

Ruth Lucia Wagner

Dr. med.

**Effects of Chlorpromazine on Contractile Activation Properties and Ca<sup>2+</sup> Movements associated with the Sarcoplasmic Reticulum in Fast-twitch Skeletal Muscle Fibres of the Rat**

Geboren am 14.06.01976 in Konstanz

Reifeprüfung am 21.06.1996 in Sigmaringen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1997 bis SS 2004

Physikum am 25.03.1999 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 10.05.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie/Pathophysiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Rainer H.A. Fink

A potentially fatal condition called the neuroleptic malignant syndrome (NMS) is associated with the administration of neuroleptics, antipsychotic drugs used in treatment of schizophrenia and other psychotic illnesses. The syndrome is characterised by muscular rigidity, fever, hyperthermia, altered consciousness, autonomic nervous system instability (e.g. tachycardia, profuse sweating, dyspnoea) and elevated serum muscle enzymes, e.g. creatine phosphokinase.

The aetiology of NMS is unknown. Although some authors suggest that NMS, like Malignant Hyperthermia (MH), results from a pre-existing defect in skeletal muscle metabolism that is unmasked or provoked by neuroleptic agents no genetic predisposition has been disclosed, no familial susceptibility has been reported. Since NMS can occur in any patient treated with neuroleptics (incidence = 0.2%; 4-30% mortality) and statistics show a more frequent usage of neuroleptic drugs, elucidating the pathogenesis of NMS is an important issue in clinical psychiatry.

A commonly used antipsychotic drug is chlorpromazine (CPZ). Studies by different groups of investigators have shown that CPZ has complex effects on skeletal muscle with sites of action at the level of the surface membrane, sarcoplasmic reticulum and myofibrils.

Some of the results are also often controversial because of different muscle preparations used and different experimental conditions. Here results are presented showing the effects of a broad range of [CPZ] (0.5–100 $\mu$ M) on the major functional systems involved in the excitation-contraction coupling of fast-twitch rat skeletal muscle under the same conditions. The results were obtained with the mechanically skinned fibre preparation that allows direct access to the intracellular environment to probe specific events in the excitation-contraction (E-C) coupling.

The results show that CPZ has multiple sites of action on the contractile process affecting DHPRs in the t-system, the SR Ca<sup>2+</sup>-release channels, the SR Ca<sup>2+</sup> pump and the Ca<sup>2+</sup>-activation properties of the contractile apparatus.

At low concentrations (1 $\mu$ M) the drug has a stimulatory effect on t-system depolarisation-induced and on caffeine-induced force responses and at higher concentrations the effects of chlorpromazine on the various cellular systems involved in excitation-contraction coupling become more complex. The results help reconcile previous apparently divergent observations obtained with this drug and provide the basis for understanding why skeletal muscle plays an important role in CPZ-induced NMS.

[Das Maligne Neuroleptische Syndrom (MNS) ist eine potentiell tödliche Erkrankung, die charakterisiert ist durch Muskelkrämpfe, Fieber, veränderte Bewusstseinszustände, Instabilität des autonomen Nervensystems (z.B. Tachykardie, Schwitzen, Dyspneu) und erhöhte Serumwerte der Muskelenzyme (z.B. Kreatinphosphokinase). Sie entsteht unter der Einnahme von Neuroleptika, Medikamenten, die bei der Behandlung der Schizophrenie und anderen psychotischen Störungen eingesetzt werden.

Die Ätiologie der MNS ist unklar. Von einigen Autoren wurde vorgeschlagen, dass MNS, wie auch die Maligne Hyperthermie (MH), durch einen Defekt im Metabolismus des Skelettmuskels hervorgerufen wird, allerdings konnte keine genetische oder familiäre Disposition gefunden werden. Entsprechend der immer größer werdenden Zahl mit Neuroleptika behandelter Patienten, bei denen die Gefahr bestehen könnte, MNS zu entwickeln (Inzidenz: = 0.2%; 4-30% Mortalität), ist die Erforschung der Pathogenese dieser Erkrankung ein wichtiges Ziel der klinischen Psychiatrie.

Ein häufig verwendetes Neuroleptikum ist Chlorpromazin (CPZ).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass CPZ sehr komplexe Effekte auf den Skelettmuskel hat. Angriffspunkte scheinen sowohl die Oberflächenmembran als auch das Sarkoplasmatische Retikulum (SR) und die Myofibrillen zu sein.

Die Ergebnisse dieser Studien sind zu Teil widersprüchlich, da sie unter unterschiedlichen experimentellen Bedingungen und mit unterschiedlichen Muskelpräparaten erzielt wurden.

Diese Doktorarbeit stellt nun Effekte verschiedener CPZ Konzentrationen (0.5-100 $\mu$ M) auf die Kontraktionsabläufe des Skelettmuskels unter stets gleichen Bedingungen vor. Dazu wurde die ‚mechanically skinned fibre preparation‘ von Fasern des M. extensor digitorum longus der Ratte benutzt. Diese Methode gewährt direkten Zugang zum Intrazellulärraum, so dass spezielle Phasen der Kontraktion im Einzelnen betrachtet werden können.

Die Ergebnisse zeigen, dass CPZ an verschiedenen Punkten des Kontraktionsablaufs angreift, insbesondere an den DHP-Rezeptoren des T-Systems, den Ca<sup>2+</sup>-Kanälen (RyRs) des SR, der SR Ca<sup>2+</sup> Pumpe und den Myofibrillen.

In niedrigen Konzentrationen (1 $\mu$ M) stimuliert CPZ die durch Depolarisation des T-systems und durch Koffein ausgelösten Kontraktionen. In höheren Konzentrationen werden die Effekte etwas komplexer.

Die Ergebnisse tragen dazu bei, die bisherigen sich scheinbar widersprechenden Beobachtungen verschiedener Studien zu verstehen, und erklären die Rolle des Skelettmuskels bei der Entstehung des MNS durch CPZ.]