



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

Die Langzeitwirkung von Antipsychotika auf das glutamaterge und GABAerge System: ein Tiermodell

Autor: Brigitte May
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. med Dr. phil F. A. Henn

In dieser Studie wurde ein Tiermodell über die Langzeitwirkung von Antipsychotika auf das glutamaterge und GABAerge System in verschiedenen Gehirnregionen unter anderen in Be-reichen des Kortex, des Striatums, des medialen Geniculatums und des Hippocampus ent-wickelt. Dabei wurde eine Medikamentendosis gewählt, die dem klinischen Gebrauch bei Menschen äquivalent ist. Unseren Ergebnissen nach beeinflussen Haloperidol und Clozapin das Glutamatsystem und das GABAerge System. Beide zeigten Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede in ihrer pharmakodynamischen Wirkung auf Glutamatrezeptoren und Gluta-mattransporter sowie auf GABA-Rezeptoren und GABA-Transporter. Auswirkungen auf die Transmitterkonzentrationen und mögliche Folgen werden ebenso diskutiert wie die Ergeb-nisse von postmortem Studien zu diesem Thema. Beide Antipsychotika erhöhten die AMPA-Rezeptorbindung im anterioren Gyrus cinguli. Ha-loperidol erhöhte die AMPA-Rezeptorbindung zusätzlich im posterioren Gyrus cinguli, im frontalen und insulären Kortex sowie im Nucleus accumbens und im Striatum. Die ver-mehrte Glutamatfreisetzung im Striatum kann für die Entstehung tardiver Dyskinesien verant-wortlich sein. Sowohl Haloperidol als auch Clozapin bewirkten eine Erhöhung der Kainat-Rezeptoren im Hippocampus. Desweiteren führten beide Antipsychotika zu einer niedrigeren Genexpression der Glutamatttransporter EAAT2 und EAAT3 in verschiedenen Gehirnre-gionen. Eine Verringerung der Glutamatttransporter führt zu einer Erhöhung der intrazellulä-ren Glutamatkonzentration und damit zu einer verstärkten glutamatergen Aktivität. Haloperidol erhöhte die GABA-Rezeptorbindung in den Basalganglien, im anterioren Gyrus cinguli und im infralimbischen Kortex und reduzierte sie im temporalen und parietalen Kortex. Clozapin erhöhte dabei die GABAA-Rezeptorbindung im anterioren Gyrus cinguli und in der infralimbischen Region signifikant stärker als Haloperidol. Auch die GABA-Transporter wurden von beiden Medikamenten beeinflusst. Sowohl Clozapin als auch Haloperidol erniedrigten die Expression für VGAT im infralimbischen, parietalen und temporalen Kortex. Eine Erniedrigung der vesikulären GABA-Transporter kann mit einer Erniedrigung der GABA-Konzentration im synaptischen Spalt und damit mit einer verminder-ten GABAergen Aktivität einhergehen. Die Expression für GAT-1 wurde durch beide Anti-psychotika in allen von uns gemessenen Regionen im Kortex und im limbischen System er-höhht. Der GAT-3 wurde von beiden Antipsychotika in unterschiedlichen Kortexregionen gleich-sinnig beeinflusst. Clozapin und Haloperidol reduzierten seine Genexpression im medialen Geniculatum sowie im parietalen und temporalen Kortex und erhöhten sie im insulären Kortex. Dadurch wird mehr GABA in das präsynaptische Neuron aufgenommen und weniger verbleibt im synaptischen Spalt. Die Genexpression von GAD 67 war ebenfalls unter Cloza-pin und Haloperidol in verschiedenen Hirnregionen erhöht und weist auf eine vermehrte Produktion von GABA hin. Die vorliegende Dissertation soll dazu beitragen die Komplexität der Wirkweisen anti-psychotischer Medikation auf die Neurotransmittersysteme auf zu zeigen.