



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

Einfluss von neonataler Hypoxie in der Ätiopathogenese der Schizophrenie auf Veränderungen des NMDA-Rezeptors

Autor: Markus Philipp Thaddäus Heck
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktormutter: Prof. Dr. A. Schmitt

In der Ätiopathogeneseforschung der Schizophrenie ist die perinatale Hypoxie ein bedeutsamer Faktor. Viele Beobachtungen zeigen eine Korrelation zwischen der perinatalen Hypoxie und dem Auftreten der Schizophrenie. Auf molekularphysiologischer Ebene zeigt sich die Schizophrenie als ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter Dopamin, Glutamat und GABA. In dieser Arbeit lag der Fokus der Untersuchung auf dem des glutamatergen Systems. Als Zielstruktur wurde hierbei der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR), speziell die Untereinheiten GRIN1, GRIN2A und GRIN2B gewählt. Von Interesse war nun den Effekt von perinataler Hypoxie auf den NMDA-Rezeptor darzustellen. Hierzu wurde auf ein Tiermodell mit Ratten zurückgegriffen, wobei neugeborene Ratten über vier Tage jeweils für sechs Stunden einer Hypoxie (11% O₂ und 89% N₂) ausgesetzt waren. Zusätzlich wurde eine Gruppe anschließend mit Clozapin behandelt. Um Verhaltensauffälligkeiten bei den Tieren darstellen zu können wurden bei diesen Ratten die Präpulsinhibition auf Schreckreize untersucht. In dieser Arbeit wurden Proben aus den Gehirnregionen der gefrorenen Gehirne Frontaler Kortex, Parietaler Kortex, Temporaler Kortex, Corpus Putamen und Hippocampus genommen, die RNA aufbereitet, durch verschiedene Methoden amplifiziert und schließlich auf einem Microarray-Chip untersucht. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Implementierung und Optimierung der Microarraytechnik für die Untersuchung von Hirngewebe. Mittels RT-PCR wurden die Daten verifiziert. Als Ergebnis zeigte sich eine Reihe von Veränderungen am NMDA-Rezeptor, die größtenteils mit der „Glutamathypothese“ in der Schizophrenie übereinstimmen. Zudem konnte hiermit zweierlei gezeigt werden: 1. Die neonatale Hypoxie hat einen Einfluß auf die Rezeptoren des glutamatergen Systems und ist somit ein wichtiger Faktor in der Ätiopathogenese der Schizophrenie. 2. Das Tiermodell scheint, im Gegensatz zu postmortem Untersuchungen, einen differenzierteren Blick auf die Entwicklung der Schizophrenie und deren Behandlung zu ermöglichen.