



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

**Regulation von Synaptischen Vesikelproteinen durch  
Antidepressiva**

Autor: Simone Rapp  
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Thome

Synaptische Vesikelproteine spielen eine bedeutende Rolle in der Transmitterfreisetzung und in der Aufrechterhaltung neuronaler Plastizität. Sie sind darüber hinaus wesentlich an der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen wie der Depression beteiligt.

Antidepressiva, eine Gruppe von in der Psychiatrie besonders häufig eingesetzten psychotropen Substanzen, verändern nicht nur die Konzentration von Neurotransmittern im synaptischen Spalt, sondern modulieren auch Signaltransduktionskaskaden, Genexpressionsmechanismen und damit die Synthese von Proteinen.

Um diese Effekte von Antidepressiva weiter aufzuklären, wurden in vorliegender Studie die Wirkungen von Antidepressiva auf die mRNA-Konzentration von synaptischen Vesikelproteinen untersucht. Hierzu wurde die Expression von Synaptophysin, Synaptotagmin, Synaptobrevin (VAMP), Synapsin I und Synapsin II im Gehirn der Ratte durch In-Situ-Hybridisierung nach zweiwöchiger intraperitonealer Behandlung mit Desipramin, Fluoxetin, Tranylcypromin und Kochsalzlösung analysiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine chronische Behandlung mit Fluoxetin und Tranylcypromin die Expression von Synaptophysin in Hippocampus und Kortex steigert, aber gleichzeitig die Expression von Synaptotagmin und Synaptobrevin in diesen Hirnarealen reduziert wird. Zusätzlich wird die Expression von Synapsin I mRNA durch chronische Gabe des MAO-Hemmers Tranylcypromin vermindert. Die Expression von Synapsin II wurde durch Antidepressiva nicht beeinflusst. Darüber hinaus zeigte das stark noradrenerge trizyklische Antidepressivum Desipramin generell keinen signifikanten Einfluss auf die Expression synaptischer Vesikelproteine.

Interessanterweise sind die Effekte antidepressiver Therapiemaßnahmen zumindest teilweise den Veränderungen entgegengesetzt, die durch Stress, einen wichtigen Risiko- und Auslösefaktor für depressive Erkrankungen, induziert werden.

Unsere Befunde zeigen, dass synaptische Vesikelproteine Zielgene chronischer antidepressiver Therapie sind.

Die unterschiedliche Regulation der Synaptischen Vesikelproteine könnte u. a. für biochemische, zelluläre und molekulare Effekte von Antidepressiva verantwortlich und damit auch für die klinische Wirkung antidepressiver Therapie relevant sein.