

Aus dem Institut für Neurophysiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die GABAerge synaptische Transmission auf Cajal-Retzius-Zellen
des visuellen Kortex der Maus**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Knut Kirmse

aus Zwickau

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Grantyn
2. Prof. Dr. H. Kettenmann
3. Prof. Dr. med. U. T. Eysel

Datum der Promotion: 11.06.2007

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	1
2. Einleitung und Zielstellung	2
3. Material und Methoden	3
4. Ergebnisse	4
4.1. Etablierung des experimentellen Objektes	4
4.2. Spontane synaptische Eingänge von Cajal-Retzius-Zellen	5
4.3. N-Ethylmaleimid erhöht selektiv die Wahrscheinlichkeit der vesikulären GABA-Freisetzung von GABAergen Synapsen auf Cajal-Retzius-Zellen	5
4.4. Tonisch aktivierte, präsynaptisch lokalisierte GABA _B -Rezeptoren kontrollieren die Freisetzungswahrscheinlichkeit	6
4.5. GABA-Transporter-2/3 setzen GABA in den Extrazellulärraum frei	8
4.6. GABA-Transporter-1 partizipieren an der GABA-Clearance des synaptischen Spaltes	8
5. Diskussion	9
5.1. Eigenschaften exzitatorischer GABAerger Synapsen auf Cajal-Retzius-Zellen	9
5.2. Imbalance von Exzitation und Inhibition als Korrelat neuropsychiatrischer Erkrankungen	10
6. Abkürzungsverzeichnis	12
7. Literaturverzeichnis	13
8. Verzeichnis eigener Publikationen	17
9. Erklärung über den Anteil an den Publikationen	18
10. Publikationen	19
11. Lebenslauf	23
12. Danksagung	24
13. Selbständigkeitserklärung	25

1. Abstract

Bei der Entstehung des zerebralen Kortex spielen transiente Neuronenpopulationen eine entscheidende Rolle. Zu diesen zählen auch die sogenannten Cajal-Retzius-Zellen (CR-Zellen) – frühzeitig differenzierte, postmitotische Neurone, welche die kortikale Marginalzone besiedeln. CR-Zellen kommt eine herausragende Bedeutung für den geordneten Ablauf der radialen Migration neuronaler Vorläuferzellen und folglich der Laminierung des Neokortex zu. Es ist darüber hinaus spekuliert worden, dass CR-Zellen als *Schrittmacher* für das in Entwicklung befindliche neuronale Netz fungieren und damit die aktivitätsabhängige Optimierung der neuronalen Verschaltungen ermöglichen. Die funktionelle Charakterisierung der synaptischen Verbindungen zu und von diesen Zellen ist bis dato allerdings höchst unvollständig. Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit war die Beobachtung, dass die spontane synaptische Aktivität von CR-Zellen, zu der ausschließlich exzitatorische GABAerge Kontakte beitragen, außerordentlich gering ist. Wir belegen, dass dieses Phänomen die Folge einer *aktiven Inhibition der Transmitterfreisetzung* darstellt und nicht auf einer Unreife der synaptischen Strukturen beruht. In diesem Zusammenhang führen wir auch Belege für die Existenz *stummer Synapsen* an. Wir stellen darüber hinaus die Frage, ob γ -Aminobuttersäure (GABA) selbst die Stärke der exzitatorischen GABAergen Synapsen begrenzen kann, und zeigen, dass präsynaptisch lokalisierte GABA_B-Rezeptoren durch extrazelluläre GABA permanent aktiv sind, was wiederum eine *tonische Inhibition* der vesikulären GABA-Freisetzung zur Folge hat. Interessanterweise bestimmt synaptisch freigesetzte GABA den durch GABA_B-Rezeptoren vermittelten Tonus nicht maßgeblich. Vielmehr verfügen nicht-vesikuläre Mechanismen der GABA-Aufnahme und -Freisetzung – in Form sekundär-aktiver GABA-Transporter – über einen entscheidenden Einfluss auf die extrazelluläre GABA-Konzentration und mithin die GABAerge synaptische Transmission selbst.

6. Abkürzungsverzeichnis

3-MP	3-Mercaptopropionsäure
APV	DL-2-Amino-5-Phosphonovalerinsäure
CR-Zelle	Cajal-Retzius-Zelle
DNQX	6,7-Dinitroquinoxalin-2,3(1H,4H)-dion
E-I-Balance	Exzitation-Inhibition-Balance
eIPSC	<i>evoked inhibitory postsynaptic current</i>
FITC	Fluorescein-isothiocyanat
GABA	γ -Aminobuttersäure
GABA _A R	GABA _A -Rezeptor
GABA _B R	GABA _B -Rezeptor
GAD	Glutamatdecarboxylase
GAT-1	GABA-Transporter-1
GAT-2/3	GABA-Transporter-2/3
IPSC	<i>inhibitory postsynaptic current</i>
LY	<i>Lucifer Yellow</i>
mIPSC	<i>miniature inhibitory postsynaptic current</i>
N	Anzahl der Freisetzungstellen
NEM	N-Ethylmaleimid
NSF	N-Ethylmaleimid-sensitiver Faktor
P	postnataler Tag
PPQ	Paarpulsquotient
p_r	Freisetzungswahrscheinlichkeit
PSC	<i>postsynaptic current</i>
q	quantale Amplitude
RELN	Reelin(-Gen)
RRP	<i>readily releasable pool</i>
sIPSC	<i>spontaneous inhibitory postsynaptic current</i>
SNARE	<i>soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor</i>
TRITC	Tetramethylrhodamin-isothiocyanat

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

12. Danksagung

Für die freundliche Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe und die Überlassung des Themas danke ich recht herzlich Frau Prof. Dr. Rosemarie Grantyn. Stets und auf vielfältige Weise ließ Sie mir großzügige Unterstützung bei meinen wissenschaftlichen Bemühungen zuteil werden.

Auf das Dankbarste fühle ich mich Herrn Dr. Sergei Kirischuk verbunden, unter dessen Federführung die vorliegende Arbeit entstand. Sein beispielhafter wissenschaftlicher Anspruch wirkte prägend. Für das entstandene freundschaftliche Verhältnis bin ich ihm gleichermaßen dankbar.

Für viele Gespräche und wissenschaftliche Diskussionen danke ich weiterhin Herrn Dr. Christian Henneberger. Mein Dank gilt darüber hinaus Frau Kerstin Rückwardt für ihre stete Hilfsbereitschaft und technische Assistenz, Herrn Dr. Jan Akyeli für wertvolle Hilfe zu Beginn meiner Arbeit sowie Herrn PD Dr. Jochen Meier und den übrigen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für kritische Diskussionen und das angenehme Arbeitsklima.

Dank ausgesprochen sei ferner Herrn Prof. Dr. Uwe Heinemann sowie Herrn Dr. Oliver Kann, die mir einen ersten Einblick in die neurophysiologische Forschung ermöglichten.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie für ihren bedingungslosen Rückhalt und ihre fortwährende Unterstützung in allen Belangen.

Allen ungenannt Gebliebenen, die mir auf meinem Weg Hilfe leisteten, danke ich gleichermaßen herzlich.

13. Selbständigkeitserklärung

Ich, Knut Kirmse, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die GABAerge synaptische Transmission auf Cajal-Retzius-Zellen des visuellen Kortex der Maus“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 08.01.2007

Knut Kirmse