



Christian Henneberger<sup>1,2</sup> · Gabor C. Petzold<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Zelluläre Neurowissenschaften, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

<sup>2</sup> UCL Institute of Neurology, London, England

<sup>3</sup> Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland

# Vielfalt lokaler Interaktionen zwischen Astrozyten und Neuronen

## Einleitung

Die synaptische Übertragung ist eines der wichtigsten Mittel des Informationsaustauschs im Nervensystem und ihre Plastizität gilt als der Mechanismus, der Lernen ermöglicht. Beide Vorgänge sind hauptsächlich neuronaler Natur. Sie laufen jedoch in einer Umgebung ab, welche auch die extrazelluläre Matrix und nicht-neuronale Zellen wie Gliazellen beinhaltet. Astrozyten, eine Untergruppe von Gliazellen mit sternförmigem Aussehen, sind seit ca. 20 Jahren Gegenstand besonders intensiver Untersuchungen. Ein interessantes Merkmal von Astrozyten ist, dass unter normalen Bedingungen ihre verzweigten Fortsätze ein deutlich begrenztes Territorium mit geringer Überlappung mit ihren Nachbarzellen ausfüllen, ganz im Gegensatz zu Neuronen. Innerhalb dieser Domänen sind Neuronen und deren Synapsen in weitverzweigten Astrozytenfortsätze eingebettet (Abb. 1, [4]). Im Hippocampus der Ratte ist ein individueller Astrozyt zum Beispiel in der Lage, ca. 100.000 Synapsen von vielen verschiedenen neuronalen Verbindungen abzudecken (Bushong et al. 2002). Da Astrozyten die Fähigkeit besitzen, synaptische Aktivität nicht nur zu erkennen sondern auch zu regulieren, stellen sie einen einflussreichen Modulator großer Synapsenpopulationen dar. Aus diesem Grund erregen Astrozyten mit ihrer potenziell zentralen Rolle innerhalb neuronaler Netzwerke großes Interesse, sorgten gleichzeitig aber auch für intensive Diskussionen.

Der schnelle reziproke Signalaustausch zwischen Astrozyten und Neuronen wurde erstmals in den 90er Jahren beschrie-

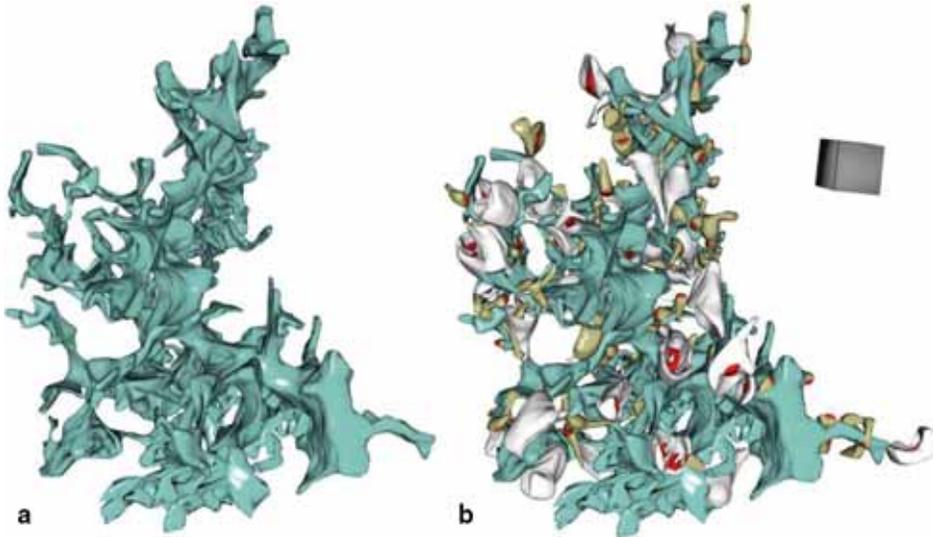
ben. Unter den vielen wichtigen Befunden ist insbesondere die Beobachtung von astrozytären  $\text{Ca}^{2+}$ -Antworten, welche durch den Neurotransmitter Glutamat in kultivierten Astrozyten als auch *in situ* hervorgerufen wurden, hervorzuheben (Cornell-Bell et al. 1990; Porter und McCarthy 1996). Zeitgleich konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg der zytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration beispielsweise die Ausschüttung von Glutamat aus Astrozyten auslöst und so Neurone erregt (Papura et al. 1994). Diese und andere Beobachtungen stellten die klassische Annahme, dass die elektrisch passiven Astrozyten nur unterstützende Funktionen haben (z.B. Ionenhomöostase, Unterstützung des Stoffwechsels, Wiederaufnahme von Neurotransmittern), in Frage und führten zum Konzept der *tripartite synapse* (Araque et al. 1999). Inzwischen ist eine erhebliche Anzahl von Signalkaskaden bekannt, welche die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen prinzipiell ermöglichen. Gemeinsam ist vielen, dass sie durch neuronale Aktivität aktiviert werden und im Wesentlichen in eine zytosolische  $\text{Ca}^{2+}$ -Erhöhung im Astrozyten münden. Gleichzeitig kann ein solches  $\text{Ca}^{2+}$ -Signal im Astrozyten eine Anzahl sehr verschiedener, reziproker Effekte auf die Funktion einzelner Neuronen und ganzer Netzwerke haben (zur Übersicht [5]) und darin enthaltenen Literaturangaben). Es ist daher für das Verständnis der funktionellen Bedeutung der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen von großem Interesse, insbesondere die Eigenschaften und Mechanismen astrozytärer  $\text{Ca}^{2+}$ -Signale zu verstehen, obgleich Astrozyten auch über alternati-

ve Mechanismen zur Erkennung neuronaler Aktivität und Rückkopplung verfügen (Kirischuk et al. 2012; [5]).

## Astrozytäre $\text{Ca}^{2+}$ -Signale in der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen

Metabotrope Rezeptoren sind häufig das Bindeglied zwischen neuronaler Aktivität und  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalen in Astrozyten. Metabotrope Glutamatrezeptoren der Gruppe I vermitteln beispielsweise im heranreifenden Hippocampus somatische, speicherabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Transienten nach Stimulation der Schaffer-Kollateralen (Porter und McCarthy 1996). Ähnliche Signalwege existieren für andere präsynaptisch ausgeschüttete Neurotransmitter wie Acetylcholin (Navarrete et al. 2012), während mehrere Mechanismen für die  $\text{Ca}^{2+}$ -Antwort von Astrozyten auf den hemmenden Neurotransmitter GABA in Betracht kommen (Meier et al. 2008). Diese Beispiele verdeutlichen, dass Astrozyten ungeachtet des Neurotransmitters und dessen erregender oder hemmender Wirkung auf Neurone mit  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalen zu antworten scheinen. Das wirft die Frage auf, ob und wie Astrozyten die Aktivität der vielen verschiedenen von Ihnen abgedeckten präsynaptischen Endigungen unterscheiden können. Darüber hinaus entstehen  $\text{Ca}^{2+}$ -Transienten in Astrozyten auch als Antwort auf postsynaptische neuronale Depolarisation. So aktiviert die Ausschüttung von Endocannabinoid-

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.



**Abb. 1** ▲ Synapsen eingebettet in Astrozytenfortsätze. Die Rekonstruktion eines kleinen Astrozytenfragments aus elektronenmikroskopischen Serienschritten enthüllt die komplexe dreidimensionale Astrozytenstruktur mit ihren verzweigten blattartigen Fortsätzen (**a**, *türkis*, Hippocampus der Ratte). Postsynaptische *spines* (**b**, *weiß* und *gelbgrün*) mit ihrer postsynaptischen Dichte (*rot*) sind in ein Geflecht aus feinen, astrozytären Fortsätzen eingebettet. Diese letzten Ausläufer, welche die synaptischen Kontakte ummanteln, haben oft nur einen Durchmesser von 100–200 nm (Skala 1  $\mu\text{m}^3$ , Abbildung modifiziert nach [4]). Ein einzelner hippocampaler Astrozyt deckt so bis zu 100.000 Synapsen ab

den nach Depolarisation von hippocampalen CA1-Pyramidenzellen speicherabhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Signale in Astrozyten (Navarrete und Araque 2008). Diese Reduktion verschiedener neuronaler Aktivität auf eine  $\text{Ca}^{2+}$ -Transiente impliziert, dass neuronale Netzwerkaktivität unterschiedlichster Herkunft und Stärke in gleichartige  $\text{Ca}^{2+}$ -Signale in Astrozyten übersetzt werden könnte.

Dieser Konvergenz auf scheinbar sehr ähnliche  $\text{Ca}^{2+}$ -Signale steht eine deutliche Divergenz möglicher Effekte von  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstiegen in Astrozyten auf die synaptische Übertragung gegenüber (Abb. 2). Ein neuronaler Vorgang, in den Astrozyten eingreifen, ist die axonale Weiterleitung von Aktionspotenzialen. Diese werden beispielsweise in Axonen von CA3-Pyramidenzellen breiter und die Ausschüttung von Neurotransmitter an den entsprechenden Synapsen wird erhöht, wenn die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in benachbarten Astrozyten durch  $\text{Ca}^{2+}$  *unclamping* erhöht wird (Sasaki et al. 2012). Die Neurotransmitterausschüttung an diesen Synapsen kann auch direkt durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalwege in umgebenden Astrozyten kontrolliert werden. Ein Anstieg der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in Astrozyten kann vorübergehend und auch dauerhaft die Frei-

setzungswahrscheinlichkeit von CA3-CA1-Verbindungen potenzieren (Perea und Araque 2007; Navarrete und Araque 2010) oder über die Aktivierung von Adenosinrezeptoren erhöhen (Panatier et al. 2011). Andererseits werden auch für die zeitweilige Abnahme der Freisetzungswahrscheinlichkeit nach hochfrequenter Stimulation derselben Synapsen intakte  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalwege in Astrozyten benötigt (Andersson und Hanse 2010). Ebenso ist die Spontanaktivität dieser Synapsen verringert, wenn die Kaliumaufnahme von Astrozyten durch einen  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstieg in diesen Zellen erhöht wird (Wang et al. 2012). Darüber hinaus können postsynaptische N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDR) durch eine  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Glutamatausschüttung von Astrozyten aktiviert (Navarrete und Araque 2008) und durch von Astrozyten bereitgestellte NMDAR-Koagonisten unterstützt werden [3]. Aufgrund dieser diversen Mechanismen ist es schwer, den Nettoeffekt eines  $\text{Ca}^{2+}$ -Signals in Astrozyten auf die erregende synaptische Übertragung abzuschätzen (Abb. 2, obere Hälfte). Die GABAerge Hemmung kann ebenfalls von Astrozyten beeinflusst werden (zur Übersicht Losi et al. 2014). Als Beispiel sei die prä- und postsynaptische Verstärkung der

GABAergen Übertragung nach Auslösung einer  $\text{Ca}^{2+}$ -Erhöhung in Astrozyten genannt (Kang et al. 1998, Abb. 2, untere Hälfte). Dies zeigt exemplarisch, dass eine Erhöhung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in Astrozyten die Funktion synaptischer Verbindungen auf sehr verschiedene und möglicherweise gegenläufige Weise beeinflussen kann, selbst wenn nur ein Zelltyp wie die CA1-Pyramidenzellen und ihre Synapsen betrachtet werden. Die entwicklungsabhängige Expression von Glutamatrezeptoren in Astrozyten (Sun et al. 2013) und Veränderungen von  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalen in Krankheitsmodellen [2] sind nur zwei weitere Beispiele für die Komplexität der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen, die auch verdeutlichen, dass experimentelle Bedingungen eine genaue Betrachtung erfordern.

### Synaptische Spezifität

Angesichts dieser verblüffenden Heterogenität der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen innerhalb einer Hirnregion und selbst innerhalb einer Untergruppe von Neuronen, den CA1-Pyramidenzellen, stellt sich die Frage nach ihrer physiologischen Funktion. Sind individuelle Signalwege räumlich voneinan-

der getrennt? Werden sie an individuellen Synapsen und in ganzen Synapsenpopulationen simultan rekrutiert? Ein globales  $\text{Ca}^{2+}$ -Signal beispielsweise, welches den gesamten Astrozyten erfasst und möglicherweise benachbarte Astrozyten über *gap junctions* erreicht, wird wahrscheinlich eine Vielzahl von verschiedenen Synapsen modulieren und so vermutlich eher eine homöostatische Funktion haben. Im Gegensatz dazu könnte eine räumlich begrenzte  $\text{Ca}^{2+}$ -Transiente zur Feinabstimmung der Informationsweiterleitung an einzelnen Synapsen beitragen oder deren Plastizität steuern. In der Tat ist bereits seit einiger Zeit bekannt, dass Fortsätze von Astrozyten *in situ* lokale und voneinander unabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Transienten erzeugen können (Nett et al. 2002). Jüngere Fortschritte in der Detektion von  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalen und die Entwicklung genetisch kodierter  $\text{Ca}^{2+}$ -Indikatoren erlaubten es, in einem bemerkenswerten Umfang kleine und räumlich begrenzte  $\text{Ca}^{2+}$ -Transienten in Astrozyten *in situ* und *in vivo* nachzuweisen (Di Castro et al. 2011; Kanemaru et al. 2014; Srinivasan et al. 2015). Die überwiegende Mehrheit dieser  $\text{Ca}^{2+}$ -Transienten sind stark lokalisierte Ereignisse, oft mit einer Ausdehnung von wenigen Mikrometern, wohingegen nur ein Bruchteil der Ereignisse größere Bereiche des Astrozyten oder dessen Zellkörper erfassen. Interessanterweise sind diese lokalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Transienten durch synaptische Stimulation auslösbar bzw. von synaptischer Aktivität abhängig (Di Castro et al. 2011; Panatier et al. 2011). Das bedeutet, dass Astrozyten im Prinzip synaptische Aktivität in lokale  $\text{Ca}^{2+}$ -Signale übersetzen können, welche die Funktion einzelner oder weniger Synapsen spezifisch modulieren könnten. Dies überzeugend zu demonstrieren, stellt aus mehreren Gründen eine Herausforderung dar. Methoden zur zeitgleichen Manipulation und Überwachung von Synapsen und Astrozyt im Mikrometerbereich sind nötig. Darüber hinaus ist es unklar, ob alle Astrozyten und/oder alle Fortsätze eines einzelnen Astrozyten mit derselben molekularen Maschinerie für das Erkennen synaptischer Aktivität und derer Modulation ausgestattet sind. Somit stellt sich die Frage, welcher Astrozyt bzw. welcher Fortsatz eines individuellen Astrozyten für eine bestimmte

Fragestellung untersucht werden müsste. Obwohl Unterschiede zwischen Hirnregionen in der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen beschrieben sind (Matyash und Kettenmann 2010), ist es weitgehend offen, ob individuelle Astrozyten in einer Region wie dem CA1 *stratum radiatum* eine homogene Population darstellen oder eine Heterogenität ähnlich der von Interneuronen zeigen (Klausberger und Somogyi 2008). Die Positionsabhängigkeit der Morphologie und der Anisotropie der astrozytären Kopplung über *gap junctions* innerhalb des CA1 *stratum radiatum* könnte auf eine solche lokale Heterogenität hinweisen [1]. Auch können Astrozyten potenziell den NMDAR-Koagonisten D-Serin individuell bereitstellen, ohne als ein *gap junction*-gekoppeltes funktionelles Syncytium zu agieren [3]. Es bleibt dennoch offen, mit welcher räumlichen Auflösung D-Serin bereitgestellt wird und ob eine Variabilität der Astrozytenmorphologie für die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen funktionell relevant ist.

Signifikante Heterogenität könnte auch auf der Ebene einzelner Astrozyten anzutreffen sein. Es ist denkbar, dass nur bestimmte Kompartimente eines Astrozyten in der Lage sind, hemmende oder erregende Synapsen zu modulieren oder auf die Aktivität von Synapsen reagieren zu können. Solche subzellulären Spezialisierungen in Astrozyten aufzudecken, ist mangels einer eindeutigen, definierten Zellpolarität erschwert. In Neuronen liefert bereits die Lokalisation eines Proteins einen wichtigen Hinweis auf dessen zelluläre Funktion. Die An- oder Abwesenheit bestimmter Signalkaskaden in synaptischen *spines*, im dendritischen Schaft, Soma, Axon oder synaptischen Boutons hilft bei der Interpretation experimenteller Befunde und kann relevante physiologische Prozesse eingrenzen. Solche strukturellen Merkmale mit fest etablierten Funktionen sind mit Ausnahme der astrozytären Endfüße für Astrozyten weitgehend unbekannt. Endfüße sind die Fortsätze des Astrozyten, die mit den Blutgefäßen Kontakt aufnehmen, sie umhüllen und eine Rolle bei der neurovaskulären Kopplung spielen können (Petzold und Murthy 2011). Interessanterweise stellen die Endfüße des Astrozyten Kompartimente mit langsamerer

Neuroforum 2015 · 21:112–116  
DOI 10.1007/s12269-015-0016-2  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Henneberger · G.C. Petzold

## Vielzahl lokaler Interaktionen zwischen Astrozyten und Neuronen

### Zusammenfassung

Der schnelle Signalaustausch zwischen Neuronen und Astrozyten auf synaptischer Ebene wird gegenwärtig intensiv untersucht. Astrozyten reagieren auf sehr verschiedene Formen neuronaler Aktivität mit zytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalen. Gleichzeitig kommt es nach Zunahme der astrozytären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration zu einer ganzen Reihe von Veränderungen sowohl der erregenden als auch der hemmenden synaptischen Übertragung. Wir geben hier einen kurzen Überblick über die Heterogenität der  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängigen Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen im Hippocampus und diskutieren, welche Mechanismen in Anbetracht dieser Vielfalt einen spezifischen Informationsaustausch zwischen Astrozyten und Neuronen auf der Ebene einzelner Synapsen gewährleisten können.

### Schlüsselwörter

Astrozyten · Heterogenität ·  $\text{Ca}^{2+}$ -Signale · Synaptische Übertragung

## Diversity of synaptic astrocyte-neuron signalling

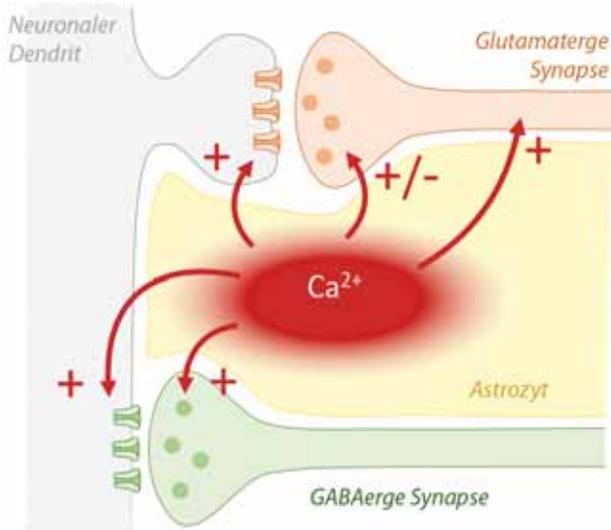
### Abstract

Fast signal exchange between neurons and astrocytes at the synaptic level has attracted considerable attention. Astrocytes often respond with  $\text{Ca}^{2+}$  transients to widely different neuronal synaptic activity. At the same time, astrocyte  $\text{Ca}^{2+}$  elevations trigger profound and diverse changes of both excitatory and inhibitory synaptic transmission. Here, we briefly review examples of the heterogeneity of  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent astrocyte-neuron communication in the rodent hippocampus and discuss mechanisms that could maintain specificity of synaptic astrocyte-neuron signalling in the face of its diversity.

### Keywords

Astrocytes · Heterogeneity ·  $\text{Ca}^{2+}$  signalling · Synaptic transmission

Diffusion im Vergleich zum Rest der Zelle dar und begrenzen dadurch die Ausbreitung diffundibler Signale (Nuriya und Yasui 2013). Auch sind es Bereiche, die mit  $\text{Ca}^{2+}$ -permeablen TRPV4-Kanälen ausge-



**Abb. 2** ▲  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Signalwege in Astrozyten – ein Signal mit zu vielen Zielen? Ein zytosolischer  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstieg in Astrozyten ist ein universeller Vermittler der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen. Eine überwältigende Menge experimenteller Daten deutet auf eine erhebliche Vielfalt der von  $\text{Ca}^{2+}$  angestoßenen Signalwege hin. So kann zum Beispiel die glutamaterge, erregende, synaptische Übertragung (orange, obere Hälfte) auf hippocampale CA1-Pyramidenzellen präsynaptisch auf der Ebene der axonalen Aktionspotenzialweiterleitung und der Neurotransmitterausschüttung sowie durch eine direkte Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren moduliert werden. Zeitgleich kann es zu graduellen Veränderungen der GABAergen synaptischen Übertragung in Abhängigkeit von astrozytären  $\text{Ca}^{2+}$ -Transienten kommen (grün, untere Hälfte). Der Nettoeffekt auf synaptischer oder zellulärer Ebene hängt daher von den an einer individuellen Synapsen vorhandenen Mechanismen, von der räumlichen Ausdehnung und Ausbreitung des astrozytären  $\text{Ca}^{2+}$ -Signals sowie vom Aktionsradius der vom Astrozytenfortsatz freigesetzten Signalmoleküle ab

stattet sind (Benfenati et al. 2007), welche die speicherabhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Transienten in Endfüßen unterstützen und möglicherweise an der neurovaskulären Kopplung beteiligt sind (Dunn et al. 2013). Ob andere vergleichbare spezialisierte Kompartimente innerhalb eines individuellen Astrozyten existieren, welche spezifisch die synaptische Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen kontrollieren, bleibt nachzuweisen. Neue Studien weisen darauf hin, dass zumindest die notwendigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalkaskaden ungleichmäßig innerhalb von Astrozyten verteilt sind. Das genetische Entfernen des astrozytären IP<sub>3</sub>-Rezeptors zeigte (IP<sub>3</sub>R2), dass ein erheblicher Anteil der spontanen  $\text{Ca}^{2+}$ -Transienten und besonders solche in der Peripherie der Zelle keine IP<sub>3</sub>-abhängigen Signalwege benötigen (Kanemaru et al. 2014; Srinivasan et al. 2015). Ebenso bestimmt die Lokalisation astrozytärer  $\text{Ca}^{2+}$ -Transienten, die durch synaptische Stimu-

lation ausgelöst wurden, ihre Abhängigkeit von metabotropen Glutamatrezeptoren (Tang et al. 2015). Folglich könnte die räumliche Verteilung der unterschiedlichen astrozytären  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalwege zur synaptischen Spezifität der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen beitragen.

### Strukturelle Beziehung zwischen Synapsen und Astrozyten

Die Mehrzahl der etablierten Signalmechanismen zwischen Astrozyten und Neuronen beruht auf der Diffusion von Botenstoffen zwischen beiden Zelltypen. Folglich hängt die Effizienz der Kommunikation vom räumlichen Abstand zwischen Freisetzungsort und -ziel und somit auch vom dreidimensionalen Aufbau der Synapse und den benachbarten Astrozytenfortsätzen ab (■ Abb. 1). Physiologische Veränderungen der räumli-

chen Beziehungen zwischen Neuronen durch Astrozyten während der Laktation beeinflussen die Wiederaufnahme von Glutamat und die Versorgung mit dem NMDAR-Koagonisten D-Serin im supraoptischen Kern (Oliet et al. 2001; Panatier et al. 2006). Im Hippocampus variiert die räumliche Beziehung zwischen erregenden Synapsen und Astrozyten erheblich zwischen individuellen Synapsen (Ventura und Harris 1999; [4]). Als funktionelle Konsequenz könnte die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen ein gleiches Ausmaß an Variabilität beziehungsweise Selektivität zeigen und damit ihre synaptische Spezifität erhöhen. In dieser Hinsicht ist es besonders interessant, dass die Morphologie der Astrozyten mit ihren feinen verzweigten Fortsätzen nicht statisch, sondern dynamisch ist (Wenzel et al. 1991; Henneberger et al. 2008; Bernardinelli et al. 2014; Perez-Alvarez et al. 2014). Solche dynamischen Anpassungen der Morphologie von Astrozyten und folglich die Rekonfiguration der räumlichen Anordnung astrozytärer Fortsätze und synaptischer Kontakte sind möglicherweise ein entscheidender Faktor für die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen. Zum Beispiel könnte der Rückzug eines Fortsatzes von einem synaptischen Kontakt die synaptische Übertragung auf vielfältige Weise beeinflussen. Die Fähigkeit eines Astrozyten, die Aktivität eines bestimmten synaptischen Kontakts wahrzunehmen, könnte verringert sein, während vom Astrozyten freigesetzte Signalmoleküle eine wesentlich geringere Konzentration an der Synapse erreichen könnten. Andererseits nehmen Astrozyten den Großteil von synaptisch freigesetztem Glutamat auf (Danbolt 2001). Eine reduzierte Wiederaufnahme von ausgeschüttetem Neurotransmitter nach Rückzug von Astrozytenfortsätzen kann potenziell die synaptische Transmission z.B. durch extrasynaptische, hochaffine Glutamatrezeptoren verstärken. Bemerkenswert ist, dass die Induktion der Langzeitpotenzierung (LTP) ein besonders robuster Auslöser morphologischer Veränderungen von Astrozyten darstellt (Wenzel et al. 1991; Henneberger et al. 2008; Bernardinelli et al. 2014; Perez-Alvarez et al. 2014). Eine koordinierte morphologische Veränderung präsyn-

aptischer Boutons und postsynaptischer *spines* während LTP (Meyer et al. 2014) begleitet von einer Restrukturierung von Astrozyten könnte somit die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen an potenzierten Synapsen persistent modulieren. Tatsächlich fällt der diffusionsgewichtete Abstand zwischen der postsynaptischen Dichte und benachbarten Astrozytenfortsätzen an dünnen *spines* im Vergleich zu pilzförmigen *spines*, welche möglicherweise bereits potenziert wurden, im *Gyrus dentatus* niedriger aus [4]. Obwohl dies darauf hindeutet, dass synaptische Plastizität auf der Ebene einzelner Synapsen durch Strukturveränderungen erheblichen Einfluss auf die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen nehmen könnte, ist dies beispielsweise auch infolge der Freisetzung von TFN $\alpha$  möglich (Santello et al. 2011).

## Zusammenfassung

Astrozyten reagieren auf neuronale Aktivität mithilfe verschiedener Mechanismen, welche qualitativ ähnliche Ca<sup>2+</sup>-Transienten auszulösen scheinen. Gleichzeitig sind Ca<sup>2+</sup>-Signale in Astrozyten ein effektiver Modulator der Synapsenfunktion mit diversen und möglicherweise gegensätzlichen Nettoeffekten auf neuronale Aktivität, selbst in einer eng begrenzten Hirnregion wie dem CA1 *stratum radiatum*. In welchem Ausmaß und wie die synaptische Spezifität der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen in Anbetracht dieser Heterogenität hergestellt wird, beginnt sich erst abzuzeichnen. Festzustellen, ob regionale Heterogenität von Astrozyten oder eine subzelluläre Kompartimentierung der Signalmechanismen innerhalb einzelner Astrozyten die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen definiert, ist eine technische und konzeptionelle Herausforderung, da bereits für Neuronen etablierten Grundlagen nicht notwendigerweise übernommen werden können. Die spezifische Geometrie der *tripartite synapse* und deren dynamische Veränderungen sind weitere bedeutende Faktoren für den Signalaustausch. Eine Charakterisierung der räumlichen Eigenschaften bekannter Signalmechanismen, also, ob es sich um eine Modulation einzelner Synapsen oder

die homöostatische Kontrolle vieler Synapsen handelt, und des Kontexts der Aktivierung des Signalwegs scheint notwendig, bevor die physiologische Rolle der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen vollständig beurteilt werden kann.

## Korrespondenzadresse

### C. Henneberger

Institut für Zelluläre Neurowissenschaften  
Universität Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn  
christian.henneberger@ukb.uni-bonn.de

Christian Henneberger studierte Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin und an der Freien Universität Berlin. 2003 beendete er sein Studium und verteidigte seine Dissertation in der Neurophysiologie. Er führte seine Arbeit zur Entwicklung der synaptischen Übertragung im visuellen System als Postdoktorand am Institut für Neurophysiologie zunächst an der Charité (Berlin, AiP-Forschungsstipendium) fort. Nach dem Wechsel an das UCL Institute of Neurology (London, UK) galt sein Hauptinteresse der hippocampalen synaptischen Übertragung, deren Plastizität und Abhängigkeit von Komponenten der extrazellulären Matrix und insbesondere von Astrozyten. Der Erhalt eines UCL Excellence Awards erlaubte es ihm, diese Themen als Arbeitsgruppenleiter zunächst am UCL und später seit 2011 in Bonn zu untersuchen. Finanziert durch das NRW - Rückkehrerprogramm, DFG und HFSP konzentriert sich sein Labor ([www.henneberger-lab.com](http://www.henneberger-lab.com)) am Institut für Zelluläre Neurowissenschaften auf den Einfluss dynamischer Morphologieveränderungen von Astrozyten auf die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen auf der zellulären und synaptischen Ebene im gesunden Hirn und in Krankheitsmodellen.

Gabor C. Petzold studierte Humanmedizin in Düsseldorf, Budapest, New York und London. Er arbeitete als Postdoc und klinisch in der Abteilung für Neurologie und experimentellen Neurologie (Charité, Berlin). Er setzte seine Arbeit gefördert durch ein Marie Curie-Forschungsstipendium und die DFG als Postdoktorand in der Abteilung Molekulare und Zelluläre Biologie der Harvard University (USA) fort, bevor er als Arbeitsgruppenleiter und Oberarzt in der klinischen Neurologie nach Berlin zurückkehrte, um die Rolle von Astrozyten in der neurovaskulären Kopplung und in neurodegenerativen Erkrankungen zu untersuchen. 2011 wechselte er als Arbeitsgruppenleiter an das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn und war dort zusätzlich als Oberarzt im Universitätsklinikum Bonn tätig. 2013 erhielt er einen Ruf auf eine Professur für vaskuläre Neurologie im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen und der Universität Bonn. Sein Labor untersucht den Beitrag von Astrozyten zur Blutstromregulation, zu neurodegenerativen Erkrankungen und Durchblutungsstörungen im Hirn.

**Danksagung.** Die Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Sonderforschungsbereiches SFB 1089 (SFB1089 B03, CH), des DFG-Schwerpunktprogramms SPP1757 (HE6949/1,CH), PE1193/2-1 (GCP), vom NRW-Rückkehrerprogramm (CH), vom Human Frontiers Science Program (CH), von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung (GCP), vom Network Of Centres Of Excellence In Neurodegeneration-CoEN (GCP) und vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (GCP) unterstützt. Wir möchten uns bei Frau Dr. Anne Boehlen für die Übersetzung ins Deutsche bedanken.

## Literatur

1. Anders S, Minge D, Griemsmann S, Herde MK, Steinhäuser C, Henneberger C (2014) Spatial properties of astrocyte gap junction coupling in the rat hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369:20130600
2. Delekate A, Füchtmeier M, Schumacher T, Ulbrich C, Foddiss M, Petzold GC (2014) Metabotropic P2Y1 receptor signalling mediates astrocytic hyperactivity in vivo in an Alzheimer's disease mouse model. *Nat Commun* 5:5422
3. Henneberger C, Papouin T, Oliet SHR, Rusakov DA (2010) Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature* 463:232–236
4. Medvedev N, Popov V, Henneberger C, Kraev I, Rusakov DA, Stewart MG (2014) Glia selectively approach synapses on thin dendritic spines. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369:20140047
5. Rusakov DA, Bard L, Stewart MG, Henneberger C (2014) Diversity of astroglial functions alludes to subcellular specialisation. *Trends Neurosci* 37:228–242