

## 2. Einleitung und Zielstellung

Die Balance von Exzitation und Inhibition (E-I-Balance) ist eine basale Eigenschaft stabiler neuronaler Netze. Im adulten Gehirn vermittelt  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) den wesentlichen Anteil der synaptischen Inhibition. In frühen Entwicklungsstadien allerdings wirkt GABA infolge des besonderen elektrochemischen Gradienten der Neurone<sup>1-6</sup> depolarisierend. Da GABAerge Synapsen vor glutamatergen funktionell werden<sup>7,8</sup>, vermittelt GABA darüber hinaus den initialen exzitatorischen Antrieb für das in Entwicklung begriffene Netzwerk. Vor diesem Hintergrund erscheint der Mechanismus der E-I-Balance noch fragiler. Störungen dieser Balance besitzen eine hohe klinische Relevanz, wie dies am eindrucksvollsten für die heterogene Gruppe der epileptischen Syndrome belegt ist<sup>9</sup>.

Cajal-Retzius-Zellen (CR-Zellen)<sup>10-12</sup> sezernieren das Glykoprotein Reelin, dem eine entscheidende Bedeutung bei der neuronalen Migration kortikaler Vorläuferzellen zukommt. Eine Deletion des Reelin-kodierenden Gens (*RELN*) stellt den pathogenetischen Hintergrund der *Reeler*-Mausmutante dar<sup>13-16</sup>, bei der die typische neokortikale Laminierung (*inside-out layering*) aufgehoben ist<sup>17-19</sup>. *RELN*-Mutationen sind auch für den Menschen nachgewiesen und mit einem lissenzephalen Fehlbildungssyndrom assoziiert<sup>20,21</sup>. Veränderungen im *RELN*-Expressionsmuster sind darüber hinaus für weitere neuropsychiatrische Erkrankungen (e. c. Schizophrenie und Autismus) demonstriert worden<sup>22</sup>. Unklarheit besteht bezüglich der Frage, ob die synaptische Aktivität der CR-Zellen über einen Einfluss auf die Reelin-Sekretion verfügt.

Ausgehend von der Beobachtung der außerordentlich niedrigen synaptischen Spontanaktivität der CR-Zellen gelangten wir zu folgenden Fragestellungen, die den thematischen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bilden:

- I) Wodurch wird die geringe Spontanaktivität der synaptischen Kontakte auf CR-Zellen erklärt?
- II) Ist GABA selbst imstande, die GABAerge synaptische Transmission zu modulieren?
- III) Welche Bedeutung kommt nicht-vesikulären Mechanismen der GABA-Freisetzung und -Aufnahme an der Regulation der GABAergen synaptischen Übertragung zu?