



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

**Post-mortem Untersuchung ionotroper Glutamat-Rezeptoren im
Kleinhirn bei Schizophrenie und tierexperimenteller Nachweis von
Medikamenteneffekten**

Autor: Jiri Koschel
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. F. A. Henn

Ausgehend von der Glutamathypothese der Schizophrenie, die als eine mögliche Ursache eine Unterfunktion des glutamatergen NMDA-Rezeptors sieht, und aufgrund von Studien, die auf eine Beteiligung des Cerebellum an der Pathogenese der Schizophrenie hinweisen, haben wir glutamaterge NMDA- und AMPA-Rezeptoren in einer post-mortem Studie im Cerebellum schizophrener Patienten untersucht. Da die Patienten jahrelang mit antipsychotischen Medikamenten behandelt wurden, untersuchten wir die selben Rezeptoren auch im Tiermodell. Ziel der Studie war es, zu zeigen, ob diese Rezeptoren, die an der neuronalen Plastizität des Gehirns mitwirken, bei chronisch schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, verändert sind, und ob dabei die neuroleptische Langzeitmedikation eine Rolle spielt.

Wir untersuchten die Kleinhirne von 10 schizophrenen Patienten und 9 Kontrollen. Dazu wurde mittels Rezeptorautoradiographie die NMDA- und AMPA-Rezeptordichte im cerebellären Kortex bestimmt. Ausserdem haben wir mittels In-situ-Hybridisierung im cerebellären Kortex die NMDA-Rezeptoruntereinheiten NR1, NR2A, NR2B, NR2C und NR2D untersucht. Wir haben jeweils das Stratum molekulare und das Stratum granulare des Vermis und der Hemisphäre anterior des rechten und linken Cerebellum untersucht. Ausserdem untersuchten wir die Kleinhirne von 33 Ratten von denen jeweils 11, in einer der klinisch üblich entsprechenden Dosis, wie sie schizophrene Patienten erhalten, über 6 Monate entweder Haloperidol oder Clozapin im Trinkwasser bekamen, und 11 Kontrollen ohne Medikation. Hier untersuchten wir mit den selben Methoden die AMPA-, NMDA-Rezeptorbindung und die NMDA-Rezeptoruntereinheiten des Vermis und der Hemisphäre des Stratum granulare des Kleinhirns.

Bei den schizophrenen Patienten war im Stratum molekulare des linken Vermis die Expression der NR2A Untereinheit im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt. In allen 4 untersuchten Regionen des rechten Cerebellum war bei den Patienten die Expression der NR2D Untereinheit signifikant erhöht. Alle anderen untersuchten Untereinheiten und auch die Rezeptorautoradiographie zeigten keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen.

Bei den Ratten war die Expression der NR2C-Untereinheit in rechter und linker Hemisphäre und im superioren Vermis bei der Clozapin-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Die [³H]AMPA Bindung war in rechter und linker Hemisphäre und im inferioren und superioren Vermis bei der Haloperidol-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Die [³H]MK801-Rezeptorbindung und die anderen untersuchten Untereinheiten zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Unsere Ergebnisse stützen die Glutamathypothese der Schizophrenie und stärken die Hypothese der Beteiligung des Kleinhirns an der Pathogenese der Schizophrenie. Ausserdem zeigten wir, dass die Haloperidol- bzw. Clozapinbehandlung zu Veränderungen der glutamatergen Neurotransmission im Cerebellum der Ratte führt. Zudem weisen die Tierversuche darauf hin, dass unsere Ergebnisse der post-mortem Studie keine Folge der antipsychotischen Medikation sind.