



# Typische als auch atypische Neuroleptika erhöhen die Radikalbildung in Hirnarealen der Ratte.



H.-W. Clement, O. Sommer\*, E. Schulz

Abt. für Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter, Albert-Ludwigs-Universität, Hauptstr. 8, D-79104 Freiburg,

\*Abteilung für Chirurgische Forschung, Albert-Ludwigs-Universität, Hauptstr. 8, D-79104 Freiburg

## Einleitung

Neuroleptika, vor allem die typischen Neuroleptika wie Haloperidol aber auch atypische Neuroleptika haben extrapyramidale Nebenwirkungen wie tardive Dyskinesien, die auf erhöhte Radikalproduktion und oxidativen Stress zurückgeführt werden.

Ziel der Untersuchungen ist es, die Radikalproduktion von typischen (Haloperidol) und atypischen Neuroleptika (Olanzapin) mit bekannten Neurotoxinen (1-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline, „TaClo“ (Gerlach et al., 1998)) zu vergleichen.

Im Gegensatz zu anderen Radikalfängern erlaubt uns das hier eingesetzte 1-hydroxy-3-methoxycarbonyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin (CMH) Messungen in vitro als auch in vivo mit der selben Substanz durchzuführen. CMH wird von Superoxidradikalen, Hydroxylradikalen und Peroxynitrit zu CM umgewandelt, ein stabiles Radikal, das mit ESR-Spektroskopie erfasst werden kann.

## Material und Methoden

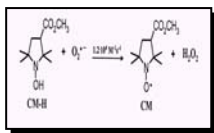
### In vitro

Rattengehirn-Homogenat unterschiedlicher Hirnareale (Striatum, Hippocampus, Präfrontal Cortex und Cerebellum) wurde mit Haloperidol, Olanzapin und TaClo inkubiert (200 µM, 15 min, 37°C) in Gegenwart von 0,08 mM CMH und 50 µM Desferrioxamin. Die Reaktion wurde durch Abkühlung auf Eis gestoppt. Die Bestimmung des CMH-Metaboliten CM erfolgte mit ESR-Messung in einem Miniscope MS200 (Magnettech).

### In vivo

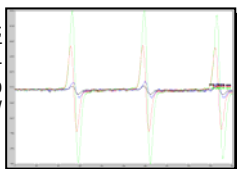
Mikrodialyse-Sonden wurden an der narkotisierten (Isofluran) Ratte stereotaktisch in Hippocampus und Amygdala implantiert. Die Messungen wurden im Anschluß am wachen Tier durchgeführt. CMH (20mM) wurde über die Mikrodialysesonde appliziert mit einer Flußrate von 5µl/min. Mikrodialyseproben werden im Abstand von 15 Minuten gesammelt. Nach einem Vorlauf von 60 Minuten wurde Haloperidol (2 mg/kg i.p.) appliziert und die Messung weitere 45 Minuten verfolgt. Die so gewonnenen Mikrodialyseproben wurden mittels ESR-Spektroskopie auf CM untersucht.

### Reaktionsgleichung

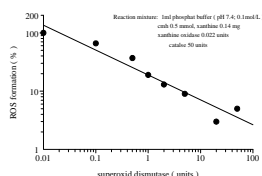


### ESR-Messung von CM

Center Field: 335,9 mT;  
Sweep with: 4,8 mT  
Modulation amp: 0,1 mT  
Receiver Gain: 500  
Microwave: 20 mW

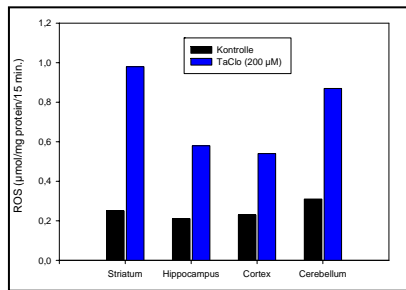


### Spezifität



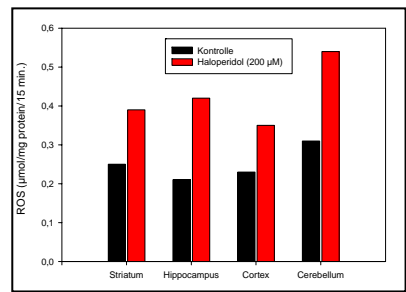
## Ergebnisse

### In vitro TaClo

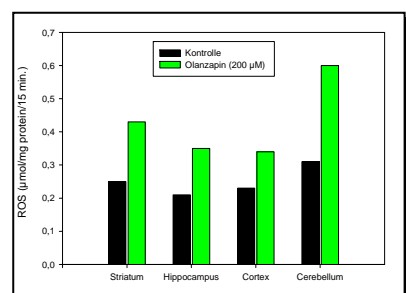


Das dopaminerge Neurotoxin 1-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline, „TaClo“, das in vivo aus Chloralhydrat entsteht, führt in allen untersuchten Arealen zu einer massiven Erhöhung von CM im Vergleich zur Kontrolle. TaClo ist zudem ein Inhibitor für Komplex I und III der Atmungskette.

### Haloperidol

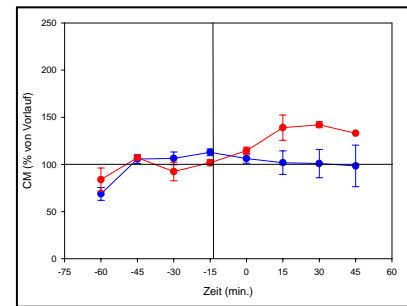


### Olanzapin

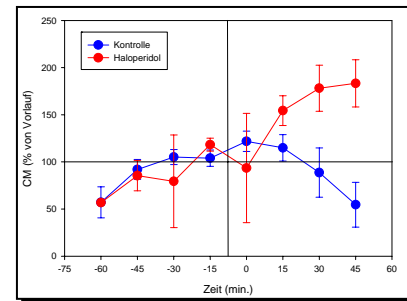


Sowohl Haloperidol als auch Olanzapin führen in vitro zu Erhöhungen der Radikalfreisetzung in allen untersuchten Hirnarealen der Ratte, wobei die Reaktion im Cerebellum am ausgeprägtesten ist.

### In vivo Amygdala



### Hippocampus



Erste in vivo Untersuchungen, bei denen CMH über eine Mikrodialyse-Sonde in der Amygdala und dem Hippocampus appliziert wurde, ergeben, daß Haloperidol in beiden Arealen zu einer deutlichen Zunahme von CM im Vergleich zur Kontrolle führt, n=5, MW±SD.

## Zusammenfassung

Im Gegensatz zu anderen Radikalfängern erlaubt uns das hier eingesetzte 1-hydroxy-3-methoxycarbonyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin (CMH) Messungen in vitro als auch in vivo mit der selben Substanz durchzuführen. Die lokale Applikation von CMH erlaubt cerebrale Messungen der Radikalfreisetzung ohne periphere Störungen, wie sie nach systemischer Applikation von Radikalfängern beobachtet werden können.

Die Inkubation von Gehirn-Homogenat der Ratte mit Haloperidol führte in den untersuchten Hirnarealen zu deutlichen Anstiegen der CM-Konzentration und damit der Radikalbildung. Am deutlichsten war diese Reaktion im Cerebellum der Ratte.

Die hier vorgestellten Untersuchungen belegen die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen durch typische (Haloperidol) als auch atypische Neuroleptika (Olanzapin), die als Ursache für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen der Neuroleptika-Behandlung der Schizophrenie angesehen werden.

Unsere Daten belegen, dass diese erhöhte Radikalbildung nicht auf das Striatum der Ratte begrenzt bleibt, sondern auch in anderen Arealen stattfindet, und somit nicht nur dopaminerge Neurone betroffen sein können.

## Literatur

Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am. J. Psychiatry.* 161, 414-425, 2004.  
Gerlach M, Xiao AY, Heim C, Lan J, God R, Feineis D, Bringmann G, Riederer P, Sontag KH. 1-Trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline increases extracellular serotonin and stimulates hydroxyl radical production in rats. *Neurosci. Lett.* 257, 17-20, 1998.  
Sacchetti E, Valsecchi P. Quetiapine, clozapine, and olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia induced by first-generation antipsychotics: a 124-week case report. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 18, 357-359, 2003.  
Stone WS, Faraone SV, Su J, Tarbox SI, Van Eerdewegh P, Tsuang MT. Evidence for linkage between regulatory enzymes in glycolysis and schizophrenia in multiplex sample. *Am J. Med. Gen. Part B (Neuropsych. Gen.)* 127B, 5-10, 2004.