

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die glutamaterge Regulation der GABAergen synaptischen Transmission unter Beteiligung der metabotropen Glutamatrezeptoren der Gruppe I zu charakterisieren. Alle Messungen wurden an Schnittpräparaten des postnatalen visuellen *Colliculus superior* (sCS) der Maus (C57/Bl6) in den Altersstufen P0, P7 und P14 durchgeführt. Die Experimente beruhen auf einer Kombination von elektrophysiologischen, molekularbiologischen und bildgebenden Methoden.

Die Existenz der Gruppe I mGluR, wie auch der wichtigsten Isoformen der Proteinkinase C, wurde in sCS-Schnitten durch semiquantitative RT-PCR nachgewiesen. Durch Registrierung von inhibitorischen postsynaptischen Strömen (IPSCs) wurde gezeigt, dass die akute präsynaptische mGluR1/5-Aktivierung eine signifikante Zunahme der GABA-Freisetzung bewirkt. Ein zusätzlicher postsynaptischer Effekt wurde aus der Amplitudenreduktion der mIPSC nach Applikation des mGluR1/5-Liganden Quisqualat abgeleitet. Die *perforated-patch*-Ableitungen sowie die Effekte eines membrangängigen PKC-Inhibitors bestätigten die Hypothese, dass die GABAerge Hemmung durch mGluR1/5- und PKC-Aktivierung unterdrückt wird. Dieser Effekt beruht vermutlich auf einer PKC-vermittelten Phosphorylierung bestimmter GABA_AR-Untereinheiten.

Akute Hirnschnitte liefern kein statisches Abbild der neuronalen Verschaltungen zum Zeitpunkt der Gewebisolation. Besonders in unreifem Hirngewebe erfolgt offenbar im Ergebnis der Gewebisolation und Aufbewahrung unter künstlichen Bedingungen in oxygenierten Salzlösungen eine massive Reorganisation der exzitatorischen und inhibitorischen synaptischen Verknüpfungen. Auf der Suche nach möglichen Mechanismen, die der sogenannten reaktiven Synaptogenese in akuten Hirnschnitten zugrunde liegen, testeten wir die Rolle von mGluR1/5. Da mGluR1/5-Antagonisten eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben wird, untersuchten wir die Möglichkeit, dass diese die GABAerge Synaptogenese stimulieren. Dies war in der Tat der Fall. Die chronische mGluR1/5-Blockade während der Inkubation der Hirnschnitte führte über eine raschere Normalisierung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentrationen zu einer vermehrten Aktivität der Ca²⁺-abhängigen PKC-Isoformen. Dies hatte eine dramatische Zunahme der Zahl der VIAAT-positiven, also GABAergen, synaptischen Terminalien zur Folge. Dass diese Terminalien tatsächlich funktionstüchtig waren, demzufolge GABA freisetzen und

postsynaptische Rezeptoren aktivierten, wurde durch Veränderungen in der mIPSC-Frequenz nachgewiesen.

Insgesamt liefern die hier beschriebenen Experimente zur Kurzzeit- und Langzeitwirkung von mGluR1/5-Liganden aufschlussreiche Daten, die eine ausgeprägte strukturelle und funktionelle Plastizität der GABAergen synaptischen Transmission in der Neonatalperiode untermauern. Diese Mechanismen sollten bei der Behandlung von Läsionen und Asphyxieschäden des neugeborenen Gehirns in stärkerem Maße Berücksichtigung finden.