



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

**Einfluss von Psychopharmaka auf die Transkriptionsaktivität  
endogener Retroviren (ERV) im Gehirn von Primaten**

Autor: Marc Jürgen Frohnmeyer  
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. W. Seifarth

Die Schizophrenie ist eine endogene Psychose mit multiplen neuropsychiatrischen Symptomen und multifaktorieller Pathogenese. Bei der Krankheitsentstehung wird daher unter anderem auch eine infektiöse Komponente nicht ausgeschlossen. Verschiedene Forschergruppen diskutieren eine Beteiligung humaner endogener Retroviren (HERV). So wurden im Liquor cerebrospinalis in 10 von 35 Fällen (29%) der untersuchten Patienten mit einer Schizophrenieerkrankung oder einer anderen schizoaffektiven Störung vermehrt *pol*-Transkripte von HERV (HERV-W, ERV9, HERV-FRD) gefunden (Karlsson et al. 2004). In den untersuchten Kontrollgruppe fehlten die entsprechenden Korrelate. Ebenso fand man eine Hochregulation der Aktivität von HERV-W im frontalen Kortex von *post mortem* Gewebeproben von Schizophreniepatienten. In einer von Frank et al. 2005 durchgeführten Versuchsreihe mit 215 Gewebeproben aus Gehirnen von an Schizophrenie erkrankten konnten diese Ergebnisse teilweise bestätigt werden. Unklar blieb jedoch der genaue Zusammenhang der beobachteten Veränderungen auf genetischer Ebene bzw. deren Ursache. Ein Erklärungsansatz ergab sich aus der Tatsache, dass die bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises eingesetzten Arzneimittel (Haloperidol und Clozapin) auf genetischer Ebene zur Beeinflussung der Expression von Genen führen können. Die Beantwortung dieser wichtigen Frage, inwieweit die Genexpression endogener Retroviren von diesen Medikamenten beeinflussbar ist, war Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

Zur Klärung dieser Frage wurde ein Set (Gesamtzahl 15, unbehandelte, Haloperidol- und Clozapin-behandelte Affengehirnproben,  $n =$  jeweils 5) vom Stanley Medical Research Institute bereitgestellter Gewebeproben aus Gehirnen von Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) auf die Aktivität bzw. Aktivitätsänderungen von ERV unter Medikation mit Haloperidol und Clozapin mit einem Microarray-Verfahren untersucht. Die Ergebnisse wurden mit unbehandelten Kontrollen, sowie bereits publizierten Daten anderer Forschergruppen verglichen. Eine Veränderung in der Expressionsaktivität bestimmter ERV mit statistischer Signifikanz konnte dabei nicht gezeigt werden. Es waren nur nicht signifikante Trends zu beobachten. So ergab sich für HML-3 ein leichter Trend zu Herabregulation. Unter der Therapie mit Clozapin war dieser Trend stärker zu beobachten als unter Haloperidol. Bei HERV-L zeigte sich ein leichter Trend zur Hochregulierung der Genexpression unter Medikation mit Clozapin. Bei HERV-T ließ sich ein gewisser Trend zur Herabregulation unter Haloperidoltherapie erkennen. Eine echte Beeinflussung der Genexpression von ERV durch die Gabe von Haloperidol oder Clozapin konnte nicht bewiesen werden.

Es konnte deshalb konstatiert werden, dass die in der Literatur von verschiedenen Autoren beschriebenen Phänomene der HERV-Aktivierung im Liquor cerebrospinalis von schizophrenen Patienten nicht durch die Medikation hervorgerufen werden, sondern höchstwahrscheinlich als krankheitsassoziiert anzusehen sind. Die hier erarbeiteten Daten bilden somit eine wichtige Grundlage für weiterführende experimentelle Ansätze zur Aufklärung der Rolle von HERV für die Schizophrenie und andere neurodegenerative Erkrankungen.