



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

**Genexpression und Rezeptorbindung des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors nach chronischer Antipsychotikabehandlung: ein Tiermodell**

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

Der Neurotransmitter Glutamat und verschiedene Glutamatrezeptoren spielen eine Rolle bei der Erforschung von Ätiologie und Pathomechanismus der Schizophrenie. In post mortem-Studien zeigten sich in Gehirnen schizophrener Patienten Veränderungen des Glutamatsystems. Diese Patienten wurden allerdings im Regelfall über lange Jahre mit Antipsychotika behandelt. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit typischen und atypischen Antipsychotika auf das glutamaterge System durch Darstellung der Veränderung der Genexpression und der NMDA-Rezeptorbindung in einem Tiermodell untersucht. Jeweils 11 Ratten erhielten über 6 Monate entweder Haloperidol oder Clozapin im Trinkwasser, eine Kontrollgruppe von weiteren 11 Ratten erhielt kein Medikament. Die Dosis der Medikamente entsprach klinisch üblichen Dosen bei schizophrenen Patienten. Nach 6 Monaten wurden die Tiere getötet und die Gehirne präpariert und tiefgefroren. Mittels [<sup>3</sup>H]MK801-Rezeptorautoradiographie wurde die Rezeptordichte in verschiedenen Gehirnregionen untersucht und mittels In-situ-Hybridisierung die Zusammensetzung der einzelnen Untereinheiten NR1, NR2A, NR2B, NR2C und NR2D des Rezeptors.

**Ergebnisse:**

Die Steigerung der Rezeptordichte im Striatum durch Haloperidol steht im Einklang mit der Literatur im Hinblick auf eine Verstärkung der exzitatorischen Neurotransmission durch Haloperidol. Die post mortem bei schizophrenen Patienten gefundene erhöhte Rezeptorbindung könnte also durch die neuroleptische Behandlung entstanden sein.

Eine Zunahme der Rezeptorbindung im Nucleus caudatus durch beide Medikamente und auch im medialen Geniculatum durch Haloperidol stellen möglicherweise einen Mechanismus zur Verbesserung der bei der Schizophrenie vermuteten Störung der Filterung sensorischer Informationen dar, könnten aber auch mit der Entstehung von Spätdyskinesien in Zusammenhang stehen.

Die Veränderungen in der Zusammensetzung der Rezeptoruntereinheiten wie die Abnahme von NR1-mRNA durch Clozapin im frontalen Kortex sowie die Abnahme von NR2A-mRNA durch beide Medikamente im frontalen Kortex, im cingulären Kortex und in verschiedenen Regionen des Hippocampus sowie nur durch Haloperidol im Medialen Geniculatum entstanden möglicherweise aufgrund langfristiger Regulationsmechanismen. So zeigt sich in der Literatur eine Protektion gegenüber der Neurotoxizität von Glutamat durch Herabregulierung der NR2A-Untereinheit.

Manche bei schizophrenen Patienten gefundenen Veränderungen könnten, in Einklang mit dieser Studie, auf eine antipsychotische Behandlung zurück zu führen sein, während andere Befunde eher nicht im Zusammenhang mit chronischer Medikamentenadministration stehen und deswegen validere Hinweise auf die Pathophysiologie der Schizophrenie geben können.

Diese Studie hat zum größeren Verständnis der Wirkung von Antipsychotika auf den NMDA-Rezeptor beigetragen. Beachtet werden muß dennoch, dass die Übertragung von Ergebnissen aus Tierstudien auf das menschliche Gehirn mit Vorsicht erfolgen sollte.

Weitere Tierstudien sowie PET- und kernspintomographische Untersuchungen sollten zur Klärung der Wirkungsweise antipsychotischer Medikamente durchgeführt werden.