



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchung von Kandidatengeneten der Schizophrenie in
humanem post-mortem Gewebe mittels in-situ Hybridisierung**

Autor: Gregor Habl
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. A. Schmitt

Die Schizophrenie ist eine komplexe polygenetische Erkrankung, bei welcher Vulnerabilitätsgene einen Beitrag zum Krankheitsausbruch leisten. Als Erklärungsmodell zur Ätiologie der Schizophrenie geht man derzeit von einem multifaktoriellen Modell aus, bei dem genetisch-biologische und psychosoziale Ursachen die Schizophrenie auslösen können. Neurobiologische Ursachen lassen sich jedoch bisher nicht auf einen bestimmten Punkt im Gehirn festlegen. Wahrscheinlich kommt es durch ein Zusammenspiel zwischen genetischen Faktoren, Sauerstoffmangel bei Geburt und eventuell frühkindlichen Infektionen zu einer Entwicklungsstörung des Gehirns, welche sich z.B. in einer veränderten Vernetzung von Nervenzellen im Gehirn äußert.

In der vorliegenden Arbeit wurden die genetischen Aspekte von vier schizophrenieassoziierten Genen näher untersucht. Im Rahmen unserer post-mortem Studie wurden mittels in-situ-Hybridisierung in sieben verschiedenen Hirnregionen (Area frontalis granularis [BA9], Area frontalis media [BA46], Area temporalis superior [BA22], entorhinaler Cortex [BA28], Area postcentralis [BA1-7], Hippocampus und Thalamus) von 13 schizophrenen Patienten und 12 Kontrollpersonen eine Analyse der Genexpression von vier Suszeptibilitätsgenen [Dysbindin, Neuregulin-1 und DAAO (D-Aminosäure-Oxidase) und Reelin] durchgeführt. Die Genexpressionsanalyse wurde jeweils für die graue und weiße Substanz der rechten und linken Hemisphäre getrennt untersucht. Die zentralen cerebralen Strukturen, welchen eine gewisse Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie eine Rolle zugesprochen wird, befinden sich hauptsächlich im Frontal- und Parietallappen sowie in den Basalganglien, weshalb oben genannte Hirnregionen ausgewählt wurden. In welcher Form Expressionsänderungen der vier Vulnerabilitätsgene in den verschiedenen Hirnregionen schizophrener Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen einen weiterführenden Hinweis zur Pathophysiologie der Schizophrenie liefert, sollte untersucht werden.

Sofern uns bekannt, konnte zum ersten Mal eine signifikant erhöhte Expression von DAAO-mRNA im Hippocampus beider Hirnhemisphären mittels in-situ Hybridisierung detektiert werden. In der rechten Hemisphäre konnte in der Gruppe der schizophrenen Patienten eine um 46% erhöhte Expression der DAAO-mRNA ($p = 0.029$) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe detektiert werden. In der linken Hemisphäre zeigte sich bei den schizophrenen Patienten eine 54% erhöhte Expression der DAAO-mRNA ($p = 0.039$) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Der Hippocampus befindet sich im medialen Temporallappen und hat wichtige Funktionen bei der Gedächtniskonsolidierung, sowie der Überführung von Gedächtnisinhalten aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis. Eine Erhöhung der DAAO-Konzentration führt zu einer NMDA-Rezeptor Unterfunktion, welche eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie spielt.

Für Reelin konnte in der weißen Substanz von Area frontalis granularis der linken Hemisphäre eine im Vergleich zu der gesunden Gruppe um 29% signifikant reduzierte Expression der Reelin-RNA ($p = 0.022$) bei den schizophrenen Patienten nachgewiesen werden. In der grauen Substanz des Hippocampus der rechten Hemisphäre konnte in der Gruppe der schizophrenen Patienten eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein Trend für eine um 25% erhöhte Expression der Reelin-RNA ($p = 0.055$) detektiert werden. Reelin gilt als ein epigenetisch reguliertes Gen, welches je nach Methylierungsstatus an- und abgeschaltet werden kann. Eine Hypermethylierung des Reelin-Promotors würde zu einer Verminderung der Reelin-mRNA führen, welche ebenfalls als entscheidender Aspekt in der Pathophysiologie der Schizophrenie angesehen wird.

Für Dysbindin zeigte sich ein Trend zu einer um 206% erhöhten mRNA-Expression in der weißen Substanz von Area temporalis superior (BA22) der rechten Hemisphäre bei den schizophrenen Patienten. Seine Wirkung wird ebenfalls über die Verminderung der Glutamat-Aktivität erklärt. Für Neuregulin-1 ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0.016$) in der spezifischen Bindung von

Neuregulin-1 mRNA in der weißen Substanz von Area frontalis granularis (BA9) links bei den schizophrenen Patienten. Area frontalis granularis gehört ebenso wie Area temporalis superior zum heteromodalen Assoziationscortex, der für die Durchführung von kognitiven Verarbeitungsprozessen zuständig ist. Veränderungen in der Area temporalis superior korrelieren mit akustischen Halluzinationen, formalen Denkstörungen, sowie einer Abnahme der verbalen Gedächtnisleistung und Abstraktionsfähigkeit assoziiert.

Die Ergebnisse unterstützen bisherige Daten zur NMDA-Rezeptor Unterfunktion und seiner Ursache in schizophrenie-assoziierten Hirnarealen.