freisetzung erfolgt. Generell möglich ist aber auch die Diffusion von Botenstoffen durch Connexin-Kanäle, die Astrozyten untereinander verbinden. Zunächst musste deshalb die Grundlage für diesen Mechanismus, nämlich das Ausmaß der Kopplung in Cortex und Corpus Callosum dargestellt werden. Um den Einfluss von pathologischen Veränderungen auf die Kopplung zu analysieren, stand ein Tiermodell für die Alzheimer-Erkrankung zur Verfügung. Der vorliegende Propagationsmechanismus sollte dann mittels pharmakologischer Manipulationen und einem transgenen Tiermodell, in dem die astrozytären Connexine ausgeschaltet sind, aufgeklärt werden. Der Einfluss von Kopplung war auch bei Ca^{2+} -Wellen zu untersuchen, die durch pathophysiologische Prozesse induziert werden. Der Nachweis von ATP-Freisetzung sollte nicht nur pharmakologisch, sondern auch durch direkte Detektion erfolgen.

Ziel des zweiten Teils dieser Arbeit war eine vergleichende Untersuchung der Kommunikation zwischen Neuronen und Astrozyten im somatosensorischen und im motorischen Cortex. Neuronale Aktivierung sollte durch fokale elektrische Stimulation erreicht werden. Dadurch hervorgerufene Ca^{2+} -Signale in den Astrozyten waren dann durch Applikation von Antagonisten für astrozytär exprimierte Neurotransmitterrezeptoren zu charakterisieren.