



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

**Differential expression of presynaptic genes in a rat model of postnatal hypoxia: relevance to schizophrenia**

Autor: J. Ulrich Sommer  
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Prof. Dr. P. Gebicke-Haerter

Komplikationen unter Geburt spielen in der Pathophysiologie der Schizophrenie eine wichtige Rolle. Die biologischen Konsequenzen dieser Phase der neuronalen Entwicklung, die bis hinein ins Erwachsenenalter reichen, sind bis heute jedoch nicht bekannt. Zur Erforschung der Auswirkungen der neonatalen Hypoxie als wichtige Komplikation der Geburt, kam ein Tiermodell (Ratte) zur Anwendung. Vier Gehirnregionen wurden mit Hilfe selbstgefertigter cDNA Microarrays einer Genexpressionsanalyse unterzogen. 28 Tiere wurden dazu wiederholt vom vierten bis zum achten postnatalen Tag (PD) chronischer Hypoxie ausgesetzt. Im Alter von 150 Tagen wurde das Gehirn entnommen und der Temporal-, Parietal-, und Frontallappen sowie das Putamen als Teil des Striatums isoliert und aufgearbeitet. Vorher wurde zusätzlich ein Teil der Gruppe von PD 120-150 mit Clozapin behandelt.

Die selbstgespotteten Microarrays enthielten 768 cDNAs, welche mit dem glutamatergen System in Zusammenhang stehen (Glutamat Chips). Zur Bestätigung der Microarraydaten wurde anschließend eine quantitative Realtime-PCR mit für die Fragestellung relevanten Genen durchgeführt.

Ob ihres hauptsächlich präsynaptischen Vorkommens wurden fünf differentiell exprimierte Gene (CPX1, NPY, NRXN1, SNAP-25, STX1A) für einen Vergleich mit der Clozapin behandelten Kontrollgruppe herangezogen.

Complexin 1 zeigte sich dabei durch Hypoxie im frontalen sowie im temporalen Kortex hinaufreguliert, im parietalen Kortex jedoch unverändert. Clozapin führte hingegen zu einer Herabregulation im frontalen und einer Heraufregulation im parietalen Kortex. Ähnlich verhielt sich Syntaxin 1A, welches sich im frontalen Kortex hinauf-, im temporalen Kortex herab-, sowie im parietalen Kortex unreguliert zeigte. Clozapin führte hier zu einer Herabregulation im frontalen Kortex, jedoch zu einer Heraufregulation im parietalen Kortex.

Demzufolge wird die Genexpression im Gehirn durch postnatale Hypoxie lokal spezifisch verändert. Dies steht im Einklang mit bereits publizierten Daten über präsynaptisch differentiell regulierte Gene bei an Schizophrenie Erkrankten und bestätigt die Validität der bei den untersuchten Tieren erhobenen Verhaltensdaten. Darüber hinaus kann eine Behandlung mit Clozapin dazu beitragen, die synaptische Konnektivität zu normalisieren.