

Astrozyten sind in die meisten neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Krankheiten involviert und die Hinweise verdichten sich, dass sie wichtige Rollen in der Regulation des Verlaufs und der Auflösung dieser Erkrankungen spielen. Nach einer Schädigung des Gehirns wurden substantielle Veränderungen im metabolischen Profil von Astrozyten berichtet, jedoch ist bisher unbekannt, ob und wie diese Veränderungen zur Remodellierung des geschädigten Gehirngewebes beitragen. Wir zeigen hier, dass Kontaktstellen zwischen Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum (ER) naturgemäß in den perivaskulären Endfüßen von Astrozyten *in vivo* angereichert sind. Die Endfüße sind Schwerpunkte für Ca^{2+} vermittelte Signalwege und dadurch an der Regulation der neurovaskulären Verknüpfung beteiligt. Nach einer akuten Verletzung des Gehirns werden beide Organellen stark remodelliert, während typische Kennzeichen der Astrozytenreaktivität auftreten. Wir haben maßgeblich festgestellt, dass die perivaskulären Endfüße ein markantes und dauerhaft an Mitochondrien angereichertes Kompartiment bilden. Diese Anreicherung ist Bestandteil einer adaptiven metabolischen Antwort auf die Verletzung hin und wird durch die mitochondriale Fusionsdynamik reguliert. Die konditionelle Deletion von Mitofusin 2 (*Mfn2*) verhinderte diese Anreicherung an Mitochondrien und führte zu veränderten Verknüpfungsbereichen zwischen Mitochondrien und ER in den Endfüßen. Die proteomische Analyse MFN2-defizienter, reaktiver Astrozyten, welche aus dem Cortex adulter Mäuse isoliert wurden, ergab nicht nur eine signifikante Beeinträchtigung der oxidativen Phosphorylierung, sondern auch die Hochregulierung mehrerer wichtiger metabolischer Signalwege. Diese beinhalten den Aminosäurekatabolismus, die Glykolyse, die Cholesterin Biosynthese und die Regulation des Ca^{2+} Transports. Physiologisch wurden die Veränderungen der spontanen Ca^{2+} Aktivität in verletzten, MFN2-defizienten Astrozyten durch 2-Photon Mikroskopie *ex vivo* und *in vivo* validiert. Hier beobachteten wir eine beeinträchtigte mitochondriale Ca^{2+} Aufnahme, welche zu abnormalen zytosolischen Ca^{2+} Signalen in den Endfüßen der Astrozyten führte. Auf Gewebesebene wurde die Wiederherstellung des verletzten Mikrogefäßsystems stark beeinträchtigt. Diese Beeinträchtigung konnte durch die experimentelle Stärkung der mitochondrialen Anreicherung in den Endfüßen der Astrozyten, welche keine Fusionsdynamik besitzen, aufgehoben werden. Diese Daten heben die Schlüsselrolle der mitochondrialen Fusionsdynamik in Astrozyten für die lokale metabolische

Signalgebung hervor und bieten die Möglichkeit zur Entwicklung von gezielten Ansätzen, um die Reparatur des Gefäßnetzwerkes im verletzten Gehirn zu verbessern.