

Zusammenfassung

Sensorische Informationen werden von Neuronen des dorsalen Rückenmarks verarbeitet und an höhere Regionen des zentralen Nervensystems weitergeleitet. Neurone des dorsalen Horns exprimieren unter anderem verschiedene Neuropeptide, welche die Verarbeitung und Weiterleitung der sensorischen Informationen modulieren. Das dorsale Horn entwickelt sich hauptsächlich aus zwei Zelltypen, inhibitorischen dILA- und exzitatorischen dILB-Neuronen, die im Verlauf der Embryonalentwicklung zu vielen anatomisch und physiologisch unterschiedlichen Neuronentypen ausdifferenzieren. Die Mechanismen, die diese Differenzierung steuern, sind weitgehend unbekannt. Um die Reifung der inhibitorischen und exzitatorischen Neurone genauer zu analysieren, wurde in dieser Dissertation eine genomweite Expressionsanalyse des dorsalen Rückenmarks *Gsx1/2*-mutanter Embryonen durchgeführt, die eine Fehlspezifizierung von exzitatorischen zu inhibitorischen Neuronen aufweisen. Mit Hilfe der Expressionsanalyse konnten Neuropeptide identifiziert werden, die spezifisch in inhibitorischen bzw. exzitatorischen Neuronen exprimiert werden und als Kategorie A- bzw. B-Neuropeptide definiert wurden. Außerdem wurden in inhibitorischen Neuronen exprimierte Transkriptionsfaktoren identifiziert. Die spezifische Expression von Neuropeptiden und Transkriptionsfaktoren in inhibitorischen bzw. exzitatorischen Neuronen wurde durch *in situ*-Hybridisierungen und immunhistologische Färbungen verifiziert. Durch die Analyse von verschiedenen mutanten Mausstämmen konnte zudem untersucht werden, wie die Differenzierung von inhibitorischen Neuronen und die Expression von Kategorie A-Neuropeptiden kontrolliert wird. Der Transkriptionsfaktor *Ptf1a* kontrolliert die Spezifizierung von inhibitorischen dILA-Neuronen. Andere Transkriptionsfaktoren kontrollieren dagegen die Differenzierung von Subtypen inhibitorischer dILA-Neurone, die durch die Expression bestimmter Neuropeptide charakterisiert werden. *Pax2* kontrolliert die Produktion des Neurotransmitters GABA in allen inhibitorischen Neuronen. Zudem kontrolliert *Pax2* die Expression mehrerer Transkriptionsfaktoren wie *Neurod1/2/6* und *Lhx1/5*. Außerdem ist *Pax2* für die Expression der Neuropeptide *Dynorphin* und *Galanin* essenziell und ist für die Expression der Neuropeptide *NPY* und *Nociceptin*, zumindest in einer Subpopulation, notwendig. Die Transkriptionsfaktoren *Lhx1/5* sind für die Aufrechterhaltung der *Pax2*-Expression notwendig und beeinflussen daher ebenfalls die Produktion von GABA. Zusätzlich kontrollieren sie unabhängig von *Pax2* die Expression der Neuropeptide *NPY* und *Enkephalin*. Die Transkriptionsfaktoren

Neurod1/2/6 kontrollieren die Expression der Neuropeptide *Dynorphin* und *Galanin*, haben aber keinen Einfluss auf die Produktion des Neurotransmitters GABA oder auf die Expression anderer Kategorie A-Neuropeptide. Folglich kontrollieren koordinierte, aber teilweise unabhängige Mechanismen die Produktion des inhibitorischen Neurotransmitters GABA und die Expression von Kategorie A-Neuropeptiden.

Summary

Sensory information is processed by dorsal spinal cord neurons and relayed to higher brain centers. Dorsal horn neurons express various neuropeptides that modulate the perception of sensory information. The dorsal horn mainly develops from two cell types, inhibitory dILA- and excitatory dILB-neurons, which differentiate into many anatomically and physiologically different neuron types in the course of embryonic development. The mechanisms that govern these differentiation processes remain widely unknown. To analyze more precisely the maturation of inhibitory and excitatory neurons, a genome wide expression analysis of the dorsal spinal cord of *Gsx1/2*-mutant embryos, which exhibit a misspecification of excitatory to inhibitory neurons, was carried out. This expression analysis allowed me to identify neuropeptides that are specifically expressed in inhibitory or excitatory neurons and to define them as category A- and category B-neuropeptides, respectively. Furthermore, transcription factors were identified that were expressed in inhibitory neurons. The specific expression of neuropeptides and transcription factors in inhibitory or excitatory neurons was verified by *in situ* hybridizations and immunohistological stainings. By analyzing different mutant mouse strains, I could examine how the differentiation of dILA-neurons and the expression of category A-neuropeptides are controlled. The transcription factor *Ptf1a* is essential for the specification of inhibitory dILA-neurons. Other transcription factors govern the differentiation of inhibitory dILA-neurons into different neuronal subtypes, which are characterized by the expression of particular neuropeptides. *Pax2* controls the production of the neurotransmitter GABA in all inhibitory neurons. In addition, *Pax2* controls the expression of several transcription factors like *Neurod1/2/6* and *Lhx1/5*. Furthermore, *Pax2* is essential for the expression of the neuropeptides *dynorphin* and *galanin* and is required for the expression of the neuropeptides *NPY* and *nociceptin*, at least in a subpopulation. The transcription factors *Lhx1/5* are important for sustaining the expression of *Pax2* and by this also affect the production of GABA. Furthermore, they control the expression of the neuropeptides *NPY* and *enkephalin* in a *Pax2* independent manner. The transcription factors *Neurod1/2/6* control the expression of the neuropeptides *dynorphin* and *galanin*, but they don't have an effect on the production of the neurotransmitter GABA or on the expression of other category A-neuropeptides. Therefore, coordinated but partially independent mechanisms control the

production of the inhibitory neurotransmitter GABA and the expression of category A-neuropeptides.