

jedoch berichten wir, dass der Effekt auf den PPQ durch CGP55845 und 3-MP aufgehoben werden kann, i. e. von GABA_BR, welche durch extrazelluläre GABA aktiviert werden, abhängig ist.

Zudem induzierte NO-711 eine Verminderung der quantalen Amplitude, welche sich als von GABA_BR unabhängig erwies. Wenngleich ein postsynaptischer Ursprung (bspw. durch Desensibilisierung postsynaptischer GABA_AR) dieses Effektes nicht sicher ausgeschlossen werden kann, favorisieren unsere – hier nicht im Detail wiedergegebenen – Daten die alternative Hypothese, dass GAT-1 GABA in die präsynaptische Endigung aufnehmen und ihre Blockade eine reduzierte Füllung präsynaptischer Vesikel mit GABA zur Folge hat.

5. Diskussion

5.1. Eigenschaften exzitatorischer GABAerger Synapsen auf Cajal-Retzius-Zellen

In Übereinstimmung mit früheren Veröffentlichungen berichten wir in der vorliegenden Arbeit eine außerordentlich niedrige Frequenz spontaner postsynaptischer Ströme (meist $\ll 0,1$ Hz). Es bieten sich dafür mehrere Erklärungsmöglichkeiten an: 1) Die Zahl der Synapsen ist niedrig, 2) die präsynaptischen Vesikel sind nicht freisetzungsbereit, 3) wegen dendritischer Filterung sind IPSC nicht detektierbar, 4) die Freisetzungswahrscheinlichkeit der präsynaptischen Vesikel ist gering. Ad 1) Jüngere elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben eine beachtliche Zahl GABA-immunoreaktiver synaptischer Kontakte auf CR-Zellen²⁹. Ad 2) Normalisiert auf die quantale Amplitude, beträgt die hier ermittelte Größe des *readily releasable pool* 13 ± 4 Quanta (Vesikel). Dies ist vergleichbar mit der mittleren RRP-Größe anderer GABAerger Synapsen, z. B. im Colliculus superior (24⁴³) oder im Cerebellum (10 – 15⁴⁴). Ad 3) GABAerge Synapsen auf CR-Zellen sind vorzugsweise somatisch oder proximal-dendritisch lokalisiert²⁹. Zudem ist der Membranwiderstand von CR-Zellen vergleichsweise hoch (im Mittel 760 M Ω). Die Varianten 1) – 3) erscheinen daher als maßgebliche kausale Faktoren unwahrscheinlich. Ad 4) In der Tat beobachteten wir eine ausgesprochen niedrige basale Freisetzungswahrscheinlichkeit p_r GABAerger Verbindungen ($\approx 0,1$); p_r war somit kleiner als bei anderen GABAergen Synapsen

ähnlichen Alters (im Colliculus superior z. B. 0,25). Die Blockade von GABA_BR erhöhte p_r jedoch auf vergleichbare Werte (0,27). Wir gelangen zur Schlussfolgerung, dass die niedrige Ruhefreisetzungswahrscheinlichkeit das Ergebnis einer tonischen, GABA_BR-vermittelten Inhibition ist und nicht etwa eine mangelnde Reife des Freisetzungapparates widerspiegelt.

5.2. Imbalance von Exzitation und Inhibition als Korrelat neuropsychiatrischer Erkrankungen

Wie einleitend bereits angedeutet, sind die hier bearbeiteten Themen in die generellere Frage eingebettet, welche Mechanismen zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Balance von Exzitation und Inhibition (E-I-Balance) beitragen. Die E-I-Balance reflektiert sowohl anatomische (e. c. Anzahl erregender und hemmender Neurone und Synapsen sowie deren Verschaltung und Lokalisation) als auch funktionelle (e. c. Stärke synaptischer Verbindungen) Aspekte der neuronalen Kommunikation. Eine Besonderheit der CR-Zellen besteht darin, dass die gesamte synaptische Spontanaktivität ausschließlich durch GABAerge Synapsen getragen wird^{32,33}, welche zudem bis zum Verschwinden dieser transienten Zellpopulation exzitatorisch wirken³⁴. *Ca²⁺-Imaging-Experimente* haben darüber hinaus einen Beitrag von CR-Zellen zur korrelierten neuronalen Aktivität der kortikalen Schicht I belegen können²⁸. Es erscheint daher plausibel, die Existenz inhibitorischer Mechanismen anzunehmen, die geeignet sind, einer etwaigen *Hyperaktivität* und *Hypersynchronizität* entgegenzuwirken. Wie eingehend dargelegt, waren wir imstande, die präsynaptische, GABA_BR-abhängige Hemmung der Transmitterfreisetzung als einen Effektormechanismus auf zellulärer Ebene zu identifizieren. Folglich kommt der (lokalen) extrazellulären GABA-Konzentration (und jenen Zellen, welche sie regulieren, wie bspw. Gliazellen) eine entscheidende Bedeutung für die GABAerge Transmission zu. Störungen der E-I-Balance sind von hoher klinischer Relevanz, die Datenlage zur Epilepsie ist diesbezüglich am umfangreichsten⁹. In jüngerer Zeit mehren sich jedoch Belege, dass E-I-Imbalancen mit weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind: An dieser Stelle zu nennen sind die Schizophrenie⁴⁵, der Autismus^{46,47} und das Rett-Syndrom⁴⁸, die Alzheimer-Demenz⁴⁹ sowie Tic-Störungen⁵⁰ und das *Stiff-person-Syndrom*⁵¹. Der klinischen Erfahrung, dass epileptische Syndrome gehäuft in frühen Phasen der Entwicklung auftreten, liegt eine besondere Vulnerabilität des in

Entwicklung begriffenen neuronalen Netzes gegenüber Störungen der E-I-Balance zugrunde. Da neurale Aktivität dauerhafte Veränderungen auf struktureller und funktioneller Ebene zu induzieren vermag⁵²⁻⁵⁴, besitzt das Erreichen oder Nicht-Erreichen einer solchen Balance in frühen Reifungsphasen weitreichende Konsequenzen. Es kann daher spekuliert werden, dass frühe Imbalancen von Exzitation und Inhibition eine Prädisposition für neuropsychiatrische Erkrankungen des Erwachsenenalters darstellen.