

## Einleitung

Die hochaffine Glutamataufnahme in Neurone und Gliazellen des ZNS, die von unterschiedlichen Transportern vermittelt wird, spielt eine wichtige Rolle für die Entfernung des Neurotransmitters Glutamat aus dem Extrazellularraum. Die Glutamataufnahme ist notwendig, um das Transmittersignal zu beenden und eine rezeptorvermittelte Übererregung von Neuronen zu verhindern (siehe Kanai *et al.*, 1993). In den vergangenen Jahren wurden die cDNAs von fünf unterschiedlichen Subtypen von Glutamattransportern kloniert: GLT1 oder EAAT2 (Pines *et al.*, 1992), GLAST oder EAAT1 (Storck *et al.*, 1992), EAAC1 oder EAAT3 (Kanai & Hedinger, 1992), EAAT4 (Fairman *et al.*, 1995) und EAAT5 (Arriza *et al.*, 1997). GLT1, GLAST und EAAC1 werden im gesamten ZNS exprimiert (Kanai & Hedinger, 1992; Pines *et al.*, 1992; Storck *et al.*, 1992; Rothstein *et al.*, 1994; Torp *et al.*, 1994, 1997; Chaudry *et al.*, 1995; Lehre *et al.*, 1995; Schmitt *et al.*, 1996, 1997; Velaz-Faircloth *et al.*, 1996; Berger & Hediger, 1998). EAAT4 bzw. EAAT5 scheinen jedoch vorwiegend auf das Kleinhirn (Fairman *et al.*, 1995; Furuta *et al.*, 1997; Dehnes *et al.*, 1998) bzw. die Retina (Arriza *et al.*, 1997) beschränkt zu sein.

*In vivo* antisense Methoden zeigten, dass vor allem die Glutamattransporter GLT1 (Glutamattransporter 1) und GLAST (Glutamat/Aspartat-Transporter) für die Niedrighaltung der extrazellulären Glutamat-Konzentrationen zuständig sind (Rothstein *et al.*, 1996). Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch Untersuchungen an Mäusen, bei denen GLT1 gentechnisch ausgeschaltet wurde. Diese Tiere weisen erhöhte Glutamatkonzentrationen im Gehirn, tödliche Krampfanfälle und neuronale Degeneration im Hippocampus (CA1) auf (Tanaka *et al.*, 1997). Untersuchungen über die zelluläre Expression von GLT1 und GLAST bei adulten Tieren zeigten, dass beide Transporter fast ausschließlich in Astrozyten und Bergmanngliazellen lokalisiert sind (GLT1: Danbolt *et al.*, 1992; Levy *et al.*, 1993; Rothstein *et al.*, 1994; Lehre *et al.*, 1995; Schmitt *et al.*, 1996; Milton *et al.*, 1997; GLAST: Lehre *et al.*, 1995; Chaudry *et al.*, 1995; Schmitt *et al.*, 1997).

**Abb. 1:** Organisation des Hippocampus mit Darstellung der wichtigsten glutamatergen Verbindungen (modifiziert nach Ottersen & Storm-Mathisen, 1989). al, Alveus; or, Stratum oriens; py, Stratum pyramidale; ra, Stratum radiatum; lm, Stratum lacunosum-moleculare; mo, Stratum moleculare; gr, Stratum granulosum; lu, Stratum lucidum; CA, Cornu ammonis-Sektor. Die Pfeilspitzen kennzeichnen die Grenzen einzelner Cornu ammonis-Sektoren. Die wichtigsten intrinsischen glutamatergen Verbindungen des Hippocampus sind die Moosfasern und Schaffer Kollaterale. Der Tractus perforans und die sich im Alveus (al) sammelnden und zum Subiculum ziehenden Axone der Pyramidenzellen sind die wichtigsten extrinsischen glutamatergen Verbindungen des Hippocampus.

Studien über die regionale Verteilung von GLT1 und GLAST im ZNS der Ratte ergaben, dass beide Transporter stark im Hippocampus exprimiert werden. Die Transporterproteine sind hier vor allem in Astrozyten von Stratum lacunosum-moleculare des Ammonshorns (CA) und Stratum moleculare des Gyrus dentatus lokalisiert (Schmitt *et al.*, 1996, 1997). In diesen Schichten endet der glutamaterge Tractus perforans (Ottersen & Storm-Mathisen, 1989) (Abb. 1). Dieser entspringt im entorhinalen Cortex und gelangt von dort zum ipsilateralen Hippocampus (bis zu 95% der Fasern) (Raisman *et al.*, 1965; Nafstad, 1967; Hjorth-Simonsen & Jeune, 1972; Scheff, 1989). In den äußeren zwei Dritteln des Stratum moleculare des Gyrus dentatus werden 85-90% aller Synapsen von den Fasern des Tractus perforans gebildet (Scheff, 1989). Aus diesem Grund kann diese Region als überwiegend glutamaterges Terminationsfeld angesehen werden.