



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**C-fos-Genexpression und Neurogenese nach akuter und
chronischer Medikation mit Antipsychotika im Rattenhirn**

Autor: Silja Alexandria Anja Weber
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. phil. F. A. Henn

Falls es sich bei der Schizophrenie um eine neuronale Entwicklungsstörung handelt, wird deren Behandlung auf symptomatische und präventive Therapie beschränkt sein. Durch die Aufklärung der neurobiochemischen Wirkungen der verschiedenen Antipsychotika könnten effektivere und besser tolerierbare Antipsychotika entstehen.

Unter tierexperimentellen Bedingungen wurde anhand immunhistochemischer Methodik mittels C-fos-Genexpression sowie der Bestimmung der Neurogenese durch BrdU die Beteiligung postsynaptischer Rezeptoren an den antipsychotischen Wirkungen erfasst.

Untersucht wurden 54 männliche Sprague-Dawley-Ratten, die antipsychotisch mit Haloperidol als typischem Vertreter der Neuroleptika und Clozapin als atypischem Antipsychotikum behandelt wurden. Zur Differenzierung der Wirkungsmechanismen wurden die Tiere akut mit einer einmaligen intraperitonealen Applikation und chronisch über 28 Tage über das Trinkwasser mediziert.

Nach regelrechter Narkose erfolgte eine transkardiale Perfusion zur nachhaltigen Fixierung des Gehirns mit anschließenden immunhistochemischen Untersuchungen angefertigter Hirschnitte von den Regionen Striatum, Hippokampus und Hypothalamus.

Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass eine akute sowie eine chronische antipsychotische Medikation keinen Einfluss auf die Neurogenese im Hippokampus ausübt. Das Volumen des Hippokampus erfuhr hingegen nach chronischer Haloperidol-Applikation eine signifikante Zunahme, die der bereits bekannten Volumenreduktion bei Schizophrenen somit entgegenwirken könnte.

Die Betrachtung der dopaminergen Bahnsysteme mittels C-fos-Genexpression zeigte, dass sich besonders das Striatum als Region des nigrostriatalen Bahnsystems als Referenzstruktur bei der Untersuchung weiterer Hirnregionen eignet. Isoliert betrachtet kann es jedoch keine vollständige Aufklärung im Rahmen der Wirkungsweise der Antipsychotika leisten.

Im Hypothalamus induzierte sowohl eine akute als auch eine chronische antipsychotische Applikation eine Zunahme der Genexpression von c-fos. Zugleich erwies sich ein Unterschied zwischen typischer und atypischer Akutmedikation, der sich mit der Nebenwirkung einer Hyperprolaktinämie unter Antipsychotika-Medikation beim Menschen deckt. Eine exakte Zuweisung zu genau definierten Rezeptortypen konnte allerdings nicht erfolgen.

Dies ist Hinweis darauf, dass sich hier ein Feld zukünftiger wissenschaftlicher Anstrengung erstreckt, welches unterschiedlichste neuronale und humorale Mechanismen sowie die verschiedensten Interaktionen in Betracht ziehen muss.