

## 5 Zusammenfassung

Im Gehirn von Säugetieren bilden Gliazellen die größte Zellpopulation. Die Nervenzellen, die Informationen schnell durch elektrische Aktivität und Transmitterfreisetzung weiterleiten, sind für eine funktionierende Signalweiterleitung auf die Funktionen von Gliazellen angewiesen. Die Astrozyten, welche die größte Untergruppe der Gliazellen bilden, sind in engem morphologischen Kontakt mit Synapsen sowie auch mit Blutgefäßen und sind für den Nährstofftransport aus dem Blut zu den Neuronen zuständig. Die Integration der Astrozyten in die Signalweiterleitung zwischen Neuronen und die interastrozytäre Kommunikation sind bisher wenig erforscht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob Astrozyten im intakten Hirngewebe der Maus NMDA-Rezeptoren exprimieren und somit in der Lage sind, nach Ausschüttung von Glutamat aus Neuronen, Calciumsignale zu generieren. Desweiteren wurde die Kommunikation zwischen Astrozyten untereinander in Form von Calciumwellen im akuten Hirngewebe charakterisiert.

Es konnte gezeigt werden, daß Astrozyten funktionelle NMDA-Rezeptoren exprimieren und nach Rezeptoraktivierung mit einem Calciumsignal reagieren. Im Gegensatz zu Neuronen ist der astrozytäre NMDA-Rezeptor bei physiologischen  $Mg^{2+}$ -Konzentrationen als Ionenpore aktivierbar, womit keine vorherige Depolarisation der Membran für einen Calciumeinstrom nötig ist. Den Astrozyten ist somit die Möglichkeit gegeben, auf die Ausschüttung von Glutamat zu reagieren.

Desweiteren konnte gezeigt werden, daß Astrozyten im Maushirn innerhalb der weißen Substanz in Form von Calciumwellen miteinander kommunizieren. Es sind jedoch auch andere Gliazelltypen an dieser Kommunikationsform beteiligt, wie Vorläuferzellen und Mikrogliazellen. Die Welle wird durch eine Freisetzung von ATP

in den Extrazellulärraum getragen, wodurch alle Zellen des Hirngewebes – auch Neurone – durch diese astrozytäre Aktivität beeinflusst werden können.

Es konnte somit im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, daß Astrozyten die Voraussetzung haben, zum einen auf neuronale Aktivität zu reagieren und über ein eigenes System zu kommunizieren, was ihnen die Möglichkeit gibt, plastisch auf physiologische wie auch pathologische Vorgänge im Gehirn einzuwirken.

### **Summary**

In the mammalian brain, the major cell population is not comprised of neurons, but of glia cells. Functional signal transmission in between neurons is only possible in a functioning glial network. Astrocytes, the largest subgroup of glia cells, are in intimate morphological contact with neurons, especially at synapses. In addition, they are responsible for the glucose uptake from the blood and supply neurons with other nutrients and metabolic substances. The integration of astrocytes into neuronal signal transmission and the inter-astrocytic communication have not been investigated in great detail yet. Here, I investigated if astrocytes in brain tissue express NMDA type glutamate receptors. Thereby, they would be able to respond with a calcium signal to extracellular accumulation of glutamate. Furthermore, communication in between astrocytes via propagation of calcium waves in intact brain tissue was characterized.

I could show that astrocytes express functional NMDA receptors and activation of those receptors leads to a rise in intracellular calcium levels in those cells. In contrast to the neuronal NMDA receptor, the astrocytic receptor can open at physiological  $Mg^{2+}$  concentrations. Thus, no prior depolarisation is needed for the receptor to open. Astrocytes thereby have the ability to respond to extracellular glutamate immediately.

Secondly, I could show that astrocytes in white matter within the mouse brain communicate via propagation of calcium waves. The wave is propagating via release of ATP into the extracellular space. Thus, all cells expressing purinergic receptors within the brain parenchyma – also neurons – can be influenced functionally by this astrocytic activity.

Taken together, I could show that astrocytes are able to respond to neuronal activity, and that they are able to communicate via their own communication system. This allows them to react to physiological and pathophysiological situations in the brain.