



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

**Post-mortem Untersuchung glutamaterger Transporter und des  
GABAergen Systems im Cerebellum schizophrener Patienten sowie  
Nachweis von Medikamenteneffekten im Tiermodell**

Autor: Carolin Blaich  
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. A. Schmitt

Bezüglich der Pathophysiologie der Schizophrenie existieren verschiedene Erklärungsmodelle, darunter die Dopaminhypothese, ausgehend von einer Überfunktion des dopaminergen Transmittersystems sowie die Glutamat Hypothese, welche im Kern eine Unterfunktion am glutamatergen NMDA-Rezeptor postuliert. Die These, auch das Cerebellum sei Manifestationsort dieser pathophysiologischen Vorgänge, gewinnt stetig an Bedeutung. In welcher Form Veränderungen des glutamatergen und GABAergen Systems in cerebellärem Vermis und den cerebellären Hemisphären von an Schizophrenie erkrankten Personen ausgeprägt sind, sollte mit Hilfe dieser Untersuchung dargestellt werden. Im Rahmen der post-mortem Studie wurde in cerebellärem Gewebe von schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen eine Analyse der Genexpression glutamaterger Transporter sowie des GABA-Transporters GAT-1 und des Enzyms GAD<sub>67</sub> durchgeführt. In weiteren Gewebeschnitten konnte die Dichte des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors und des glutamatergen Kainat-Rezeptors bestimmt werden. Im Vermis des Cerebellums schizophrener Patienten zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Genexpression von EAAT1. Die Genexpression sowohl des Transporters GAT-1 als auch des Enzyms GAD<sub>67</sub> zeigte sich verglichen mit den Kontrollen im Gewebe schizophrener Patienten ebenfalls erhöht. Die Bindung [<sup>3</sup>H]-Muscimols am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor allerdings ist im Gewebe schizophrener Patienten verringert. Inwieweit beschriebene Veränderungen des glutamatergen und GABAergen Transmittersystems auf eine, bei allen von uns untersuchten Patienten vorliegende, langjährige Neuroleptikatherapie zurückzuführen sind, beleuchtet das vorliegende Tiermodell. Transporter, Rezeptoren und Enzyme, die bereits Bestandteil unserer post-mortem Untersuchung waren, wurden in cerebellärem Gewebe von, zuvor mit Haloperidol und Clozapin gefütterten, Ratten studiert. Nach Fütterung von Clozapin zeigte sich eine reduzierte Genexpression des Transporters EAAT4 sowie im Gegensatz zu unseren Ergebnissen an menschlichem Gewebe eine reduzierte Genexpression des Transporters EAAT1 und des Enzyms GAD<sub>67</sub>. Sowohl nach 6-monatiger Clozapin als auch Haloperidol-Gabe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Erhöhung der Genexpression des Transporters GAT-1 nachgewiesen werden. Die Gabe des Neuroleptikums Clozapin hatte eine Verringerung der [<sup>3</sup>H]-Kainat-Bindung im Kleinhirn der Ratte zur Folge. In vorliegender Analyse nachgewiesene Veränderungen unterstützen nicht nur die These einer Beteiligung des Kleinhirns an der Pathophysiologie der Schizophrenie, sie geben auch Anstoß zu einer weiteren Charakterisierung des Cerebellums in Hinsicht auf die Entwicklung neuer medikamentöser Therapieansätze.