

4 Diskussion

4.1 Identifizierung und Untersuchung von Astrozyten im akuten Hirnschnitt

4.1.1 GFAP-EGFP-transgene Mäuse erlauben *in-situ*-Untersuchungen an identifizierten Astrozyten

Bislang erforderte die eindeutige Identifizierung von Astrozyten im akuten Hirnschnitt (*in situ*) eine Untersuchung entweder nach elektrophysiologischen oder morphologischen Mustern.

Um dieses methodische Problem zu umgehen, wurden für die Identifizierung der Zellen im Rahmen dieser Arbeit Tiere der GFAP-EGFP-transgenen Mauslinie verwendet. Somit war eine Identifizierung von Astrozyten *in situ* vor Versuchsbeginn möglich. Es ist bekannt, daß im Zentralnervensystem alle Zellen mit GFAP-Promotoraktivität Astrozyten sind (Jessen and Mirsky, 1985). Die typische Astrozytenmorphologie, welche sich durch lange Ausläufer mit Kontakt zu Blutgefäßen und Neuronen auszeichnet, war deutlich in den EGFP-exprimierenden Zellen zu erkennen (Nolte et al., 2001). Auch die Membranströme aller untersuchten EGFP-positiven Zellen im Kortex entsprachen dem für Astrozyten typischen Muster (Schipke et al., 2001).

Die helle, grüne Fluoreszenz der Astrozyten ist jedoch nicht nur für physiologische Experimente am akuten Hirnschnitt von Bedeutung, sondern auch für eine Sortierung der Zellen mit Hilfe eines fluoreszenzaktivierten Zellsortierers (FACS) von Nutzen. Aus einem Zellhomogenat des Gehirns transgener Tiere kann somit die

Astrozytenpopulation isoliert und mit molekularbiologischen Methoden weiter untersucht werden.

4.1.2 Die EGFP-Expression der Astrozytenpopulation ist nicht gleichmäßig

Es handelt sich bei der EGFP-GFAP-transgenen Maus nicht um ein "Knock-in-Tier", bei dem ein Gen gezielt an eine bestimmte Stelle im Genom eingebaut wird, sondern um ein Tier, bei dem das Transgen an einer, oder sogar an mehreren, unbekanntem Stellen im Genom integriert ist. Daher kann es sein, daß die Expression des Gens zahlreichen, unbekanntem Regulationsmechanismen unterliegt. So ist es möglich, daß nicht die Gesamtheit der Astrozyten EGFP exprimiert, oder daß die Expressionslevel in unterschiedlichen Hirnregionen verschieden sind (Nolte et al., 2001). So wurde auch in unseren Tieren eine variierende Expression, abhängig vom Hirnareal und auch vom Mausstamm beobachtet. Zudem stellte sich in den letzten Jahren immer mehr heraus, daß nicht alle Astrozyten identische physiologische Eigenschaften haben. Es mehren sich die Hinweise, daß Subpopulationen mit verschiedenen Eigenschaften und Expressionsmustern für Rezeptoren (Matthias et al., 2003, Israel et al., 2003) existieren. Es ist daher vorstellbar, daß auch der GFAP-Promotor nicht in allen Astrozyten gleich aktiv ist, und daß Zellen in verschiedenen Hirnregionen unterschiedlichen Regulationsmechanismen unterliegen. In Tieren des FVB/N-Mausstammes, die in dieser Arbeit verwendet wurden, ist im Neokortex die Expression von EGFP jedoch gleichmäßig verteilt (Nolte et al., 2001). Aufgrund der typisch astrozytären elektrophysiologischen Eigenschaften aller untersuchter Zellen, kann sicher davon ausgegangen werden, daß alle EGFP-exprimierenden Zellen, im Neokortex Astrozyten sind.

4.2 Astrozyten haben die zelluläre Voraussetzung, auf neuronale Aktivität zu reagieren

4.2.1 Astrozyten exprimieren funktionale NMDA-Rezeptoren

In den verwendeten Hirnschnitten der GFAP-EGFP-transgenen Tiere konnten erstmals Ströme über die Astrozytenmembran nach Applikation von NMDA gemessen werden. Es kann angenommen werden, daß im Hirngewebe diese Rezeptoren nach der Ausschüttung von Glutamat bei neuronaler Signaltransmission aktiviert werden. Die Expression von funktionalen, calciumpermeablen NMDA-Rezeptoren auf Astrozyten stellt somit eine weitere, wichtige zelluläre Voraussetzung dar, mit der Astrozyten neuronale Aktivität detektieren und auch darauf reagieren können. Da der in dieser Arbeit beschriebene astrozytäre NMDA-Rezeptor nicht durch geringe Mg^{2+} -Konzentrationen geblockt wird, kann er auch ohne zusätzliche Depolarisation der Zelle öffnen und möglicherweise zur Aktivierung von Astrozyten führen. Diese könnten dann wiederum die Kommunikation zwischen Neuronen oder auch zwischen Neuronen und Astrozyten modulieren.

Der in dieser Arbeit vorgelegten ersten physiologischen Beschreibung von funktionellen NMDA-Rezeptoren auf Astrozyten, gingen bereits einige Hinweise auf Nukleinsäure- und auf Proteinebene voraus. So wurde NR2C-mRNA in „kleinen Zellen“ detektiert, welche die Autoren als höchstwahrscheinlich Gliazellen beschrieben (Standaert et al., 1999) und NR2B-mRNA wurde in Bergmann-Gliazellen durch *in-situ*-Hybridisierung nachgewiesen (Luque and Richards, 1995). Mit immunelektronenmikroskopischen Methoden wurde eine Expression von NR1 auf glialen Fortsätzen gezeigt (Gracy and Pickel, 1996; Farb et al., 1995). Die Lokalisation von NMDA-Rezeptoren bevorzugt auf den feinen Fortsätzen der Astrozyten konnte in dieser Arbeit mittels Calciumimaging bestätigt werden. Es

erscheint damit möglich, daß Astrozyten mit einem Sensor für neuronale, synaptische Aktivität ausgestattet sind und somit eine schnelle Kommunikation zwischen den eng assoziierten Zelltypen, Astrozyten und Neuronen, im Bereich synaptischer Strukturen stattfindet.

4.2.2 Der NMDA-induzierte Strom in Astrozyten setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen

Im Gegensatz zu der fortgeschrittenen Erkenntnis über Kommunikationsmechanismen zwischen Neuronen steht die Erforschung der Kommunikation zwischen Neuronen und Gliazellen erst am Anfang. Gliazellen erfüllen verschiedene unterstützende, physiologische Aufgaben im Nervensystem. Dazu gehören das Aufrechterhalten der Gewebsintegrität und Energieversorgung (Bouzier-Sore et al., 2002) der Neurone. Zudem sind Astrozyten mit Neurotransmitterrezeptoren (Verkhratsky and Kettenmann, 1996) ausgestattet, was ihnen eine unmittelbare Reaktion auf neuronale Aktivität möglich macht. Um die glialen Funktionen und Reaktionen an neuronale Aktivität anzupassen, bzw. diese Kommunikation zu synchronisieren, muß ein schneller, effizienter Informationsaustausch zwischen Neuronen und Gliazellen, bzw. zwischen den Gliazellen selber existieren. Da Glutamat der wichtigste, erregende Transmitter im Säugergehirn ist, ist die Ausstattung von Gliazellen mit Membranproteinen, die diesen Transmitter detektieren, sehr vielfältig. Bis jetzt wurde eingehend die Glutamataufnahme durch Astrozyten bei synaptischer Aktivität untersucht (Bergles and Jahr, 1998, Bergles et al., 1997, Clark and Barbour, 1997), einer wichtigen Aufgabe von Astrozyten, da es für Glutamat kein extrazelluläres Enzym gibt, welches den Transmitter abbaut und somit die chemische Transmission inhibieren könnte.

So konnte auch ein Großteil des durch NMDA-Applikation im Hirnschnitt induzierten Stroms über die Astrozytenmembran durch Blocker neuronaler Aktivität und Glutamattransporter inhibiert werden. Folglich ist die Hauptkomponente des induzierten Membranstroms in den Astrozyten, der sich wiederum aus mehreren Komponenten zusammensetzt, nicht direkt durch Aktivierung von NMDA-Rezeptoren bedingt. Diese indirekten Effekte werden vermutlich durch neuronale Aktivität verursacht. Folgende Mechanismen können nach neuronaler Aktivierung durch NMDA zur Induktion eines Stromes über die astrozytäre Zellmembran führen:

1. Nach NMDA-Applikation erhöht sich die neuronale Aktivität, was zu einer erhöhten Konzentration an extrazellulärem Kalium führt. Da Astrozyten in hohem Maße Kaliumkanäle exprimieren (Bordey and Sontheimer, 2000), kann eine erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration einen Einwärtsstrom in Astrozyten auslösen.
2. Durch erhöhte neuronale Aktivität bedingte Glutamatfreisetzung an Synapsen werden Glutamattransporter und damit assoziierte Ströme in Astrozyten aktiviert.

Diese beiden Eigenschaften von Astrozyten, ihre Fähigkeit große Mengen Kaliumionen und Glutamat aus dem Extrazellulärraum aufzunehmen, sind gut beschrieben (Berger et al., 1991, Walz, 2000). Das Umkehrpotential des Glutamattransporterstroms liegt weit im positiven Bereich bei 50 mV, was den Beobachtungen für die induzierten Ströme ohne die Anwesenheit von Blockern entspricht. Hier wurde ein Umkehrpotential von etwa 25 mV beobachtet. Der Hauptteil des durch NMDA induzierten Stroms kann somit der Aktivierung von Glutamattransportern auf den Astrozytenmembranen zugeschrieben werden.

In der vorliegenden Arbeit gelang es jedoch, einen durch intrinsische NMDA-Rezeptoren aktivierten Strom auf Astrozyten pharmakologisch zu isolieren und zu beschreiben. Unter diesen Bedingungen, dem Block der Propagation von Aktionspotentialen und der Blockade von präsynaptischen Calciumkanälen, sowie der damit verbundenen Inhibition der Neurotransmitterfreisetzung, der Inhibition von Glutamattransportern und dem Block von AMPA-Rezeptoren, konnte eine induzierte Leitfähigkeit gemessen werden, deren Umkehrpotential bei 0 mV liegt. Dieses Umkehrpotential ist typisch für eine unspezifische Kationenpore, da Na^+ -, K^+ -, und Ca^{2+} -Ionen durch die Pore strömen können und das Umkehrpotential für diese Ionen bei +10 mV, -70 mV, und +45 mV liegt. Im Mittel liegt es somit etwa bei 0 mV.

4.2.3 Die astrozytäre NMDA-induzierte Antwort zeigt typische

Eigenschaften

Die isolierte, durch die NMDA-Rezeptoraktivierung induzierte Antwort, konnte durch Applikation von MK-801, einem für den NMDA-Rezeptor spezifischen Kanalblocker (Coan et al., 1987), inhibiert werden. Desweiteren zeigte die NMDA-induzierte Antwort mit ihrem spannungsabhängigen Mg^{2+} -Block und dem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration nach Rezeptoraktivierung Eigenschaften, die dem neuronalen NMDA-Rezeptor entsprechen (Perkel et al., 1993, Stephenson, 2001). Allerdings ist der astrozytäre NMDA-Rezeptor deutlich weniger Mg^{2+} -sensitiv und wird nicht bei etwa 1 mM, sondern erst bei Konzentrationen ab 4 mM extrazellulärem Mg^{2+} inhibiert. Eine verminderte Mg^{2+} -Sensitivität ist bekannt und wurde auch für Rezeptoren auf Pyramidalneuronen in neugeborenen Ratten beschrieben (Ben et al., 1988). Zudem zeigten Untersuchungen an rekombinant exprimierten NMDA-Rezeptoren, daß heteromere Kanäle, welche die NR1-, sowie

zusätzlich die NR2C-Untereinheit enthalten, weniger Mg^{2+} -sensitiv sind als solche, die zusätzlich NR2A- oder NR2B-Untereinheiten enthalten (Kutsuwada et al., 1992). Für die NR2C-Untereinheit codierende Transkripte konnten in mit dem FACS isolierten Zellen mittels RT-PCR nachgewiesen werden.

Mittlerweile wurde eine NR3B-Untereinheit (Chatterton et al., 2002) publiziert, die sehr ähnliche Eigenschaften besitzt, wie jene in dieser Arbeit beschriebene. Ob diese neue Untereinheit die hier beschriebenen Ergebnisse beeinflusst, ist Gegenstand weiterführender Experimente.

4.2.4 Astrozyten können durch neuronale Aktivität aktiviert werden

Mit der Expression von funktionalen NMDA-Rezeptoren auf den feinen, die Synapsen umhüllenden Strukturen, haben Astrozyten die Möglichkeit, auf synaptische Aktivität zu reagieren. In früheren Arbeiten an akuten Hirnschnittpräparationen konnte gezeigt werden, daß Astrozyten mit Calciumsignalen auf induzierte neuronale Aktivität reagieren (Abb. 21). Nach einer hochfrequenten Stimulation der Schaffer-kollateralen im Hippocampus zeigten Astrozyten in der CA1-Region ein Calciumsignal (Porter and McCarthy, 1996), welches durch Blocker für metabotrope Glutamatrezeptoren inhibiert werden konnte. Eine stärkere Transmitterausschüttung in diesem Versuch führte zu einer Aktivierung von metabotropen und ionotropen Glutamatrezeptoren. Es ist folglich auch vorstellbar, daß NMDA-Rezeptoren aktiviert werden.

Eine Stimulation von Schaffer-kollateralen kann zu einer Aktivierung von Glutamattransportern (Araque et al., 2002) und auch zu einer Calciumerhöhung in Astrozyten im Stratum Oriens führen (Abb. 21). Dieses Calciumsignal ist ebenfalls durch Glutamat vermittelt. In dieser Arbeit wurde jedoch kein Einfluß von NMDA-Rezeptorblockern auf das gemessene Calciumsignal beschrieben. Mittels

Calciumimaging wurden Signale in den Somata der Zellen gemessen (Araque et al., 2002). In den Experimenten der vorliegenden Arbeit waren im Soma keine Signale zu detektieren. Es ist also möglich, daß neben einer globalen Aktivierung der Astrozyten über die Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren zusätzlich ein Calciumsignal in den feinen Ausläufern über die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren induziert wird, und diese Signale von der gesamten Zelle integriert werden.

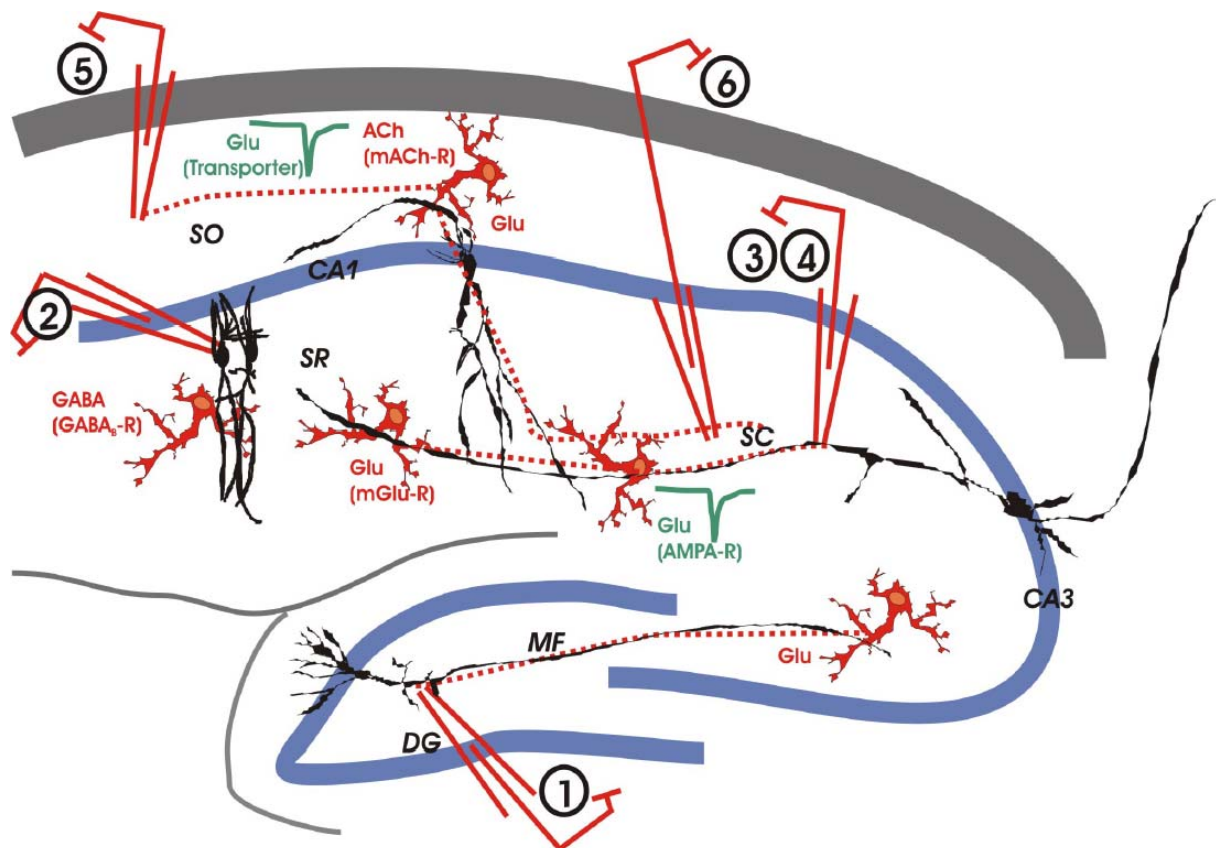


Abbildung 21

Schematische Darstellung glialer Aktivität nach Stimulierung neuronaler Aktivität im Hippocampus. Stimulationselektroden, die jeweils stimulierten neuronalen Verschaltung und reagierenden Astrozyten sind in roter Farbe dargestellt. Neurotransmitter, die zu einem Anstieg der astrozytären Calciumkonzentration führen sind ebenfalls in rot dargestellt. Neurotransmitter, die einen Membranstrom in Astrozyten induzieren sind in grün dargestellt.

Die folgenden Originalarbeiten, aus denen die Abbildung zusammengestellt wurde, sind als Nummern in der Abbildung vermerkt:

1. Dani JW, Chernjavsky A, Smith SJ (1992) Neuronal activity triggers calcium waves in hippocampal astrocyte networks. *Neuron* 8: 429-440.
2. Kang J, Jiang L, Goldman SA, Nedergaard M (1998) Astrocyte-mediated potentiation of inhibitory synaptic transmission. *Nat. Neurosci.* 1: 683-692.
3. Porter JT, McCarthy KD (1996) Hippocampal astrocytes *in situ* respond to glutamate released from synaptic terminals. *J. Neurosci.* 16: 5073-5081.
4. Bergles DE, Roberts JD, Somogyi P, Jahr CE (2000) Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature* 405: 187-191.
5. Araque A, Martin ED, Perea G, Arellano JI, Buno W (2002) Synaptically released acetylcholine evokes Ca²⁺ elevations in astrocytes in hippocampal slices. *J. Neurosci.* 22: 2443-2450.
6. Araque A, Perea G (2003) Astrocytic calcium signal modulation by simultaneous activity of different synaptic inputs. Program No. 378.2. Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, online.

4.3 Astrozyten können untereinander über Calciumsignale

kommunizieren

4.3.1 Calciumsignale sind eine Form astrozytärer Kommunikation

Durch neuronale Aktivität aktivierte Astrozyten können, möglicherweise nach NMDA-Rezeptoraktivierung, ein lokales Calciumsignal generieren (Dani et al., 1992). Eine Kommunikation dieses Calciumsignales könnte den Astrozyten die Möglichkeit geben, Netzwerke von Neuronen zu beeinflussen oder lokale Aktivität an weiter entfernte Stellen innerhalb des astrozytären Netzwerkes weiterzuleiten.

Gliazellen sind nicht in der Lage Aktionspotentiale zu generieren und können somit nicht über die Propagation von elektrischer Aktivität kommunizieren. Eine Kommunikation zwischen Astrozyten ist jedoch durch eine Propagation von Calciumsignalen möglich (Cornell-Bell et al., 1990). Diese Art der Informationsweiterleitung konnte in Astrozytenkulturen und der akuten Retinapräparation (Newman and Zahs, 1997, Newman, 2001) nachgewiesen

werden. Drei Mechanismen zur interastrozytären Calciumsignalweiterleitung konnten gezeigt werden:

1. Eine Propagation des Signals durch die Diffusion von Botenstoffen durch gap junctions (Giaume and Venance, 1998, Giaume and Venance, 1998).
2. Die Freisetzung von ATP und Aktivierung von purinergen Rezeptoren (Fam et al., 2000, Cotrina et al., 2000, Cotrina et al., 1998).
3. NO-vermittelte Kommunikation (Willmott et al., 2000a, Willmott et al., 2000b).

4.3.2 Calciumwellen können im akuten Hirngewebe propagieren

Die Experimente im Rahmen dieser Arbeit haben zum ersten Mal gezeigt, daß Calciumwellen auch im akuten Gehirngewebe vorkommen und daß sie sich über mehrere hundert Mikrometer ausbreiten können. Die gliale Calciumwelle könnte verschiedene Funktionen haben: Innerhalb des Astrozytennetzwerkes ist eine Kommunikation von neuronaler Aktivität zum Blutgefäß hin möglich, was eine erhöhte Aufnahme von Metaboliten aus dem Blut bei erhöhter neuronaler Aktivität nach sich ziehen könnte (Zonta et al., 2003, Kasischke et al., 2004, Simard et al., 2003). Möglich ist auch eine Rückwirkung auf das neuronale Netzwerk und eine Beeinflussung synaptischer Prozesse (Newman and Zahs, 1998).

4.3.3 Die Calciumwelle im Corpus Callosum propagiert über die Freisetzung von ATP

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, daß, wie auch in der Retina, die Ausbreitung der glialen Calciumwelle im Corpus Callosum durch die Freisetzung von ATP und anschließender Aktivierung von purinergen Rezeptoren gewährleistet wird. Im Gegensatz zu der Ausbreitung in Kultur spielt die Kommunikation über gap junctions keine Rolle bei der Ausbreitung des Signals im Corpus Callosum (Abb. 22). Am wahrscheinlichsten ist demnach eine propagierende ATP-Freisetzung aus Astrozyten: ATP wird von einer Zelle freigesetzt, bindet an Purinorezeptoren einer Nachbarzelle und löst dort eine intrazelluläre Calciumerhöhung aus, sowie eine Freisetzung von ATP (Anderson et al., 2004), (Abb. 22).

Eine Diffusion von ATP aus den initial stimulierten Zellen in den gesamten Beobachtungsbereich hinein ist auszuschließen, da die Menge an ATP, die aus den wenigen direkt stimulierten Zellen frei wird, nicht ausreicht, eine deutliche Erhöhung der Calciumkonzentration in Zellen, die über 250 µm weit entfernt sind, zu induzieren. Die Amplitude des in den Mikrogliazellen induzierten Signals deutet auf eine lokale Konzentration von etwa 100 µM ATP hin, da eine Antwort in dieser Größe auch mit einer Applikation von ATP in dieser Konzentration ausgelöst werden kann (Boucsein et al., 2003). Eine Zerstörung der Zellen durch den initialen Stimulus ist auch nicht zu vermuten, da das Signal repetitiv durch Stimulation an derselben Stelle ausgelöst werden kann. Trotzdem bleibt die Signalkaskade, die zur initialen Stimulation der Zellen und ersten ATP-Freisetzung nach Stimulation führt, unklar. Eine Unabhängigkeit der ATP-Freisetzung von einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration wurde beschrieben (Wang et al., 2000), jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter überprüft.

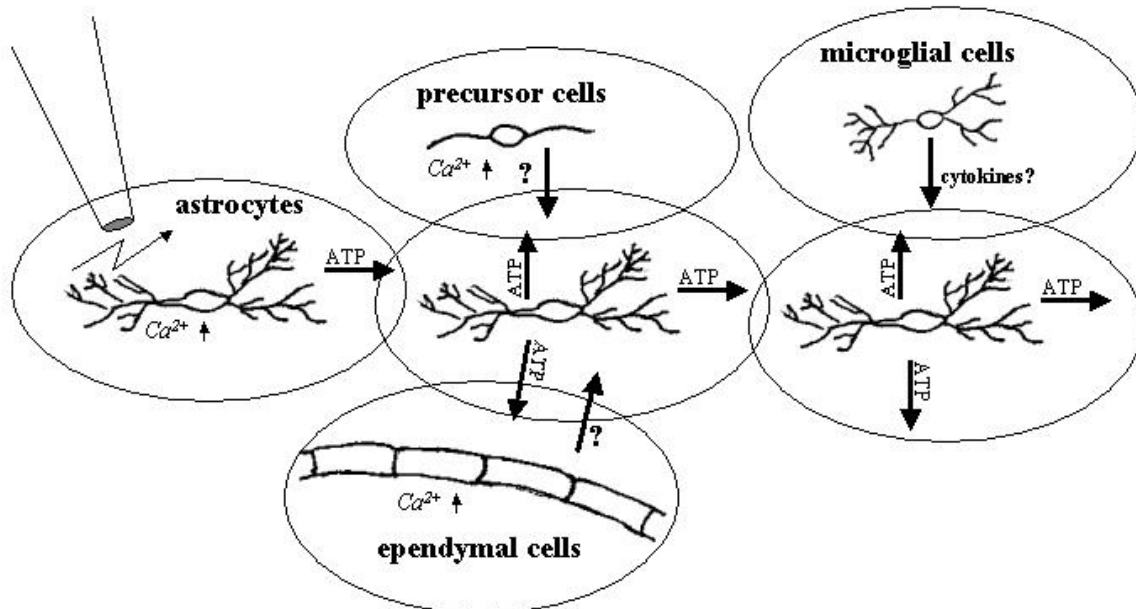


Abbildung 22

Schematische Darstellung der Propagation von Calciumwellen im Hirngewebe. Die initiale Stimulation eines Astrozyten (links) führt zu einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration in mehreren Astrozyten, von denen einer hier schematisch dargestellt ist. Das Calciumsignal breitet sich wellenartig auf jeweils benachbarte Astrozyten aus. Dabei wird ATP freigesetzt, welches die purinergen Rezeptoren auf benachbarten Astrozyten stimuliert, aber auch auf andere Gliazelltypen, und Ependymzellen zu Reaktionen führen kann.

4.4.4 Astrozytäre Calciumwellen und neuronale Aktivität

Die in dieser Arbeit beschriebenen Calciumwellen wurden zwar ausschließlich in Gliazellen beobachtet, aber es liegt nahe anzunehmen, daß die Ausschüttung von ATP in den Extrazellulärraum einen Einfluß auf die Aktivität aller Zellen hat, die purinerge Rezeptoren exprimieren. Die Reaktionen von Neuronen auf gliale Calciumwellen wurden bisher nur in Kulturmodellen untersucht. Es konnte gezeigt

werden, daß Neurone, die auf einer Zellschicht von Astrozyten wachsen, bei einer vorbeilaufenden Calciumwelle aktiviert werden (Nedergaard, 1994). Umgekehrt konnte nachgewiesen werden, daß gliale Calciumwellen häufig an Kontaktstellen zwischen Neuronen und Astrozyten in Kulturmodellen entstehen (Charles, 1994).

4.4.5 Calciumwellen als Signale in pathologischen Situationen?

Die Natur des Signals, das eine Verletzung im ZNS an weiter entfernte Zellpopulationen, z.B. Astrozyten oder auch Mikroglia signalisiert, ist nicht bekannt. Eine Calciumwelle und die damit verbundene ATP-Freisetzung könnte eine Verletzung durch die Aktivierung von Purinorezeptoren auf Mikroglia in unverletzten Hirnarealen signalisieren. Zum Beispiel wird in Reaktion auf eine fokale ischämische Läsion eine weitreichende Aktivierung von Mikroglia auch in Gewebe, das nicht direkt geschädigt wurde, beobachtet (Lehrmann et al., 1997). Auch nach einer Spreading Depression, einer sich wellenförmig, mit einer Geschwindigkeit von 2-3 mm/min ausbreitenden Depolarisation, wird eine Mikrogliaaktivierung beobachtet (Gehrmann et al., 1993). Zudem erscheint eine Aktivierung der Mikroglia durch Purinorezeptoren wahrscheinlich, weil diese auf Mikrogliazellen stark exprimiert sind (Norenberg et al., 1997; Walz et al., 1993). Eine Stimulation purinergere Rezeptoren in kultivierter Mikroglia führt zur Freisetzung und Modulierung derselben von Zytokinen (TNF- α , IL-1 β) (Hide et al., 2000; Ferrari et al., 1997b; Ferrari et al., 1997a). Diese Zytokine könnten wiederum auf die Freisetzung von ATP aus Astrozyten zurückwirken (Verderio and Matteoli, 2001), und somit die Wellenausbreitung modulieren (John et al., 1999).

Generell exprimieren alle Arten von Gliazellen, nicht nur die Astrozyten (Walz et al., 1994) und Mikroglia (Walz et al., 1993), sondern auch Oligodendrozyten und ihre

Vorläuferzellen (Kirischuk et al., 1995) verschiedene Typen von Purinorezeptoren. Es kann also angenommen werden, daß diese Rezeptorfamilie das Rückgrat eines gemeinsamen glialen Kommunikationssystems bildet.

4.4.6 Ausblick: Die Rolle von Gliazellen bei synaptischer Transmission

Zwei Ebenen für den Einfluß von Gliazellen, insbesondere von Astrozyten auf Synapsen und ihre Funktion, sind vorstellbar und bereits teilweise gezeigt:

1. die eher kurzfristige Modulierung von synaptischer Transmission durch die (zusätzliche) Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt, und
2. die längerfristige Modulierung durch eine morphologische Veränderung der synaptischen Strukturen, oder auch durch eine dauerhafte Aktivierung der Astrozyten an Synapsen und eine damit einhergehende Veränderung der physiologischen Eigenschaften der Astrozyten.

Die Tatsache, daß die glialen Signale nicht immer gleichartig sind, läßt vermuten, daß auch auf dieser Ebene eine Art Plastizität möglich ist, die zuvor nur für neuronale Mechanismen diskutiert wurde. Durch die morphologische Integration des glialen in das neuronale Netzwerk, könnten Gliazellen wiederum den Informationsaustausch zwischen Neuronen modulieren. Dies kann, zum einen durch direkte Aktivierung an synaptischen Strukturen, und zum anderen durch Signale wie Calciumwellen innerhalb des glialen Netzwerks umgesetzt werden.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit und weiteren Arbeiten zur Neuron-Glia-Interaktion mehren sich die Hinweise, daß eine neue, integrierte Sichtweise der synaptischen Funktionen, welche die Interaktionen zwischen verschiedenen Zellpopulationen einbezieht, zu einem besseren Verständnis von Neurotransmission unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen im zentralen Nervensystem führen kann.