

ZUSAMMENFASSUNG

Tiere koexistieren mit den kleinsten lebenden Organismen, einige bilden eine Symbiose, andere sind schädlich für den Organismus und lösen verschiedenste Krankheiten aus, die oft von ihren Symptomen und Verhaltensänderungen begleitet werden. Krankheitsverhalten ist nützlich, um eine bakterielle Bedrohung zu überwinden und wird durch eine bestehende bakterielle Infektion ausgelöst. Viele Studien konnten zeigen, welche Verhaltensweisen durch Krankheit verändert werden und wie das Immunsystem arbeitet, um die Infektion zu überwinden. Jedoch, wie das Nervensystem an diesen Prozessen beteiligt ist und zu den Verhaltensänderungen beiträgt, ist bisher kaum verstanden. Die vorliegende Arbeit liefert eine Grundlage für die Forschung, die erforderlich ist, um die neuronale Beteiligung an diesen Prozessen zu untersuchen und zu verstehen. Der erste Schritt der vorliegenden Arbeit bestand darin, die bestmögliche Infektion als Grundlage für die Untersuchung der infektionsbedingten Verhaltensänderungen zu finden. Das Bakterium *Erwinia carotovora carotovora* (*Ecc*) erwies sich als ein geeigneter Modellorganismus für die Infektion der Fliege *Drosophila melanogaster*. Das Bakterium induziert einen milden Infektionsverlauf und macht so Untersuchungen vergleichbar und möglich. Anschließend konnte ich zeigen, dass eine Infektion mit dem gram-negativen Bakterium das Fressverhalten reduziert und das spontane horizontale Laufverhalten der Fliege erhöht. In einem nächsten Schritt untersuchte ich, welche Neurone und Neuronenpopulationen nach einer Infektion erhöhte Aktivitätsmuster zeigen. Die Untersuchungen mit dem Kalziumindikator CaLexA, der die GFP-Expression in hochaktiven Neuronen antreibt, zeigten überraschenderweise erhöhte Aktivitätsmuster im VNC der Fliege, während die Aktivität im Gehirn eher diffus und unauffällig erschien. Da das VNC der Fliege im Vergleich zum Gehirn bisher weniger gut untersucht ist, wurden Expressionsmuster verschiedener peptiderger und aminерger Neurone im VNC benötigt, um das erhöhte neuronale Aktivitätsmuster nach einer Sepsis ähnelnden, bakteriellen Infektion einzugrenzen. Der Vergleich zwischen den Expressionsmustern verschiedener Neurotransmitter und den neuronalen Aktivitätsmustern nach der bakteriellen Infektion ergab eine Ähnlichkeit mit den Expressionsmustern von Leucokinin-exprimierenden und

Leucokinin Rezeptor-exprimierenden Neuronen. Aufgrund der bekannten Beteiligung des Neuropeptids am Fress- und Fortbewegungsverhalten und der Ähnlichkeit zwischen dem Expressionsmuster und dem Aktivitätsmuster wurden nachfolgende Untersuchungen an diesen abdominalen Leucokinin-exprimierenden Neuronen eingeleitet, um zu untersuchen, ob der Neurotransmitter und sein Rezeptor an den hier vorgestellten Sepsis-induzierten Verhaltensänderungen beteiligt sind. Untersuchungen der Mutation des Leucokin Rezeptors deuteten auf eine mögliche Beteiligung des neuronalen Leucokinin-Schaltkreises an der Reduktion des Fressverhaltens hin. Andererseits konnte keine Veränderung und damit keine eindeutige Beteiligung des Leucokinin-Schaltkreises an der Induktion des spontanen horizontalen Laufverhaltens festgestellt werden. Die Suche nach einem weiteren Neurotransmitter, der zur Aufklärung der Verhaltensänderungen beitragen könnte, beschränkte sich auf mögliche Co-Transmitter der abdominal gelegenen Neuronen. Es wurde festgestellt, dass zwei der Leucokinin-Neuronen pro Hemisphäre als solche Ko-Expressoren Dopamin freisetzen. Eine Herabregulierung der Biosynthese von Dopamin speziell in Leucokinin-exprimierenden Neuronen zeigte eine mögliche Beteiligung des Transmitters an der Verringerung des Fressverhaltens und eine mögliche Erklärung für die Auslösung des verstärkten spontanen Bewegungsverhaltens. Eine Interaktion zwischen der Aktivität von Leucokinin und Dopamin in der Generierung von Krankheitsverhalten lässt sich somit vermuten.