

Zusammenfassung zur Dissertation von Magister Zhou, Chun mit dem Titel: "Einfluss einer fokalen Ischämie auf die Genexpression des somatostatinerger Systems und die sst2-Rezeptoraktivierung im Gehirn der Ratte"

Somatostatin und das strukturell verwandte Neuropeptid Cortistatin vermitteln ihre physiologischen Wirkungen über eine Familie von sechs G-Protein gekoppelten Rezeptoren (sst1, sst2a, sst3, sst4, sst5). In den meisten Strukturen des Zentralnervensystems hat die Aktivierung dieser Rezeptoren eine Inhibition der Neurotransmission zur Folge. Die somatostatinerge Neurotransmission selbst ist in mehreren neurologischen Störungen des Zentralnervensystems wie der Alzheimerschen Erkrankung, der Huntingtonschen Erkrankung und in Epilepsien betroffen. Im Zentralnervensystem werden Somatostatin, Cortistatin und die sst-Rezeptoren im zerebralen Kortex am stärksten exprimiert. Hier scheinen sst-Rezeptoren insbesondere die glutamaterge Signalübertragung zu beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verteilung des Somatostatins, des Cortistatins und der sst-Rezeptoren sst1, sst2 und sst4 im zerebralen Kortex auf mRNA- und Proteinebene unter physiologischen Bedingungen und nach einer fokalen Hirnischämie (induziert durch den permanenten unilateralen Verschluss der *Arteria cerebri media*, MCAO) untersucht. Mit Hilfe von Doppelmarkierungsstrategien wurden die neurochemischen Phänotypen von Neuronen identifiziert, die Somatostatin, Cortistatin und den sst2-Rezeptor exprimieren. Nach der MCAO wurden die räumlichen und zeitlichen Muster der sst2a-Rezeptorinternalisierung untersucht, um Strukturen zu identifizieren, in denen der sst2a-Rezeptor nach einer Hirnischämie aktiviert wird.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Somatostatin- und Cortistatin-mRNAs konstitutiv im zerebralen Kortex exprimiert werden, wo sie eine partiell überlappende Verteilung aufweisen. Im Einzelnen ist Cortistatin in 17% der somatostatinerger Neurone und 31% der parvalbuminhaltigen Neurone koexprimiert, welche unterschiedliche Klassen der GABAergen kortikalen Interneurone bilden. Auf mRNA-Ebene werden sst1, sst2 und sst4 abundant im zerebralen Kortex gebildet, wo ihre Verteilung jeweils eine charakteristische Schichtung aufweist. Die Typisierung der sst2- und sst4-exprimierenden Neurone zeigte, dass die überwiegende Mehrheit dieser Zellen glutamaterge Pyramidenneurone sind. Zudem konnten wir immunhistochemisch die vorwiegend somatodendritische Lokalisation der sst2- und sst4-Rezeptoren zeigen, was auf postsynaptische Funktionen hinweist. Zusammengenommen unterstützen diese Ergebnisse, dass Cortistatin und Somatostatin im zerebralen Kortex über postsynaptische Rezeptoren Einfluss auf glutamaterge Pyramidenzellen nehmen.

Erstmals zeigen wir Veränderungen in der Expression der Cortistatin-, Somatostatin-, sst1-, sst2- und sst4-Gene nach der fokalen Hirnischämie. Im Zeitraum von 3h bis 24h nach der MCAO war die Somatostatinimmunreaktivität in peri- und exofokalen Regionen des Infarkts reduziert. Zeitlich und räumlich überlappend war der sst2a-Rezeptor in Neuronen verstärkt internalisiert, was eine sst2a-Rezeptoraktivierung anzeigt. Zudem konnten wir eine deutliche Erhöhung der sst2-mRNA-Spiegel in glutamatergen Neuronen der kortikalen Penumbrazone 6h nach der MCAO zeigen. Im Zeitraum von 2d bis 4d nach der fokalen Ischämie waren die Somatostatin- und Cortistatin-mRNAs in nicht geschädigten kortikalen Arealen gegenläufig reguliert. Während die Somatostatin-mRNA-Spiegel leicht erhöht waren, waren die

Cortistatin-Expressionsspiegel drastisch reduziert. Koexpressionsanalysen nach der MCAO zeigten, dass die Cortistatin-mRNA-Spiegel in parvalbuminhaltigen Neuronen unter die Detektionsgrenze absanken, wohingegen Cortistatin in zahlreichen somatostatinhaltigen Neuronen detektierbar blieb.

Zusammengenommen zeigen unsere Ergebnisse Somatostatin und Cortistatin sowohl in getrennten als auch in überlappenden GABAergen Verbindungen des zerebralen Kortex. Wegen der unterschiedlichen Konnektivität von somatostatin- bzw. cortistatinhaltigen Interneuronen dürften die beiden Neuropeptide unterschiedliche Funktionen innerhalb des kortikalen Netzwerks ausüben. Weiterhin weisen wir die Aktivierung der somatostatinerger Transmission in peri- und exofokalen Arealen des Kortex während der Frühphase einer Hirnischämie nach. Da Somatostatin die glutamaterge Übertragung im Kortex inhibiert, weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass das Somatostatinsystem nach einem Schlaganfall Übererregungsprozessen entgegen wirken könnte. Da sst2 und sst4 selektiv in glutamatergen Neuronen des Kortex exprimiert werden, stellen diese Rezeptoren interessante Zielstrukturen dar, um die Übererregung im zerebralen Kortex nach einem Schlaganfall zu beeinflussen. Mögliche neuroprotektive Effekte des sst2-Rezeptors werden von uns gegenwärtig in sst2-defizienten Mäusen geprüft. Zudem wird die Entwicklung selektiver Somatostatinrezeptorliganden die Analyse individueller sst-Rezeptorfunktionen in der Schlaganfallpathobiologie erlauben