

Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

IONENKANÄLE ALS THERAPEUTISCHE ZIELSTRUKTUREN
FÜR DYSKINESIEN
-ERKENNTNISSE AUS TIERMODELLEN-

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
am Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Eingereicht von
Dr. med. vet. Svenja Esther Sander
(geb. Kammann)

Berlin (2018)

Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin
Institut für Pharmakologie und Toxikologie

IONENKANÄLE ALS THERAPEUTISCHE ZIELSTRUKTUREN FÜR DYSKINESIEN
-ERKENNTNISSE AUS TIERMODELLEN-

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
am Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Eingereicht von
Dr. med. vet. Svenja Esther Sander
(geb. Kammann)

Berlin (2018)

*„Tell me and I forget,
teach me and I may remember,
involve me and I learn.“*

(Benjamin Franklin)

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	DYSKINESIEN	3
2.1	Definition, Einteilung und Symptomatik.....	3
2.2	Pathophysiologie von Dyskinesien.....	8
2.3	Therapieoptionen.....	13
3	ERKENNTNISSE AUS TIERMODELLEN FÜR DYSKINESIEN	17
3.1	Tiermodelle für paroxysmale Dyskinesien.....	17
3.2	Tiermodelle für Levodopa-induzierte Dyskinesien.....	21
4	IONENKANÄLE ALS THERAPEUTISCHE ZIELSTRUKTUREN	29
4.1	Inhibition exzitatorischer Ionenströme.....	29
4.2	Aktivierung inhibitorischer Ionenströme.....	35
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	47
6	LITERATURVERZEICHNIS	51
7	LISTE DER PUBLIKATIONEN, DIE BESTANDTEIL DER HABILITATIONSSCHRIFT SIND	65
8	DARSTELLUNG DES EIGENEN ANTEILS AN DEN WISSENSCHAFTLICHEN ARBEITEN	67
9	ANHANG: ORIGINALVERÖFFENTLICHUNGEN, AUF DENEN DIE HABILITATIONS- SCHRIFT BERUHT	73

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AIM	Abnorme unfreiwillige Bewegungen (<i>abnormal involuntary movements</i>)
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (<i>acid</i>)
AP-5	D((-)-2-Amino-5-Phosphopentansäure
Ca²⁺	Kalzium-Ionen
CGP 35348	(3-Aminopropyl)(diethoxymethyl)-phosphinsäure
CGP 54626	(S-(R*,R*)-[3-[[1-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]amino]-2-hydroxypropyl](cyclohexylmethyl)phosphinsäure)
Cl⁻	Chlorid-Ionen
DAT	Dopamintransporter
DBS	Tiefe Hirnstimulation (<i>deep brain stimulation</i>)
d. h.	das heißt
EOPD	<i>Early Onset Parkinson's Disease</i>
EPN	<i>Entopeduncularer Nucleus</i>
GABA	γ -Amino-Buttersäure (<i>acid</i>)
GAT	GABA-Transporter
GluR	Glutamat-Rezeptor
GP(e/i)	Globus pallidus (<i>externus/internus</i>)
i. d. R.	in der Regel
K⁺	Kalium-Ionen
LID	Levodopa-induzierte Dyskinesie
LOPD	<i>Late Onset Parkinson's Disease</i>
LTP	Langzeitpotenzierung (<i>long term potentiation</i>)
MFB	Mediales Vorderhirnbündel (<i>medial forebrain bundle</i>)
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
Na⁺	Natrium-Ionen
nAChR	Nikotinerger Acetylcholin-Rezeptor
NBQX	2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoylbenzol(f)quinoxalin
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
6-OHDA	6-Hydroxydopamin
PD	Parkinson'sche Krankheit (<i>Parkinson's Disease</i>)
PED	Paroxysmale „exercise“-induzierte Dyskinesie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PKD	Paroxysmale kinesio gene Dyskinesie
PNKD	Paroxysmale non-kinesio gene Dyskinesie
REM	Rapid eye movement (auch „ <i>paradoxe Schlaf</i> “)

Ro 61-8048	3,4-Dimethoxy- <i>N</i> -[4-(3-Nitrophenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid
s.	siehe
SN(c/r)	Substantia <i>nigra</i> (<i>pars compacta/pars reticulata</i>)
STN	Subthalamischer Nucleus
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

Dyskinesie ist ein Sammelbegriff für hyperkinetische Bewegungsstörungen, die in Bezug auf Ätiologie, Trigger und betroffene Körperregionen heterogen sind. Heute wird der Begriff hauptsächlich für paroxysmale, also anfallsweise auftretende, und Medikamenten-induzierte Dyskinesien verwendet (**Richter und Sander**, 2010). Die abnormalen unfreiwilligen Bewegungen, die bei vollem Bewusstsein auftreten, führen häufig zu starken Behinderungen und schränken dann die Arbeitsfähigkeit, v. a. aber die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich ein. In der Veterinärmedizin ist die Anzahl der auftretenden Fälle vermutlich unterbewertet, da die Heterogenität der Symptomatik die Diagnose erschwert (Richter et al., 2015). In der Humanmedizin ist die Kenntnis über Prävalenz, Ätiologie und Therapie verschiedener Dyskinesien ungleich fortgeschrittener. Dennoch stellt auch hier die Therapie von Dyskinesien eine hohe Herausforderung dar, die meist nicht zufrieden stellend verläuft. Dringend benötigte neue Erkenntnisse über die komplexe Pathophysiologie von Dyskinesien können anhand von Tiermodellen für gut definierte Erkrankungen gewonnen werden. Dieser Wissenszuwachs dient nicht nur den an Dyskinesien erkrankten Menschen, sondern ebenfalls den Patienten in der Tierarztpraxis.

Medikamenten-induzierte Dyskinesien können bei der Pharmakotherapie neurologischer bzw. psychischer Erkrankungen auftreten und stellen hier eine schwer kontrollierbare Komplikation dar. Zu den häufigsten Medikamenten-induzierten Dyskinesien zählt die Levodopa-induzierte Dyskinesie (LID), welche bei der Behandlung der Parkinson'schen Krankheit (PD) als unerwünschte Arzneimittelwirkung mit zunehmender Therapiedauer und Dosis gehäuft anzutreffen ist (Pilleri und Antonini, 2015). Die anfallsweisen Dyskinesien sind i. d. R. selbstlimitierend und treten meist stress- oder bewegungsabhängig auf (Waln und Jankovic, 2015). Trotz der unterschiedlichen Ätiologie weisen die Dyskinesieformen Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie auf. Die Bewegungsstörungen werden zentral ausgelöst, das heißt eine abnormale Signalübertragung im zentralen Nervensystem (ZNS) ist maßgeblich an der Entstehung von Dyskinesien beteiligt. Insbesondere die Basalganglien, eine Reihe subkortikal liegender miteinander verbundener Kerne, sind in die verstärkte Erregung der für die Motorik verantwortlichen Areale des Kortex involviert (Bastide et al., 2015, Waln und Jankovic, 2015). Die Erregung von Nervenzellen sowie die Signalweiterleitung werden auf zellulärer Ebene durch eine Veränderung der Durchlässigkeit membranständiger Ionenkanäle umgesetzt. Hier sind die Strömungsrichtung und die Ladungsart der Ionen von besonderer Bedeutung und determinieren, ob es zu einer Erregung oder einer verminderten Erregbarkeit der Zelle kommt. Daher stellt die pharmakologische Modulation der Durchlässigkeit von Ionenkanälen ein effizienter und rationaler

Therapieansatz für die Behandlung zahlreicher zentral bedingter Bewegungsstörungen dar.

Tiermodelle mit einer vergleichbaren Symptomatik („*Face Validity*“), einer Übereinstimmung relevanter Pathomechanismen („*Construct Validity*“) und einer guten Vorhersagekraft bezüglich der Wirksamkeit von Pharmaka bei Humanpatienten („*Predict Validity*“) sind wertvolle Instrumente für die Erforschung der Pathophysiologie von Dyskinesien und der Entwicklung neuer Therapieansätze. Auch wenn i. d. R. nicht alle Anforderungen in jedem Tiermodell vereint sind, so haben die unterschiedlichen Tiermodelle jedoch verschiedene Stärken im Hinblick auf ihre Aussagekraft. Ein gut etabliertes iatrogenes Rattenmodell für die LID wird durch die einseitige irreversible Schädigung der Dopamin-haltigen Neurone der Substantia nigra (SN) durch das Toxin 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) erzeugt. In motorischen Tests zeigen die Ratten eine kontralateral zur Läsion auftretende Parkinson-ähnliche Symptomatik, die durch eine chronische Therapie mit Levodopa in die Ausbildung von Dyskinesien umschlägt (Lundblad et al., 2002). Die Symptomatik der bei Parkinsonpatienten auftretenden Bewegungsstörung wird durch dieses Tiermodell gut abgebildet, weshalb es zu einem breiten Einsatz in der präklinischen Forschung kommt. Für eine stressinduzierte Form der anfallsweise auftretenden Dyskinesien ist die *dt^{sz}*-Hamstermutante ein bewährtes, gut untersuchtes Tiermodell. Diese Dyskinesie ist erblich bedingt, tritt nur im Alter der Pubertät auf, kann durch Stress ausgelöst werden und dann zu drei- bis fünf-stündigen generalisierten Muskel-Kontraktionen führen. Vermutlich sind ein Mangel inhibitorischer Neurone in der Basalganglieneingangsstruktur des Gehirns sowie eine stressbedingte verstärkte Aktivität dopaminerger Neurone maßgeblich in die Pathophysiologie der Erkrankung des *dt^{sz}*-Hamsters involviert (Richter und Richter, 2014). Dieses Tiermodell konnte bereits wertvolle Einblicke in die möglichen Ursachen primärer Dyskinesien beim Menschen liefern und hat sich auch in der präklinischen Forschung zur Validierung antidyskinetischer Wirkungen von Pharmaka bewährt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeiten bin ich der Bedeutung verschiedener Ionenkanäle in der Pathophysiologie von Dyskinesien in den dargestellten Tiermodellen nachgegangen. Ziel war es, neue potenzielle Zielstrukturen für die Therapie dieser Erkrankungen zu detektieren. Anhand der Tiermodelle habe ich Ionenkanalmodulatoren auf ihre antidyskinetische Wirksamkeit untersucht und durch weiterführende neurochemische und neuropathologische Methoden die Ergebnisse in den jeweiligen pathophysiologischen Kontext gesetzt.

2 DYSKINESIEN

2.1 Definition, Einteilung und Symptomatik

Der Begriff Dyskinesie umfasst diverse hyperkinetische Bewegungsstörungen, die einzeln oder in Kombination auftreten können. Zu diesen unfreiwilligen abnormen Bewegungen zählen die *Dystonie*, *Chorea* bzw. die *Choreoathetose* und der *Ballismus*. Dystonie ist gekennzeichnet durch anhaltende Muskel-Kokontraktionen, die zu repetitiven, abnormen Bewegungen führen (Fahn, 1988). Chorea äußert sich durch ziellose, unrhythmische, abrupte und schnelle Bewegungen, die von einer Körperregion zur nächsten zu wandern scheinen. Ballismus ist eine Variante der Chorea, die durch eine besonders große Amplitude charakterisiert ist und an den proximalen Gliedmaßen auftritt (Bastide et al., 2015). Die Verwendung des Begriffs Dyskinesie ist heute vorwiegend auf die paroxysmalen, also anfallsweise auftretenden, und die Medikamenten-induzierten Dyskinesien beschränkt.

Paroxysmale Dyskinesien

Paroxysmale Dyskinesien sind eine Gruppe seltener Erkrankungen, die durch wiederkehrende Episoden der bereits beschriebenen hyperkinetischen Bewegungen gekennzeichnet sind. Zwischen diesen Episoden sind die Patienten neurologisch unauffällig. Die Erkrankung bricht meist schon im Kindesalter aus und nur selten sind Patienten betroffen, die beim erstmaligen Auftreten der Symptome älter als Anfang zwanzig sind (van Rootselaar et al., 2009, Waln und Jankovic, 2015).

KLASSIFIZIERUNG PAROXYSMALER DYSKINESIEN

Ätiologie

- (1) Primär (idiopathisch)
 - I. Familiär
 - II. Sporadisch
- (2) Sekundär

Auslösender Faktor

- (1) Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie (PKD)
- (2) Paroxysmale non-kinesiogene Dyskinesie (PNKD)
- (3) Paroxysmale „exercise“-induzierte Dyskinesie (PED)
- (4) Paroxysmale hypnogene Dyskinesie (PHD)

Tabelle 1: Klassifizierung paroxysmaler Dyskinesien nach Waln und Jankovic (2015).

Paroxysmale Dyskinesien lassen sich hinsichtlich ihrer Ätiologie oder ihrer auslösenden Faktoren klassifizieren (s. Tabelle 1). Abgrenzungen zwischen den unterschiedlichen Dyskinesieformen sind jedoch nicht immer scharf und häufig gibt es eine komplexe klinische Symptomatik mit assoziierten Epilepsien, Migräne oder anderen Erkrankungen. Primäre paroxysmale Dyskinesien sind entweder idiopathischer Natur oder beruhen auf einer überwiegend autosomal dominant vererbten genetischen Erkrankung. Als Ursache für sekundäre paroxysmalen Dyskinesien kommen u. a. Läsionen in einer für die Motorik relevanten Hirnregion, metabolische Erkrankungen, neurodegenerative Einflüsse, aber auch Autoimmunerkrankungen, Infektionen oder vorangegangene Exposition zu Toxinen oder Medikamenten in Frage (Cardoso, 2004, Schneider und Bhatia, 2009). Letztere stehen, wie eingangs erläutert, ebenfalls im Fokus der vorliegenden Arbeit.

Zusätzlich zu dem auslösenden Faktor können noch Parameter wie die klinische Symptomatik, die Dauer der Attacken und die Frequenz des Auftretens sowie weitere assoziierte Leiden das Krankheitsbild prägen. Die **paroxysmale kinesiogene Dyskinesie** (PKD) wird entsprechend der Bezeichnung durch Bewegungen ausgelöst und ist von kurzanhaltenden (eine bis fünf Minuten), häufig auftretenden (eine bis 100 pro Tag) Attacken geprägt. Diese äußern sich überwiegend durch plötzliche Bewegungen, Beschleunigungen oder Richtungswechsel von Bewegungen. Häufig besitzen sie einen dystonen, choreoathetotischen oder ballistischen Charakter (Unterberger und Trinka, 2008, Waln und Jankovic, 2015). Neben der auslösenden Bewegung können Stress und Angst das Auftreten dieser Dyskinesien triggern. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt und wurde lange auf Mutationen des *PRRT2*-Gens des Chromosoms 16 mit Beteiligung unterschiedlicher Genloki zurückgeführt (van Rootselaar et al., 2009, Waln und Jankovic, 2015). Neuere Untersuchungen weisen ebenfalls auf eine mögliche Rolle des Chromosoms 3q28-29 hin (Liu et al., 2016).

Die **paroxysmale non-kinesiogene Dyskinesie (PNKD)** ist nicht bewegungsinduziert, sondern tritt in Verbindung mit Stress, Müdigkeit, Ethanol- oder Kaffeekonsum auf. Sie äußert sich überwiegend als Dystonie, Chorea oder Athetose und wird in der Klassifizierung **primärer Dystonien** als DYT 8 kategorisiert (Albanese et al., 2013, Waln und Jankovic, 2015). Die Attacken dauern i. d. R. zehn Minuten bis eine Stunde, können in Ausnahmefällen aber auch bis zu zwölf Stunden anhalten. Das Auftreten ist im Vergleich zur PKD mit durchschnittlich einmal pro Woche weitaus seltener (van Rootselaar et al., 2009). Auch diese Bewegungsstörung wird autosomal dominant vererbt und konnte in vielen Fällen dem Myofibrillogenese-Regulator-1 (MR-1) –Gen, heute PNKD-Gen, auf dem Chromosom 2q35 zugeordnet werden (Erro et al., 2014).

Bislang sind drei Mutationen dieses Gens bekannt, die genaue Funktion des kodierten Proteins ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt. Ihm wird eine bedeutende Rolle bei der Neurotransmitterfreisetzung zugeschrieben (Gardiner et al., 2015). Interessanterweise wurde in einer Familie mit PNKD und Epilepsie eine Mutation des Kalzium-sensitiven Kaliumkanal kodierenden Gens (*KCNMA*) des Chromosoms 10q22 identifiziert. Dieser Zusammenhang weist auf die hohe Relevanz von Ionenkanälen bei der Steuerung und Ausbildung der Motorik hin. Bei einer PKND-Variante, die mit spastischer Paraparese assoziiert ist (auch als DYT 9 klassifiziert), wurde eine Verbindung zu einer Mutation des Glukose-Transporter-kodierenden Gens (*SLC2A1*) auf Chromosom 1 festgestellt (Erro et al., 2014).

Besonders häufig werden Mutationen des *SLC2A1*-Gens bei Patienten mit einer „**exercice**“-induzierten **Dyskinesie** (PED) nachgewiesen, nicht selten in komplexen Fällen mit assoziierter Epilepsie oder Migräne (Erro et al., 2014, Gardiner et al., 2015). Bei der PED tritt die Dyskinesie etwa zehn bis 15 Minuten nach starker körperlicher Aktivität auf und dauert ebenso lang, bis sie nach Unterbrechung der Aktivität wieder verschwindet. Von den dystonen Attacken sind hauptsächlich die Beine betroffen, ein Trainingsstopp bzw. Unterlassen des Trainings führt zum Verschwinden bzw. zur Vermeidung der PED (van Rootselaar et al., 2009). Als eine sporadische Variante der PED kann die sogenannte „**Runner’s Dystonie**“ eingeordnet werden. Sie tritt insbesondere bei Marathonläufern auf und betrifft daher gehäuft Menschen mittleren Alters (Wu und Jankovic, 2006). Die PED wird autosomal dominant oder rezessiv vererbt. Neben einer Mutation des *SLC2A1*-Gens wurde in einigen Fällen auch eine Mutation des *MR-1*-Gens bzw. des *PRRT2*-Gens festgestellt (Erro et al., 2014).

Die **paroxysmale hypnogene Dyskinesie** (PHD) tritt während des Non-REM-Schlafs (REM, rapid eye movement) auf und äußert sich in dystonen, choreoformen, ballistischen Bewegungen, die von 30 Sekunden bis zu 50 Minuten andauern können. Hierbei erwachen die Patienten plötzlich, vokalisieren und erscheinen ängstlich. Die Frequenz des Auftretens variiert von mehrmals pro Nacht bis zu einigen Malen pro Jahr (van Rootselaar et al., 2009, Waln und Jankovic, 2015). Die PHD tritt i. d. R. sporadisch auf, in einigen Familien mit assoziierter Frontallappenepilepsie konnten jedoch Mutationen von Genen, die Untereinheiten des nikotinergen Acetylcholinrezeptors (nAChR) kodieren (*CHRNA4* und *CHRN2*), identifiziert werden (Waln und Jankovic, 2015).

Medikamenten-induzierte Dyskinesien

Medikamenten-induzierte Bewegungsstörungen können durch eine Vielzahl von Wirkstoffen ausgelöst werden, insbesondere als unerwünschte Arzneimittelwirkungen

bei der Durchführung von Therapien (s. Tabelle 2), und erscheinen in beinahe allen erdenklichen Formen von Bewegungsstörungen (Zadori et al., 2015). Die häufigsten Medikamenten-induzierten **Dyskinesien** treten im Rahmen von Langzeitbehandlungen mit Levodopa zur Therapie der PD sowie mit Antipsychotika zur Behandlung von Schizophrenien auf (Loonen und Ivanova, 2013).

Letztere werden auch als **tardive Dyskinesien** bezeichnet und v. a. durch typische Neuroleptika der ersten Generation hervorgerufen. Tardive Dyskinesien betreffen meist die Gesichtsmuskulatur und sind gekennzeichnet durch schnelle, repetitive und stereotype Bewegungen des Mundbereichs („orofaziale Dyskinesien“). Hierbei treten unfreiwillige Leck-, Schmatz und Kaubewegungen auf (Khouzam, 2015). Die Entwicklung atypischer Neuroleptika Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts versprach ein geringeres Risiko für das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen (Lieberman et al., 2005). Aufgrund zunehmender Berichte, dass auch Vertreter dieser Wirkstoffgruppe tardive Dyskinesien auslösen können und ihr Einsatz möglicherweise mit einer erhöhten kardiovaskulären und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis kritisch abgewogen werden (Correll et al., 2015). Das Auftreten tardiver Dyskinesien kann die Lebensqualität des Patienten derart negativ beeinflussen, dass der ursprüngliche Behandlungsanlass als geringere Belastung empfunden wird (Damier, 2009).

MÖGLICHE AUSLÖSER FÜR MEDIKAMENTEN-INDUZIERTE DYSKINESIEN
Anti-Parkinsonmittel <i>Levodopa</i> <i>Dopaminrezeptor-Agonisten, z. B. Rotigotin</i>
Neuroleptika <i>Typische Neuroleptika, z. B. Haloperidol</i> <i>Atypische Neuroleptika, z. B. Clozapin</i>
Antidepressiva, u. a. <i>Trizyklische Antidepressiva, z. B. Amoxapin</i> <i>Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, z. B. Citalopram</i>
Antiepileptika, z. B. Carbamazepin
Psychostimulanzien, z. B. Amphetamin
Prokinetika, z. B. Metoclopramid

Tabelle 2: Beispiele für Medikamente, die Dyskinesien auslösen können.

Mit einer Prävalenz von ca. 0,3% in der Bevölkerung ist die PD eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen der Industriestaaten (Nussbaum und Ellis, 2003). Hinsichtlich der Klinik, Therapieempfehlungen und Prognose unterscheidet man die „Early-onset-Parkinson's Disease“ (EOPD), die in sehr jungem Alter ausbricht (unter 40 bzw. 50 Jahre), von der „Late-onset- Parkinson's Disease (LOPD)“, die bei älteren Patienten (über 60 Jahre) klinisch manifest wird. Der Krankheitsverlauf ist bei der EOPD weniger stark progressiv, allerdings ist die Lebenserwartung aufgrund des frühen Ausbruchs weitaus geringer als bei Patienten mit LOPD (Ferguson et al., 2016). Der Einsatz der Dopamin-Vorstufe **Levodopa** im Jahr 1961 stellte den ersten großen Durchbruch bei der Therapie der PD dar. Der zentrale Dopaminmangel führt bei den Patienten zu Muskelrigidität, Bradykinesie, Tremor und posturaler Instabilität. Levodopa supplementiert das fehlende Dopamin und gilt noch heute als therapeutischer Goldstandard. Dies liegt v. a. an den geringen akuten Nebenwirkungen, welche durch den Zusatz von Decarboxylase-Hemmern noch drastisch reduziert werden konnten, und der hohen Wirksamkeit (Whitfield et al., 2014, Jimenez-Urbieta et al., 2015). Mit zunehmender Therapiedauer und abnehmendem Alter bei Therapiebeginn steigt jedoch das Risiko, Dyskinesien auszubilden, stark an. Bei fünfjähriger Levodopa-Behandlung besteht bei 40-49-jährigen Patienten ein etwa 70 %-iges Risiko, Dyskinesien zu entwickeln, wohingegen 70-79-Jährige nur noch mit einer Wahrscheinlichkeit von 24 % eine Medikamenten-induzierte Dyskinesie entwickeln (Quinn et al., 1987).

Im Hinblick auf die klinische Symptomatik der **LID** unterscheidet man die *Peak-dose Dyskinesie* von der *diphasischen Dyskinesie* und der *OFF period Dyskinesie*. Bei der Peak-dose Dyskinesie besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der unfreiwilligen Bewegungen und den hohen Levodopa-Plasmakonzentrationen nach der Levodopa-Einnahme. Diese treten bei der diphasischen Dyskinesie hingegen in der An- und Abflutungsphase des Arzneimittels, d. h. unmittelbar vor dem Wirkungseintritt und vor dem Wirkungsverlust von Levodopa auf (zu Beginn und zum Ende der „ON Phase“). Die OFF period Dyskinesie manifestiert sich in Abwesenheit von therapeutischen Levodopa-Spiegeln und äußert sich u. a. als schmerzhafte frühmorgendliche Dystonie eines Fußes oder einiger Zehen (Bastide et al., 2015). Durch das Auftreten von Dyskinesien kommt es neben den körperlichen Einschränkungen v. a. zu sozialen Beeinträchtigungen und Stigmatisierung, die in einer starken Abnahme der Lebensqualität resultieren (Chapuis et al., 2005).

2.2 Pathophysiologie

Aufgrund der unterschiedlichen Ursachen und Auslöser existiert keine einheitliche Pathophysiologie von Dyskinesien. Dennoch können einige Gemeinsamkeiten festgestellt werden, die überschneidende Therapieansätze erlauben. Die Forschungsarbeiten der vorliegenden Habilitationsschrift wurden in einem Tiermodell für die PNKD, also für eine paroxysmale Dyskinesie sowie in einem Tiermodell für die LID, also für eine Medikamenten-induzierte Dyskinesie durchgeführt. Beide Dyskinesieformen werden den extrapyramidalen Bewegungsstörungen zugeordnet und manifestieren sich u. a. in veränderten Aktivitätsmustern von Neuronen der Basalganglienkerne. Im Folgenden werden die Erkenntnisse zur Pathophysiologie dieser Erkrankungen genauer dargelegt. Zum erleichterten Verständnis wird zunächst die Funktion der Basalganglien erläutert.

Basalganglien

Die Basalganglien sind eine Gruppe subkortikal gelegener untereinander verschalteter Kerne, die eine zentrale Rolle bei der Anpassung von Geschwindigkeit und Amplitude ausgeführter Bewegungen einnehmen. Sie erhalten und verarbeiten motorische, okulomotorische, assoziative und limbische Informationen aus zahlreichen Hirnregionen und führen diese unter Zwischenschaltung des Thalamus zum frontalen zerebralen Kortex zurück. Neben ihrer hohen Bedeutung für die Motorik werden auch Motivation, Aufmerksamkeit und Lernprozesse durch die Basalganglien modifiziert (Yin, 2016). Zu den Basalganglien zählen das dorsale Striatum (nachfolgend nur als Striatum bezeichnet), der Nucleus accumbens, das Tuberculum olfactorium, der Globus pallidus (GP), der subthalamische Nucleus (STN) sowie die Substantia nigra (SN) (Smeets et al., 2000). Das Striatum des Nagers entspricht dem Nucleus caudatus und dem Putamen des Primaten und stellt die Eingangsstruktur der Basalganglien dar. Hier eintreffende Signale werden teils durch Interneurone verschaltet und über γ -Amino-Buttersäure-(GABA)-haltige Projektionsneurone (medium spiny neurons) *direkt* monosynaptisch oder *indirekt* polysynaptisch über den GP externus (GPe) und den STN zur Basalganglienausgangsstruktur weitergeleitet (s. Abb. 1). Diese setzt sich beim Primaten aus der SN pars reticulata (SNr) und dem GP internus (GPi) zusammen und entspricht dem entopeduncularen Nucleus (EPN) des Nagers (Smith et al., 1998, Herrero et al., 2002). Beide Wege modulieren die Aktivität der Basalganglienausgangsstruktur gegensätzlich: eine Stimulation des direkten Weges führt zu einer Hemmung, eine Stimulation des indirekten Weges zu einer verstärkten Aktivierung der Basalganglienausgangsstruktur. Die Aktivität des Thalamus wird hingegen durch GABAerge Projektionsneurone der Basalganglienausgangsstruktur

gehemmt, was in einer verminderten glutamatergen thalamo-kortikalen Aktivität resultiert.

In Anlehnung an das gegenwärtig akzeptierte Model zur Erklärung der Basalganglienfunktion ermöglicht der direkte Weg die Ausführung einer gewünschten Bewegung, während die polysynaptische indirekte Projektionsbahn konkurrierende Aktionen unterdrückt (Yin, 2016). Aus der SN pars compacta (SNc) freigesetztes Dopamin vermindert über hemmende D_2 -Rezeptoren der striatalen Projektionsneurone des indirekten Weges und aktivierende D_1 -Rezeptoren der Projektionsneurone des direkten Weges die Aktivität der Basalganglienausgangsstruktur und führt hierüber zu einer Enthemmung des Thalamus. Gemäß der beschriebenen Hypothese wird postuliert, dass sich Imbalancen des Gleichgewichts in Bewegungsstörungen manifestieren können (s. Abb. 2 A und 2 B). Komplexere Modelle für die Pathophysiologie von Basalganglienerkrankungen berücksichtigen neben der Aktivität der verschiedenen Basalganglienstrukturen u. a. die Aktivitätsmuster, eine veränderte synaptische Plastizität, Subregionen der involvierten Kerne und die komplexe Hierarchiestruktur des Gehirns (Tremblay et al., 2015, Yin, 2016).

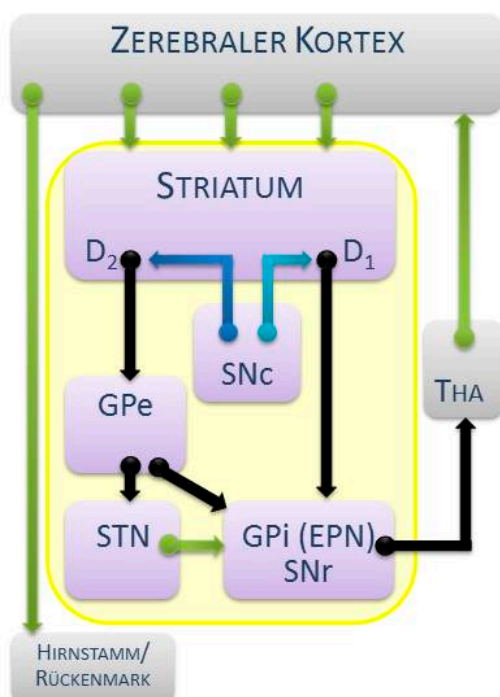


Abb. 1: Stark vereinfachte schematische Darstellung der Verschaltungen innerhalb der Basalganglien unter physiologischen Bedingungen (modifiziert nach Wichmann und Dostrovsky, 2011). *Exzitatorische glutamaterge* Verbindungen sind durch *grüne*, *dopaminerge* durch *blaue* und *inhibitorische GABAerge* durch *schwarze* Pfeile abgebildet. Dargestellt ist die sogenannte kortiko-striato-thalamo-kortikale Feedbackschleife. Das Striatum erhält exzitatorische Zuflüsse vom Kortex (glutamaterg) und der SNc (dopaminerg über D_1 -Rezeptoren) sowie inhibitorische D_2 -Rezeptorvermittelte Einflüsse aus der SNc. Über GABAerge Projektionsneurone werden die Signale entweder *direkt* oder *indirekt* über den GPe und den STN zum Ausgangskomplex der Basalganglien (GPi bzw. EPN und SNr) geleitet. Dieser inhibiert den ventralen Thalamus, der wiederum den Kortex über glutamaterge Zuflüsse erregt. Eine Aktivierung des indirekten

Weges führt gemäß dem Schema zu einer verstärkten Hemmung des Thalamus und damit zur verminderten kortikalen Aktivität. Wird der direkte Weg aktiviert, so kommt es zu einer verminderten Hemmung des Thalamus und damit zu einer verstärkten Aktivität kortikaler Neurone. Unter physiologischen Bedingungen liegt ein Gleichgewicht der Projektionsbahnen vor. Eine Erhöhung der Dopaminfreisetzung aus der SNc wirkt hemmend auf den indirekten Weg und stimuliert den direkten Weg. Beides resultiert in einer verstärkten Aktivierung des Kortex. EPN: Nucleus entopeduncularis; GPe: Globus pallidus externus; GPi: Globus pallidus internus; SNc: Substantia nigra, pars compacta; SNr: Substantia nigra, pars reticulata; STN: Nucleus subthalamicus; THA: Thalamus.

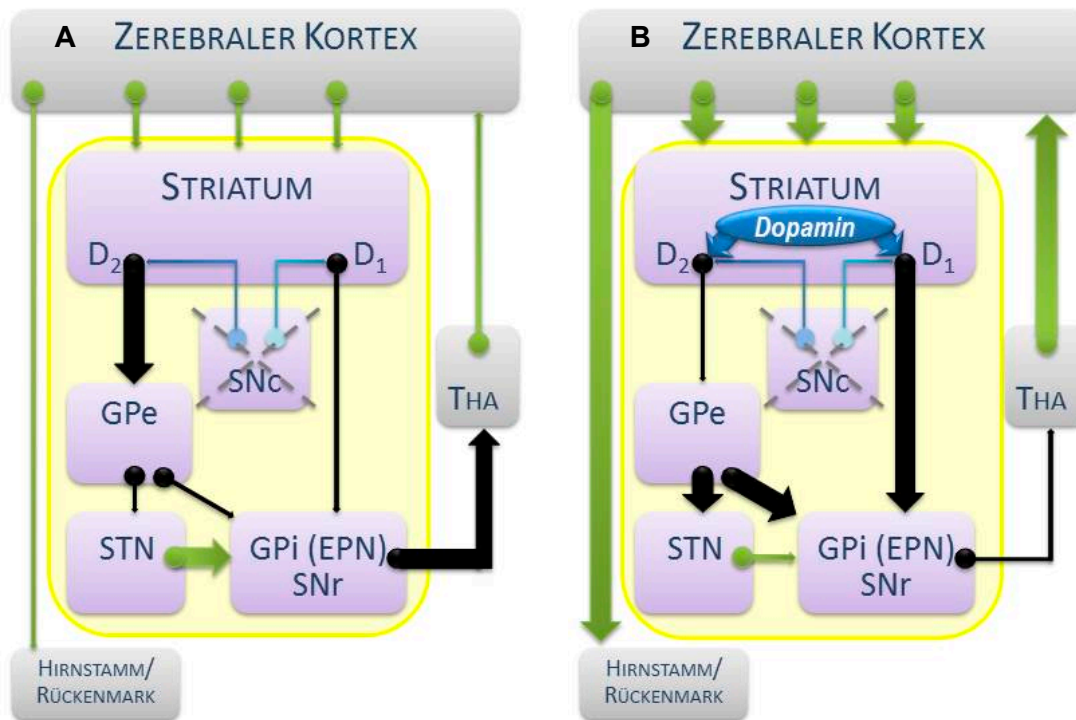


Abb. 2: Vereinfachte schematische Darstellung der Hypothesen zur Pathophysiologie hypokinetischer (z. B. Parkinson'sche Krankheit (PD; A)) und hyperkinetischer Bewegungsstörungen (z. B. LID (B)) (modifiziert nach (Wichmann und Dostrovsky, 2011)). Der Verlust dopaminerger Neurone der SNc resultiert bei der PD in einer mangelnden Inhibition der Basalganglienausgangsstruktur (A). Dies führt zu einer verstärkten Hemmung des Thalamus und damit zu einer verminderten Aktivität thalamo-kortikaler Neurone, die sich in einer Bewegungsarmut (Hypokinesie) äußert. Bei der LID führt das über Levodopa-Gabe zugeführte Dopamin temporär zu sehr hohen striatalen Dopaminspiegeln. Vermutlich sind die striatalen Dopamin-Rezeptoren bei Parkinson-Patienten aufgrund des Dopaminmangels hochreguliert, sodass es zu einer verstärkten Reaktion auf das Dopamin kommt. Folglich wird über den direkten und den indirekten Weg die Basalganglienausgangsstruktur verstärkt gehemmt, was in einer Überaktivität thalamo-kortikaler Neurone resultiert (B). Pathophysiologische Veränderungen der neuronalen Aktivität im Vergleich zum physiologischen Zustand (Abb. 1) korrespondieren mit der Stärke der abgebildeten Pfeile. Weitere Erläuterungen s. Abb. 1.

Paroxysmale non-kinesiogene Dyskinesie (PKND)

Das dominierende Symptom der PKND ist die **Dystonie**, weshalb diese Bewegungsstörung auch im Rahmen der primären Dystonien als DYT 8 klassifiziert ist (Albanese et al., 2013). Wie bereits beschrieben, konnte in vielen Fällen eine Mutation des PNKD-Gens (früher MR-1-Gen) als Ursache dieser Erkrankung identifiziert werden. Das kodierte Protein besitzt mindestens drei alternative Splice-Varianten, von denen die lange (PNKD-L) Form ausschließlich im ZNS exprimiert wird und die mittellange (PNKD-M) und kurze Variante (PNKD-S) ubiquitär vorkommen (Lee et al., 2012). Das vermutliche katalytische Zentrum der Produkte der langen und mittellangen Splice-Varianten besitzt eine starke Homologie zur Hydroxyacylglutathion-Hydroxylase, einem Enzym welches der Entgiftung von Methylglyoxal dient, einem Nebenprodukt des

oxidativen Stresses und Inhaltsstoff von Kaffee und alkoholischen Getränken (Thornalley, 1996, Lee et al., 2012, Waln und Jankovic, 2015). Da Kaffee, Ethanol und Stress u. a. als Auslöser für die PKND gelten, scheint hier ein Zusammenhang zu bestehen. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist jedoch bis heute weitestgehend ungeklärt (Gardiner et al., 2015). Bei einer Familie mit PNKD und assoziierter Epilepsie konnte eine Mutation eines Calcium-sensitiven Kaliumkanals (BK) identifiziert werden (s. Kapitel 2.1.). Es wird vermutet, dass der Gendefekt die Erregbarkeit von Neuronen erhöht, indem er eine verfrühte Repolarisation von Aktionspotenzialen ermöglicht (Unterberger und Trinka, 2008).

Die Entstehung der charakteristischen schraubenartigen Bewegungen, die durch Kontraktionen antagonistischer Muskeln verursacht werden, sind jedoch teilweise durch das bereits beschriebene Modell zur Pathophysiologie hyperkinetischer Bewegungsstörungen erklärbar (s. oben und Abb. 2 B). So sind bei sekundären Dystonien häufig Läsionen von Basalganglienstrukturen wie beispielsweise dem Striatum, dem GP oder dem Thalamus nachweisbar (Vitek, 2002). In Übereinstimmung mit der Hypothese zur Entstehung hyperkinetischer Bewegungsstörungen konnten bei Patienten mit generalisierten Dystonien eine reduzierte Entladungsrate und ein verändertes Entladungsmuster von Neuronen des GPi festgestellt werden (Vitek et al., 1999). Die erfolgreiche Behandlung von Patienten mit diagnostizierter PNKD mittels tiefer Hirnstimulation des GPi unterstreicht ebenfalls die hohe Bedeutung der Basalganglien für diese Erkrankung (van Coller et al., 2014). Untersuchungen mithilfe transkranieller Magnetstimulation zeigten eine verstärkte Rekrutierung motorisch evozierter Potenziale, eine reduzierte Kurzintervall-Intrakortikale Hemmung und eine verkürzte Innervationsstille bei Patienten mit fokalen Dystonien. Diese Befunde deuten auf eine erhöhte Erregbarkeit kortikaler motorischer Neurone und weisen zusammen mit Ergebnissen aus Studien zum regionalen zerebralen Blutfluss auf eine reduzierte intrakortikale Hemmung bei Dystonie-Patienten hin (Chen et al., 1997, Vitek, 2002). Im Hinblick auf die Vielzahl der involvierten Hirnstrukturen sollte die Dystonie als eine Dysfunktion der motorischen Basalganglienschleife betrachtet werden und nicht als eine Funktionsstörung eines einzelnen Basalganglienkerns (Tanabe et al., 2009).

Levodopa-induzierte Dyskinesien bei Parkinson-Patienten

Die **PD** ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die durch die Leitsymptome Muskelrigidität, Bradykinesie, Akinesie, Tremor und posturale Instabilität gekennzeichnet ist. Nicht-motorische Symptome können den Geruchssinn, den Schlaf, den Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt, das kardiovaskuläre sowie respiratorische System oder auch die Psyche betreffen und sich schon 20 Jahre vor der Diagnosestellung der

PD zeigen (Jellinger, 2015). Für die Entstehung der Erkrankung sind zwei Mechanismen hauptverantwortlich: 1. zelluläre Degeneration und 2. der daraus resultierende Verlust des Neurotransmitters Dopamin (Goetz und Pal, 2014). Auch andere monoaminerge Neurone und Neurotransmittersysteme sind von der Degeneration betroffen und können zu den motorischen Einschränkungen bei Parkinson-Patienten beitragen. Von besonderer Relevanz sind sie jedoch für die Entstehung und Therapie der nicht-motorischen Symptome, wie z. B. Depression, Müdigkeit, Schlafstörungen oder Demenz (Pavese et al., 2011).

Die PD galt lange als sporadische Erkrankung ohne genetische Ursache. Inzwischen sind eine Vielzahl von Genen bekannt, deren Mutationen mit der Entstehung der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden (Hernandez et al., 2016). Neuropathologisch ist neben der Degeneration dopaminerger Neurone der SNc das Auffinden sogenannter Lewy-bodies in den betroffenen Hirnregionen ein zentrales Charakteristikum. Es handelt sich hierbei um Aggregate von α -Synuklein, welche exklusiv in spezifischen, vulnerablen Neuronentypen des zentralen, peripheren und enterischen Nervensystems betroffener Patienten post mortem nachweisbar sind (Del Tredici und Braak, 2016, Pavlou et al., 2016). Durch die Entdeckung einer Mutation des α -Synuklein-Gens (SNCA) wurde erstmals ein direkter Bezug zwischen den pathomorphologischen Veränderungen und einem Gendefekt hergestellt (Hernandez et al., 2016). Ob das aggregierte α -Synuklein tatsächlich die Ursache für die Neuronendegeneration darstellt, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Dysfunktionen des proteosomalen und lysosomalen Systems sowie eine reduzierte mitochondriale Aktivität scheinen ebenfalls maßgeblich in die Pathophysiologie der Erkrankung involviert zu sein (Goetz und Pal, 2014).

In Anlehnung an die Hypothese zur Entstehung hypokinetischer und hyperkinetischer Bewegungsstörungen führt der Verlust striatalen Dopamins zu einer Enthemmung der Basalganglienausgangsstruktur und damit zu einer reduzierten thalamo-kortikalen Aktivität (s. oben und Abb. 2 A). Wie bereits erwähnt, gilt der Dopamin-Präkursor Levodopa bis heute als Goldstandard bei der Behandlung der PD (Goetz und Pal, 2014). Nach der Umwandlung zu Dopamin ersetzt er den fehlenden Neurotransmitter, birgt allerdings das Risiko bei Langzeittherapien Dyskinesien auszulösen (s. Abb. 2 B). Dopaminrezeptor-Agonisten wie z. B. Rotigotin (Nicht-Ergot-Derivat) oder Cabergolin (Ergot-Derivat) zeigen ebenfalls eine anti-Parkinson-Wirkung, allerdings ist ihre Effektivität i. d. R. geringer als die von Levodopa bei erhöhtem Risiko akuter Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Ödeme, Sedation und Schwindel (Fox et al., 2011). Initial oder als Begleittherapie werden auch Inhibitoren der Catechol-O-methyl-

Transferase und der Monoamino-Oxidase-B sowie Anticholinergika zur Behandlung des Tremors eingesetzt (Goetz und Pal, 2014, Bastide et al., 2015).

Das Risiko eine **LID** zu entwickeln korreliert positiv mit der Höhe der Levodopa-Dosis und dem Fortschritt der Neurodegeneration (Pilleri und Antonini, 2015, Reichmann, 2016). Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen oraler Levodopa-Einnahme und der Entwicklung von Dyskinesien wird insbesondere bei der Peak-Dose-Dyskinesie vermutet, dass ein lokaler Anstieg der Dopamin-Konzentration maßgeblich an der Pathophysiologie der LID beteiligt ist. Mit zunehmender Degeneration der dopaminergen Neurone kann das umgesetzte Dopamin nicht gespeichert werden, wodurch die synaptischen Dopamin-Spiegel stark mit den Plasmakonzentrationen von Levodopa korrelieren (Pilleri und Antonini, 2015). Die pulsative Stimulation verursacht vermutlich pathologische Veränderungen auf postsynaptischer Ebene, die dann zur Entwicklung der LID beitragen (Jenner, 2004). Wie in Abb. 2 B dargestellt, kommt es über die verstärkte dopaminerge Modulation des direkten und indirekten Weges der Basalganglienschleife zu einer vermehrten Inhibition der Basalganglienausgangsstruktur und somit zu einer Enthemmung des Thalamus mit einer daraus resultierenden erhöhten thalamo-kortikalen Aktivität. Positronen-Emissions-Tomographie- (PET-) Studien bei Parkinson-Patienten mit LID bestätigen eine Involvierung des Striatums und anderer Basalganglienkerne in die Pathophysiologie der Erkrankung (Jimenez-Urbieta et al., 2015). Des Weiteren wurden bei Parkinson-Patienten mit LID veränderte neuronale Aktivitätsmuster des GPi und STN nachgewiesen (Li et al., 2015). Die offensichtlichen Überschneidungen in der Pathophysiologie der PNKD und der LID geben einen rationalen Anlass für die Hypothese, dass es möglicherweise gemeinsame Zielstrukturen für die Therapie beider Erkrankungen gibt. Zurzeit gestaltet sich die Therapie dieser Dyskinesien sehr schwierig und meist unbefriedigend (s. unten).

2.3 Therapieoptionen

Die Therapie von Dyskinesien erfolgt i. d. R. zunächst medikamentös, in schweren therapieresistenten Fällen werden auch chirurgische Eingriffe zur gezielten Manipulation ausgesuchter Hirnstrukturen durchgeführt. Die lokale Applikation des Nervengiftes Botulinumtoxin stellt in Einzelfällen eine Behandlungsoption dar.

Paroxysmale non-kinesiogene Dyskinesie

Die **Pharmakotherapie** der PNKD stellt eine große Herausforderung dar. Trotz mäßiger Erfolgsaussichten wird die Anwendung von Antikonvulsiva empfohlen. Benzodiazepine wie z. B. Clonazepam (Ansprechrate etwa 30 %) können die Frequenz und Schwere der Attacken reduzieren (Unterberger und Trinkka, 2008, Waln und Jankovic, 2015). Bei erwiesenem PNKD-Gendefekt konnte in einer begrenzten Studie sogar bei 97 % der

Patienten ein positiver Effekt verzeichnet werden. Nach dem initialen Erfolg kam es nach mehrjähriger Behandlung jedoch gehäuft zu einem Wirkungsverlust (Bruno et al., 2007). Vereinzelt wird von einer erfolgreichen Therapie mit Haloperidol, Anticholinergika, Levetiracetam, Azetazolamid oder Levodopa berichtet (Mehta et al., 2009, Bhatia, 2011). Da PNKD durch emotionalen Stress, Müdigkeit, Ethanol oder Koffein ausgelöst werden kann, stellen die Erkennung und Vermeidung dieser Faktoren die wichtigste Strategie des Managements der PNKD dar (Waln und Jankovic, 2015). In vereinzelt Fällen mit lokal begrenzter sekundärer PNKD konnte ein positiver Effekt mit lokalen Applikationen von Botulinumtoxin erzielt werden (Blakeley und Jankovic, 2002).

Den entscheidenden Fortschritt der letzten Jahrzehnte in der Therapie der PNKD erbrachte die Entwicklung der tiefen Hirnstimulation (deep brain stimulation, **DBS**) (Skogseid, 2014). Ihre Vorteile gegenüber den früher durchgeführten Läsionen von Hirnstrukturen bestehen v. a. in der Reversibilität und der Möglichkeit zur Nachjustierung (Ostrem und Starr, 2008). Ursprünglich für die Behandlung der PD eingesetzt, hat sich das Indikationsgebiet dieser Methode inzwischen auf eine Vielzahl anderer zentral bedingter Erkrankungen motorischer aber auch psychiatrischer Natur ausgeweitet (Ineichen und Christen, 2015, Martinez-Ramirez et al., 2015). Hierfür werden mittels einer stereotaktischen Operation gezielt Sonden in das Gehirn implantiert, die hochfrequent ausgesuchte Kerngebiete elektrisch stimulieren. Bei Patienten mit PNKD und anderen Dystonieformen hat sich der GPi als erfolgreichste Zielstruktur für diese Maßnahme etabliert (van Coller et al., 2014, Picillo et al., 2016), aber auch der Thalamus und der STN wurden in einigen Studien erfolgreich manipuliert (Ostrem und Starr, 2008). Der Wirkungsmechanismus ist bislang ungeklärt, es wird jedoch vermutet, dass bestehende pathologische Entladungsmuster unterbrochen werden. Im Gegensatz zu Parkinson-Patienten ist die individuelle Feineinstellung der Spannung und Frequenz der Elektroden bei Dystonie-Patienten ungleich aufwendiger, da die Verbesserung der Symptome mit einer starken Zeitverzögerung eintritt und so mitunter zahlreiche Nachbehandlungen erforderlich sind (Picillo et al., 2016).

Die Methode der DBS ist gut etabliert und das Auftreten von Komplikationen ist aus neurochirurgischer Sicht relativ selten. Hinsichtlich anderer Therapieamethoden, wie z.B. der Pharmakotherapie, ist das Risiko ernsthafter Zwischenfälle jedoch ungleich höher. Viel Erfahrung besteht bei der Operation von Parkinson-Patienten, für welche folgende unerwünschte Nebenwirkungen bzw. Ereignisse festgestellt werden konnten: intrakranielle Hämorrhagien (1,9 %), Anfälle (1,3 %), intraoperative Bradykardie und Hypotension, tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie (0,7 %) sowie Aspirationspneumonien (1-4 %). Infektionen traten bei bis zu 15,2 %, Hauterosionen bei

bis zu 16 % und DBS-assoziierte Migration und Frakturen bei 5 % der operierten Patienten auf (Martinez-Ramirez et al., 2015). Bei Dystonie-Patienten besteht zusätzlich die Gefahr einer unerwünschten Verlangsamung feinmotorischer Bewegungen sowie einer Entwicklung von Sprach- und Gangstörungen (Picillo et al., 2016). Somit wird deutlich, dass die beträchtlichen Fortschritte im Bereich der DBS für die PNKD-Patienten zwar eine große Chance darstellen, aber mit nicht unerheblichen Risiken verbunden sind. Es besteht daher ein ungebrochen starker Bedarf für die Erforschung neuer Zielstrukturen zur Entwicklung wirksamer Medikamente für die Therapie der PNKD.

Levodopa-induzierte Dyskinesie

Die Behandlungsoptionen für LID sind zurzeit sehr eingeschränkt, daher liegt der Schwerpunkt auf der **Prophylaxe** bzw. Herauszögerung der Entwicklung von Dyskinesien. Nach Ansicht vieler Autoren sollte der erste Einsatz von Levodopa so lange wie möglich hinausgezögert werden. Dieser lange postulierte Ansatz ist heute jedoch nicht unumstritten (Damier, 2009, Pilleri und Antonini, 2015). Kommt es zum Einsatz, wird die Levodopa-Dosis möglichst niedrig gehalten, da ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Levodopa-Dosis und dem Risiko, Dyskinesien zu entwickeln, hergestellt werden konnte. In Anbetracht der vermuteten Pathophysiologie von Peak-Dose-Dyskinesien ist als weitere Strategie die Vermeidung hoher Schwankungen des Wirkstoffspiegels zu nennen, was z. B. durch eine gleichmäßige Freisetzung von Dopamin-Agonisten über transdermale Pflaster gewährleistet werden kann (Pilleri und Antonini, 2015). Der alternative Einsatz von nicht-dopaminergen Medikamenten kann in leichten Fällen unter Umständen für die initiale Therapie zufriedenstellende Ergebnisse bringen (s. oben).

Amantadin und Clozapin stellen zurzeit die einzigen **Add-on-Therapien** zur Behandlung der LID mit erwiesener Wirksamkeit dar (Elahi et al., 2012, Schaeffer et al., 2014). Für den N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor-Antagonisten Amantadin konnte schon Ende der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts eine antidyskinetische Wirkung bei Patienten mit motorischen Fluktuationen und Peak-Dose-Dyskinesien festgestellt werden, ohne dass die Anti-Parkinson-Wirkung des Levodopas negativ beeinflusst wurde (Verhagen Metman et al., 1998). In den folgenden Jahren bestätigten zahlreiche Studien eine Verbesserung der Dyskinesien von Levodopa-behandelten Parkinson-Patienten durch Amantadin (Del Dotto et al., 2001, da Silva-Junior et al., 2005, Bastide et al., 2015). Es gibt jedoch Hinweise, dass Amantadin bei Langzeitbehandlungen seine Wirksamkeit verliert und es nach dem Absetzen sogar zu einem Rebound kommen kann, d. h. zu einer verschlimmerten Symptomatik im Vergleich zur ursprünglichen Dyskinesieschwere (Thomas et al., 2004). Das Spektrum unerwünschter

Arzneimittelwirkungen beinhaltet v. a. zentral bedingte Beschwerden wie Nervosität, Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen, Müdigkeit und auch das Auftreten oder eine Verschlimmerung von Halluzinationen und Psychosen wird mit der Einnahme von Amantadin in Verbindung gebracht (Hayden et al., 1981, Crosby et al., 2003, Neagoe, 2013, Xu et al., 2016). Das atypische Neuroleptikum Clozapin konnte in einer Studie einen antidyskinetischen Effekt bei Patienten mit fortgeschrittener PD und LID erzielen, ohne die Parkinson-Symptomatik zu verschlimmern (Durif et al., 2004). Zurzeit fehlen jedoch weitere Studien, die die antidyskinetische Wirkung von Clozapin untersuchen und für einen Einsatz dieses Wirkstoffs zur Therapie der LID sprechen könnten.

Neurochirurgisch kann die LID in vielen Fällen ebenso wie die PNKD erfolgreich mit der **DBS** behandelt werden (s. oben). In Übereinstimmung mit jüngeren Untersuchungen zur Aktivität von Basalganglienkernen bei Parkinson-Patienten mit LID (Li et al., 2015) werden als Hirnstrukturen für die DBS v. a. die Aktivitäten des GPi oder des STN moduliert (Follett, 2004, Oyama et al., 2012). Wie zur Behandlung der PKND diskutiert, ist diese Methode trotz ihrer guten Etablierung mit nicht unerheblichen Risiken verbunden und stellt daher gewiss keine Routinemaßnahme dar. Im Hinblick auf den Mangel an wirksamen Medikamenten besteht demnach auch für die Therapie der LID die Notwendigkeit, neue pharmakologische Zielstrukturen zu erforschen, um die Lebensqualität der Parkinson-Patienten entscheidend zu verbessern.

3 ERKENNTNISSE AUS TIERMODELLEN FÜR DYSKINESIEN

Zurzeit sind Tiermodelle in der Forschung noch unverzichtbar, um komplexe pathophysiologische Vorgänge abzubilden und um diese dann anhand verschiedener Techniken genauer untersuchen zu können. Wie bereits eingangs erwähnt, sind für ihre Qualität und die aus ihnen ableitbaren Erkenntnisse die *Face Validity*, die *Construct Validity* und die *Predict Validity* entscheidend (s. Einleitung). Das ideale Tiermodell zeigt die Symptomatik der zu erforschenden Krankheit, deckt sich in den pathophysiologischen Vorgängen und ermöglicht eine exakte Prognose für die Wirksamkeit einer im Modell getesteten Therapie in der Klinik. Die Vereinigung aller Kriterien in nur einem Tiermodell ist kaum möglich, denn allein die unterschiedliche Art verhindert eine absolute Deckungsgleichheit. Daher existieren für ein und dieselbe Erkrankung meist diverse Tiermodelle, die unterschiedliche Aspekte der Erkrankung im Fokus haben. Prinzipiell kann man genetische Tiermodelle von iatrogenen Tiermodellen unterscheiden. Letztere werden am ursprünglich gesunden Tier erzeugt und können daher für viele Erkrankungen keine exakte Übereinstimmung der *Construct Validity* bieten. Meist dominieren hier einzelne bekannte pathophysiologische Mechanismen und erzeugen idealerweise einen charakteristischen Phänotyp, der dann genauer untersucht werden kann. Bei genetischen Tiermodellen steht i. d. R. die Auswirkung eines bekannten Gendefektes auf einen Organismus im Vordergrund. Bei Spontanmutanten mit ausgeprägtem Phänotyp kann ein vermutlicher Gendefekt unter Umständen lokalisiert werden. Ist dies nicht der Fall, so liefert das Tiermodell möglicherweise trotzdem eine gute Option zur Untersuchung der pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung. Im Folgenden werden Erkenntnisse zur Pathophysiologie von paroxysmalen und Levodopa-induzierten Dyskinesien, die aus Tiermodellen gewonnen werden konnten und einen wichtigen Beitrag zu unserem heutigen Verständnis dieser Erkrankungen geliefert haben, genauer erläutert.

3.1 Tiermodelle für die paroxysmale non-kinesiogene Dyskinesie

Die rasanten Fortschritte im Bereich der Generierung neuer Tiermodelle für definierte Gendefekte zeigen sich deutlich auf dem Forschungsgebiet der Dystonien, denen auch die PNKD zugeordnet wird (s. oben). Über die letzten Jahrzehnte wurden zahlreiche Mauslinien mit definierten Gendefekten erzeugt, die der Erforschung verschiedener Dystonie-Typen dienen (zur Übersicht s. Richter und Richter, 2014). Ein Großteil der genetischen Tiermodelle befasst sich jedoch mit permanenten Dystonie-Formen sodass der Erkenntniszuwachs bezüglich paroxysmaler Dystonien bzw. Dyskinesien sehr begrenzt ist. Zurzeit stellt die *PNKD*-Maus das einzige genetische Tiermodell für eine paroxysmale Dyskinesie dar, welches einem bekannten humanen Gendefekt zugeordnet werden kann (Richter und Richter, 2014). Auch bei der sogenannten „Tottering-Maus“ ist

der genetische Defekt der Mutante bekannt, es kann jedoch bis heute kein eindeutiger Bezug zu einem spezifischen humanen Dystonie-Typen hergestellt werden. In erster Linie wird sie als Tiermodell für die episodische Ataxie Typ-2 interpretiert, der Phänotyp mit den anfallsweisen dystonen Attacken, die u. a. durch Stress und Koffein ausgelöst werden können, weist jedoch auch starke Parallelen zur PNKD auf (Fureman et al., 2002). Eine Spontanmutation führte zur Entstehung der *dt^{sz}*-Hamstermutante, welche heute ein etabliertes Tiermodell für die PNKD darstellt. Durch die hervorragende Übereinstimmung mit der Symptomatik beim Menschen sowie die zuverlässige Ausprägung und gute Bewertbarkeit der Dyskinesie-Schwere im Tiermodell hat der *dt^{sz}*-Hamster bereits einen erheblichen Beitrag zur Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen von paroxysmalen Dyskinesien beitragen können (Wilson und Hess, 2013, Richter und Richter, 2014). Eine Identifizierung des vorliegenden Gendefektes der *dt^{sz}*-Hamstermutante steht jedoch noch aus.

Im Jahr 2012 berichteten Lee und Mitarbeiter erstmals von einer genetisch veränderten Mauslinie mit einer Mutation des zum Menschen äquivalenten *PNKD*-Gens, welches für den Phänotyp der PKND verantwortlich gemacht wird, dessen genaue Funktion jedoch bis heute unbekannt ist (s. o.). In ihren umfangreichen Studien konnten sie zeigen, dass während der Ausprägung von Ethanol- bzw. Koffein-induzierten Dyskinesien Neurone des GP, STN und der SNr bei **transgenen *PNKD*-Mäusen** verstärkt aktiviert werden. Eine zentrale Rolle der Basalganglien in der Pathophysiologie von paroxysmalen Dyskinesien konnte somit betätigt werden. Die Auslösbarkeit der Attacken durch Koffein und Ethanol entsprechen der humanen Symptomatik und unterstreichen den im Unterkapitel *Pathophysiologie* erläuterten Bezug zwischen der Metabolisierung dieser Substanzen, dem Gendefekt und der Ausprägung der PNKD (s. oben). Des Weiteren gibt es Hinweise auf verminderte basale Dopaminspiegel im Striatum von *PNKD*-Mäusen, die durch Koffein oder Ethanol überproportional ansteigen und zu einer verstärkten Aktivierung hochregulierter Dopamin-Rezeptoren führen sollen (Lee et al., 2012). In jüngsten Untersuchungen zeigten Shen und Mitarbeiter (2015) eine indirekte regulatorische Funktion des *PNKD*-Proteins auf die Neurotransmitterfreisetzung. Da der Phänotyp der *PNKD*-Maus jedoch nicht mit dem der *PNKD*-KO-Maus übereinstimmt, kann ein einfacher Funktionsverlust durch die Mutation des Gens vermutlich nicht ursächlich für die Ausbildung der Erkrankung sein (Shen et al., 2015). Das transgene *PNKD*-Mausmodell stellt eine vielversprechende Möglichkeit zur Untersuchung der Genfunktion und der Konsequenzen der Genmutation dar. Für die präklinische Untersuchung von möglichen Wirkstoffen zur Behandlung der PNKD scheint der ausgeprägte Phänotyp jedoch weniger geeignet zu sein.

Die sogenannte **Tottering-Maus** entstand durch eine Spontanmutation des *CACNA 1 a*-Gens, welches die α -Untereinheit der spannungsabhängigen $Ca_v2.1$ Kalzium-Kanäle vom P/Q-Typ kodiert (Fureman et al., 2002). Die Mutation dieses Gens manifestiert sich beim Menschen u. a. in der episodischen Ataxie Typ 2, aber auch ein familiärer Migränetyp, die spinocerebelläre Ataxie Typ 6 und einige seltene Epilepsieformen sind mit Defekten dieses Gens assoziiert (Kaja et al., 2015). Inzwischen sind mehrere Mausmodelle mit einer Mutation dieses Gens bekannt, von denen die meisten einen komplexen Phänotyp mit zerebellärer Ataxie aufweisen, der häufig in Verbindung mit Absence-Epilepsie und/oder anderen motorischen Symptomen wie Dyskinesien und Dystonien auftritt (Kaja et al., 2015). Auch die Tottering-Maus zeigt unter Ruhebedingungen eine milde Ataxie und Epilepsie-typische EEG-Veränderungen. Während der dyskinetischen Episoden sind diese jedoch weniger stereotyp ausgebildet und die Mäuse scheinen bei Bewusstsein zu sein (Noebels und Sidman, 1979, Shirley et al., 2008). Als Auslöser für die dyskinetischen Episoden konnten entsprechend der humanen PNKD Ethanol, Koffein und Stress ermittelt werden (Fureman et al., 2002). Übereinstimmend mit dem dominierenden Merkmal der Ataxie weisen eine Vielzahl der Untersuchungen auf eine bedeutende Rolle zerebellärer Dysfunktionen in die pathologischen Mechanismen der Erkrankung der Tottering-Maus hin (Kaja et al., 2015). Studien zur metabolischen Aktivität während der dyskinetischen Attacken zeigten erhöhte Stoffwechselaktivitäten in thalamischen Kernen und extrapyramidalen Hirnstammstrukturen sowie verminderte Stoffwechselaktivitäten in den tiefen Kleinhirnkernen und der SN (Noebels und Sidman, 1979). Die Tottering-Maus stellt in erster Linie ein Tiermodell für die episodische Ataxie Typ 2 dar. Im Hinblick auf ihren dyskinetischen Phänotyp und den bekannten Gendefekt untermauert sie jedoch die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen anfallsweise auftretenden Erkrankungen und Ionenkanaldefekten (Ptacek und Fu, 2004).

Yoon und Mitarbeiter berichteten im Jahr 1976 erstmals von einer Spontanmutation in einer Inzuchtlinie Syrischer Goldhamster. Die Autoren interpretierten die altersabhängig und durch Stress induzierbaren Bewegungsstörungen als Epilepsie (Yoon et al., 1976). In späteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Tiere während der motorischen Attacken bei Bewusstsein und die EEG-Muster unbeeinträchtigt sind (Löscher et al., 1989). Die Symptomatik der ***dt^{sz}-Hamster*** (*dt* = dyston; *sz* = seizure) weist eindeutige Übereinstimmungen mit der humanen PNKD auf. Das verantwortliche mutierte Gen konnte bis heute nicht identifiziert werden, ein Defekt des orthologen PNKD-Gens, welcher bei vielen Humanpatienten nachgewiesen wurde, wurde jedoch ausgeschlossen (Nakayama et al., 2008). Die dyskinetischen Attacken der *dt^{sz}-Hamster* sind von Dystonie-typischen EMG-Veränderungen begleitet, d. h. es konnten Kontraktionen

antagonistischer Muskeln demonstriert werden. Des Weiteren ist die Bewegungsstörung u. a. durch Stress, Koffein und Alkohol induzierbar und kann bis zu mehrere Stunden anhalten (Löscher et al., 1989). Wie beim Menschen sind pathomorphologisch keine offensichtlichen Läsionen oder Entwicklungsverzögerungen des ZNS erkennbar (Wahnschaffe et al., 1990). Das Tiermodell besitzt somit eine ausgezeichnete *Face Validity* und auch die Ansprechbarkeit auf Pharmaka stimmt weitestgehend mit der beim PNKD-Patienten überein. Phenytoin zeigt keine Wirksamkeit, GABA-mimetische Substanzen und Neuroleptika reduzieren hingegen den Schweregrad der Dystonie (Richter und Löscher, 1998). Durch umfangreiche Studien in den vergangenen Jahrzehnten hat sich die *dt^{sz}*-Hamstermutante zu einem gut etablierten Tiermodell für die PNKD entwickelt, welches einen entscheidenden Beitrag zum heutigen Verständnis paroxysmaler Dyskinesien und Basalganglienerkrankungen geleistet hat. Die individuell stabile Ausprägung der Dystonie zwischen dem 30. und etwa 42. Lebenstag, die durch ein standardisiertes Prozedere ausgelöst und nach einem klar definierten Scoresystem beurteilt werden kann, ermöglicht die Untersuchung des Einflusses möglicher Therapeutika oder Trigger auf den Schweregrad der Dystonie. Des Weiteren kann durch den altersabhängigen Verlauf ein Vergleich zwischen symptomatischen Tieren und *dt^{sz}*-Hamstern im Alter nach der Spontanremission (etwa ab der zehnten Lebenswoche) erfolgen.

Die Studien der ***dt^{sz}*-Hamstermutante** bestätigen eine zentrale Rolle der Basalganglien in der Pathophysiologie der paroxysmalen Dyskinesie (Richter et al., 1998, Gernert et al., 2000, Köhling et al., 2004). Im Alter der Dystoniaausprägung weisen die *dt^{sz}*-Hamster eine reduzierte Dichte hemmender GABAerger Interneurone im Striatum auf, die mit der Spontanremission der Bewegungsstörung verschwindet (Gernert et al., 2000, Hamann et al., 2005, Sander et al., 2005). Da die cholinergen Interneurone von dem Mangel nicht betroffen sind, kommt es vermutlich zu einer relativ erhöhten cholinergen Aktivität (Hamann et al., 2006). Weitere Studien konnten zeigen, dass die striatalen Dopaminspiegel während dystoner Attacken signifikant erhöht sind und die glutamaterge kortiko-striatale Aktivität bei *dt^{sz}*-Hamstern verstärkt ist (Hamann und Richter, 2004, Köhling et al., 2004). Dieser neuronalen Überaktivität kann durch den Mangel der GABAergen Interneurone vermutlich nicht ausreichend entgegengewirkt werden, wodurch es zu einer verstärkten Aktivität der striatalen Projektionsneurone kommt. In Einklang mit der Hypothese zur Entstehung hyperkinetischer Bewegungsstörungen (s. Kapitel 2.2.) resultiert dies in einer verminderten Aktivität des GPi und damit einer Enthemmung des Thalamus. Elektrophysiologische Studien an *dt^{sz}*-Hamstern bestätigen diese Hypothese (Gernert et al., 2000, Gernert et al., 2002). Auch andere Tiermodelle weisen auf eine pathophysiologische Bedeutung disinhibierter striataler

Projektionsneurone und Dysfunktionen oder Imbalancen des dopaminergen bzw. cholinergen Systems hin (Richter und Richter, 2014). Aufgrund der verlässlichen Symptomatik und der Übereinstimmungen in Klinik und Ansprechbarkeit auf Pharmaka stellt der dt^{sz} -Hamster ein ideales Tiermodell zur Erforschung neuer Therapieansätze und pathophysiologischer Mechanismen der PNKD dar. Daher stammt ein Großteil der im Rahmen dieser Arbeit diskutierten Erkenntnisse zur Bedeutung von Ionenkanälen als therapeutische Zielstrukturen für Dyskinesien aus diesem Tiermodell. Für Studien zur Klärung der konkreten pathophysiologischen Konsequenzen des PNKD-Gen-Defekts erscheinen jedoch andere Tiermodelle, wie z. B. die PNKD-Maus, geeigneter.

3.2 Tiermodelle für die Levodopa-induzierte Dyskinesie

Tiermodelle für die LID beruhen auf einer initialen Induktion der Parkinson-Symptomatik, welche i. d. R. durch ein systemisch oder lokal wirksames Neurotoxin ausgelöst wird. Die hierdurch erzeugte Degeneration dopaminergener Neurone der SNc führt zu einer striatalen Dopaminverarmung und bildet damit ein zentrales pathologisches Merkmal der PD nach. Anschließend kann durch die chronische Gabe von Levodopa ebenso wie beim Menschen die LID ausgelöst werden. Als Neurotoxine werden üblicherweise das systemisch wirksame 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) oder das ausschließlich lokal wirksame 6-OHDA verwendet (Iderberg et al., 2012). Während die Parkinson-Symptomatik in nicht-menschlichen Primaten durch die systemische Gabe des MPTPs erzeugt wird, werden bei den Nagern bevorzugt stereotaktische Operationen durchgeführt, die eine direkte Applikation des 6-OHDA in die relevanten Hirnstrukturen ermöglichen. Primatenmodelle besitzen aufgrund der starken Ähnlichkeit zum Menschen eine gute *Face Validity* sowie ein hohes Transferpotenzial, im Hinblick auf Tierschutzaspekte und aus ökonomischen Gründen erfolgt das Screening vielversprechender Therapeutika jedoch i. d. R. zuerst in Nagermodellen.

Nicht-menschliche Primaten

Die Anfang der 1980er Jahre zufällig entdeckte neurotoxische Wirkung von **MPTP**, welches in verunreinigtem Heroin von Drogenkonsumenten identifiziert werden konnte (Langston et al., 1983), dient heute in der experimentellen Forschung der gezielten Generierung von Tiermodellen für die PD. Das systemisch aufgenommene MPTP gelangt über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS und wird dort von den Astrozyten in das eigentlich toxische Agens MPP^+ umgewandelt. Dies besitzt eine hohe Affinität zu den Dopamin-Transportern (DAT), wodurch die Selektivität des Toxins für dopaminerge Neurone erklärbar ist. In den Neuronen hemmt es die mitochondrialen Komplexe I und II und führt damit zu einer gestörten ATP-Synthese mit einhergehender Energieverarmung der Zelle (Segura-Aguilar und Kostrzewa, 2015). Für die Primatenmodelle werden

i. d. R. Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus* bzw. marmosets (engl.)) oder Makaken (*Macaca fascicularis* oder *Macaca mulatta*) verwendet, eher selten kommt es zum Einsatz von Totenkopffaffen oder Grünen Meerkatzen (Morin et al., 2014).

Haltung und Handling von **Weißbüschelaffen** sind aufgrund ihrer kleinen Größe verhältnismäßig einfach, weshalb sie gerne in der neurowissenschaftlichen Forschung verwendet werden (Morin et al., 2014). Sechs bis zehn Tage Levodopa-Applikation bei MPTP-behandelten Tieren führen i. d. R. zu einer zuverlässigen Auslösung dyskinetischer Bewegungsstörungen, wobei die Chorea-artigen, dystonen und auch die ziellosen repetitiven Bewegungen gute Parallelen zur humanen LID aufweisen (Pearce et al., 1995). Allerdings sind die durch Levodopa ausgelösten Hyperkinesien bei den MPTP-Weißbüschelaffen so ausgeprägt, dass eine Differenzierung der unterschiedlichen Bewegungsstörungen stark erschwert wird (Fox und Brotchie, 2010). Die robuste verstärkte lokomotorische Aktivität als Reaktion auf die Levodopa-Gabe eignet sich jedoch für erste Abschätzungen bei neuen Antiparkinson-Substanzen hinsichtlich ihrer Überlegenheit allein oder als Add-on-Therapie gegenüber dem Goldstandard der Levodopa-Behandlung (Iderberg et al., 2012, Morin et al., 2014). Für eine gute *Predictive Validity* des Tiermodells sprechen u. a. die antidsykinetische Wirkung des NMDA-Rezeptorantagonisten Amantadin sowie serotonerger Substanzen, für welche auch bei Parkinson-Patienten ein positiver Einfluss auf die Ausprägung der LID gezeigt werden konnte (Hill et al., 2004, Goetz et al., 2007, Fox et al., 2011, Huot et al., 2014). Diese Ergebnisse bestätigen die Rolle einer glutamatergen Überaktivität in der Pathophysiologie der LID (s. Kapitel 2.2.) und deuten auf eine Involvierung des serotonergen Systems, wie sie bereits im Rattenmodell für die LID gezeigt werden konnte (Carta et al., 2007). In Übereinstimmung mit der Hypothese einer relativen cholinergen striatalen Überaktivität bei dystonen Hamstern verstärkt die Gabe von zentral wirksamen Cholinergika die dystone Komponente der LID bei Weißbüschelaffen (Jackson et al., 2014). Im Weißbüschelaffenmodell konnten somit einige Hypothesen zur Pathophysiologie von Dyskinesien bestätigt werden. Als relativ einfach zu haltendes Primatenmodell ist es gut zum Screening von Substanzen geeignet, welche in Nagern bereits eine antidyskinetische Wirkung zeigen konnten. Für eine genauere Auflösungsstärke bezüglich der unterschiedlichen Dyskinesie-Ausprägungen sind jedoch anspruchsvollere Primatenmodelle erforderlich (Iderberg et al., 2012).

Hierfür werden v. a. **Makaken** eingesetzt, bei welchen prinzipiell analog zu den Protokollen bei den Weißbüschelaffen zuerst die Parkinson-Symptomatik mittels MPTP und dann die LID durch chronische Levodopa-Gabe induziert werden. Die ausgesprochen gute *Face* und *Predictive Validity* sowie die hohe Strukturanalogie zu

den Basalganglien der Menschen entsprechen dem hohen translationalen Wert dieses Tiermodells und prädestinieren es für finale Studien vor dem Eintritt in die klinischen Phasen der Arzneimittelentwicklung (Iderberg et al., 2012, Morin et al., 2014). Neben den gut zu beurteilenden choreoformen und dystonen Bewegungsstörungen und dem auftretenden Ballismus (Boyce et al., 1990) bilden MPTP-behandelte Makaken ein breites Spektrum an nicht-motorischen Parkinson-Symptomen ab (Schneider, 1990, Chaumette et al., 2009), was eine umfassende Untersuchung der komplexen Wirkungen neuer Therapeutika ermöglicht. Die veränderte neuronale Aktivität in Basalganglien-kernen von Parkinson-Patienten scheint vergleichbar zu sein und bestätigt insbesondere die Involvierung des GPi und STN (Tachibana et al., 2011, Morin et al., 2014). Auch im Makaken-Modell konnte die antidyskinetische Wirkung von Amantadin bestätigt werden (Blanchet et al., 1998) und der positive Effekt spezifischer Antagonisten des metabotropen Glutamat-5-Rezeptors (mGlu5) auf den Schweregrad und die Entwicklung der LID (Berg et al., 2011, Gregoire et al., 2011, Morin et al., 2013) unterstützt die Hypothese einer glutamatergen Überaktivität in der Pathogenese dieser Bewegungsstörung. Weitere Studien demonstrierten erhöhte α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure- (AMPA-), NMDA/2B- und mGlu5-Bindungen in Basalganglien-kernen dyskinetischer Affen bei unveränderter Affinität striataler mGlu5 (Morin et al., 2013). Verschiedene Serotonin-Rezeptor-Agonisten zeigten im Makakenmodell antidyskinetische Effekte, die jedoch teils zu Lasten der therapeutischen Wirksamkeit von Levodopa gehen (Bezard et al., 2013, Fidalgo et al., 2015, Huot et al., 2015). Auf eine Involvierung dieses Neurotransmittersystems weisen auch pathomorphologische Untersuchungen, die eine Maladaptation des serotonergen Systems bei dyskinetischen Makaken in hoher Übereinstimmung mit Befunden bei Parkinson-Patienten mit LID zeigen konnten (Rylander et al., 2010, Morin et al., 2015). Veränderte Bindungen an den α 7nAChR im Tiermodell und beim Menschen sowie die antidyskinetische Wirkung eines positiven allosterischen Modulators des cholinergen M4-Rezeptors deuten auf das cholinerge System als Ansatzpunkt für neue potenzielle Therapeutika hin (Morissette et al., 2016, Shen et al., 2016). Abgesehen vom Tierschutzaspekt, welcher einen starken Rechtfertigungsgrund für den Einsatz dieser hoch entwickelten Organismen in Tierversuchen fordert, werden auch aus ökonomischen und logistischen Gründen initial meist andere Tiermodelle zur Erforschung der Pathophysiologie und der Wirksamkeit neuer potenzieller Therapeutika dem Makaken-Modell vorgezogen. Hinzu kommt, dass die Dyskinesie-Ausprägung individuell stark variiert, was zwar die humane Symptomatik gut widerspiegelt, jedoch die statistische Aussagekraft von Ergebnissen einschränkt (Potts et al., 2014).

Nager

Die Erzeugung von Parkinson-Symptomen erfolgt in den Nagermodellen seltener durch MPTP, sondern meist durch das selektive Neurotoxin **6-OHDA**, welches Ende der 1960er Jahre von Thoenen und Mitarbeiter entdeckt wurde (1968). Diese Substanz besitzt eine hohe Affinität für Noradrenalin-Transporter und DAT, wodurch die Schädigung selektiv noradrenerge und dopaminerge Neurone betrifft. Das aufgenommene Toxin autooxidiert und initiiert die Entstehung zahlreicher sogenannter reaktiver Sauerstoffspezies, welche die antioxidative Kapazität der Zellen überfordern und letztendlich zum Zelltod führen (Segura-Aguilar und Kostrzewa, 2015). Ungerstedt veröffentlichte 1968 erstmals Studien, in welchen durch eine stereotaktische Operation gezielt unilateral 6-OHDA in verschiedene Hirnstrukturen von Ratten injiziert wurde, dort zu Läsionen des noradrenergen und dopaminergen Systems führte und nach nigraler Applikation eine Asymmetrie der Motorik erzeugte (Ungerstedt, 1968). Dieses inzwischen als „Ungerstedt-Modell“ bekannte Tiermodell bildet in seinen Grundzügen bis heute die Basis der 6-OHDA-induzierten unilateralen Parkinsonmodelle beim Nager. Wird Tieren mit einseitiger 6-OHDA-Läsion des dopaminergen Systems Levodopa oder ein anderer Dopamin-Agonist appliziert, so entwickeln sie eine verstärkte Lokomotion mit Rotationen kontralateral zur geschädigten Hirnhälfte. Es wird vermutet, dass das Rotationsverhalten durch eine Supersensitivität der Dopamin-Rezeptoren der denervierten Seite entsteht (Bastide et al., 2015). Die Rotationen wurden über viele Jahre als Korrelat für die Antiparkinson-Wirkung von Substanzen interpretiert (Cenci und Ohlin, 2009). Henry und Mitarbeiter (1998) konnten jedoch zeigen, dass diese Reaktion auf dopaminerge Substanzen durch wiederholte Gaben verstärkt werden kann und eindeutige Parallelen zur LID aufweist.

Lundblad und Mitarbeiter (2002) entwickelten das Tiermodell weiter und führten eine pharmakologische Validierung mittels verschiedener Wirkstoffe durch. Die Degeneration dopaminergener Neurone der SN und damit die Induktion der Parkinson-Symptomatik in **Ratten** kann zuverlässig durch die Injektion von 6-OHDA in das mediale Vorderhirnbündel (MFB) erzielt werden, welches die dopaminergen Projektionsbahnen der SN zum Striatum beinhaltet (Deumens et al., 2002). Analog zu den bereits erläuterten Primatenmodellen werden die Ratten anschließend chronisch mit Levodopa behandelt, um die Dyskinesien auszulösen. Ihre Ausprägung korreliert stark mit dem Ausmaß der striatalen Denervation (Winkler et al., 2002, Nadjar et al., 2009). Die als „abnormal involuntary movements“ (AIM) bezeichneten Dyskinesien entsprechen, wie auch bei den anderen bereits erläuterten Tiermodellen für die LID, den Peak-Dose-Dyskinesien des Menschen (Cenci und Ohlin, 2009). Sie sind in vier Subtypen unterteilbar, von welchen die lokomotorische Form den oben beschriebenen Rotationen

entspricht. Die anderen Subtypen sind topographisch (orolingual, Gliedmaße oder Rumpf) kategorisiert, beschränken sich jeweils auf Bewegungsstörungen der zur Läsion kontralateralen Körperseite und werden in unterschiedliche Schweregrade, die v. a. von der Frequenz des Auftretens abhängig sind, unterteilt (**RICHTER UND SANDER, 2010**; NR. 1). Eine Differenzierung zwischen dystonen und ballistischen Bewegungsstörungen erfolgt i. d. R. nicht, die Unterscheidung der Subtypen und die Abgrenzung zur Hyperkinesie ermöglichen jedoch eine profunde Beurteilung der Dyskinesie. In Übereinstimmung mit der Wirkung bei Humanpatienten konnte im Rattenmodell für die LID das antidyskinetische Potenzial von Amantadin und Clozapin demonstriert und somit eine gute *Predictive Validity* des Tiermodells bestätigt werden (Dekundy et al., 2007).

Neben der großen Bedeutung des **LID-Rattenmodells** für die präklinische Testung neuer Wirkstoffe hat es in den vergangenen Jahren maßgeblich zur Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen der LID beigetragen (Iderberg et al., 2012, Cenci, 2014). Carta und Mitarbeiter (2007) demonstrierten im Rattenmodell die hohe Relevanz des serotonergen Systems in der Pathophysiologie der LID. Ihre Untersuchungen waren der Grundbaustein für die bis heute geltende Hypothese, dass Levodopa im Striatum von PD-Patienten größtenteils von serotonergen Nervenendigungen zu Dopamin synthetisiert wird und aufgrund des mangelnden Regelmechanismus einen temporären unkontrollierten Anstieg der Dopamin-Konzentrationen verursacht. Die verstärkte Stimulation der supersensitiven Dopamin-Rezeptoren im denervierten Striatum von LID-Patienten (Bastide et al., 2015) resultiert gemäß dem bereits erläuterten Basalganglienschema in einer vermehrten Hemmung der Basalganglienausgangsstruktur mit folgender Enthemmung des Thalamus (s. Abb. 2B.). Zusätzlich scheint eine erhöhte glutamaterge Aktivität kortiko-striataler und STN-Gpi/SNr Projektionen zur Entwicklung der LID beizutragen (Dupre et al., 2011, Mela et al., 2012). Erstere konnte auch beim dt^{SZ} -Hamster nachgewiesen werden (s. oben) und trägt vermutlich in beiden Dyskinesiemoellen in Verbindung mit einer veränderten synaptischen Plastizität zu einer erhöhten Erregbarkeit der striatalen Projektionsneurone bei (Köhling et al., 2004, Bastide et al., 2015). Hinweise auf veränderte Glutamat-Rezeptoren (GluR), sowohl in ihrer Zusammensetzung als auch in der Dichte und synaptischen Lokalisation, stützen die Hypothese einer Involvierung des glutamatergen Systems in die Pathogenese der paroxysmalen Dyskinesie des dt^{SZ} -Hamsters und der LID im Rattenmodell (s. unten; Nobrega et al., 1997, Nobrega et al., 2002, Sgambato-Faure und Cenci, 2012, Avchalumov et al., 2014).

Aufgrund der im **Rattenmodell** für die LID erlangten Erkenntnisse konnte das Verständnis zu den pathologischen Mechanismen der Erkrankung signifikant ausgebaut

werden. Hier hat insbesondere das Basalganglienschema zur Darstellung der Bedeutung verschiedener Neurotransmitter und Basalganglienverschaltungen im Zusammenhang mit der Entstehung von Dyskinesien einen großen Beitrag geleistet. Wie im Unterkapitel *Pathophysiologie* bereits diskutiert, sind jüngste Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen jedoch nicht mehr in diesen traditionellen Erklärungsansatz einbaubar und rücken das Entladungsmuster von Basalganglienstrukturen in den Vordergrund (Calabresi et al., 2014). Dennoch bildet das Basalganglienschema bis heute die Grundlage zahlreicher rationaler Ansätze für die Entwicklung neuer Therapeutika zur Behandlung der LID. Gerade im Zusammenhang mit Erkenntnissen zu Veränderungen auf zellulärer und postsynaptischer Ebene der Neurone der Basalganglienkerne konnte die Hypothese erweitert werden. Basierend hierauf wurde im Rattenmodell für die LID u. a. eine antidyskinetische Wirksamkeit für Antagonisten des mGlu5-Rezeptors oder spezifischen Antagonisten der NR2B-Untereinheit des glutamatergen NMDA-Rezeptors (Dekundy et al., 2006, Rylander et al., 2009, Kong et al., 2015) sowie von Agonisten des nAChR (Bordia et al., 2008) bestätigt, die auch in Primatenmodellen oder in präklinischen Studien am Menschen gezeigt werden konnte (Nash et al., 2004, Quik et al., 2007, Nutt et al., 2008). Mit seiner guten *Face Validity* stellt das Rattenmodell für die LID ein ausgezeichnetes Tiermodell zur präklinischen Testung von Wirkstoffen dar, deren *Predictive Validity* in vielen Fällen demonstriert werden konnte. Trotz seiner iatrogenen Erzeugung teilt es zahlreiche pathologische Mechanismen mit der humanen LID und ermöglicht somit eine vielfältige Erforschung der Erkrankung.

Erkenntnisse aus **Mausmodellen** zur Pathophysiologie der LID sind hingegen bislang eher beschränkt. Aufgrund von Tierschutzaspekten und der Überlegung, für besondere Fragestellungen auf die Vielzahl genetischer Mauslinien für die PD zurückgreifen zu können, wurde in den letzten Jahren die Etablierung eines Mausmodells für die LID stark voran getrieben. Lundblad und Mitarbeiter (2004) konnten erstmals durch striatale 6-OHDA-Läsion und einem leicht modifizierten Induktionsprotokoll AIMs bei Mäusen auslösen und beurteilen. Anschließende Studien zeigten eine gute Ansprechbarkeit der AIMs auf antidyskinetische Wirkstoffe wie Amantadin und Buspiridon, die Dyskinesieausprägung hielt jedoch kein stabiles Niveau, was die Eignung dieses Tiermodells für das Austesten antidsykinetischer Potenziale von Substanzen stark einschränkt (Lundblad et al., 2005). Francardo und Mitarbeiter (2011) demonstrierten einige Jahre später, dass dieser Nachteil bei der Läsion des MFB nicht auftritt und die interindividuelle Variabilität der Ausprägung der Dyskinesieschwere stark reduziert werden kann. Die anfangs sehr hohe Operations-bedingte Mortalität konnte durch eine intensive postoperative Pflege dramatisch reduziert werden (Francardo et al., 2011).

Das Mausmodell für die LID eignet sich gut für molekulare Studien in genetisch veränderten Mauslinien und konnte hier bereits zu einem beachtlichen Erkenntniszuwachs beitragen (Francardo und Cenci, 2014, Bastide et al., 2015). Die Erzeugung der LID in genetischen Parkinsonmodellen ohne zusätzliche neurotoxische Läsion ist jedoch zurzeit aufgrund des mangelnden Phänotyps der vorhandenen Mauslinien stark beschränkt, da bei fehlender Degeneration nigraler dopaminerger Neurone keine Dyskinesien durch Levodopa ausgelöst werden können (Iderberg et al., 2012, Francardo und Cenci, 2014). Allein bei der *Aphakia-Maus*, welche aufgrund einer Null-Mutation eine altersabhängige nigrostriatale dopaminerge Degeneration aufweist, wurde bislang von einer erfolgreichen Induktion der Bewegungsstörung durch die chronische Behandlung mit Levodopa berichtet. Erste Untersuchungen in diesem Mausmodell sprechen für eine gute *Predictive* und *Construct Validity* (Ding et al., 2007, Ding et al., 2011). Insgesamt sind Mausmodelle für die LID aufgrund der geringen Größe der Tiere, der damit einhergehenden erschwerten Differenzierung der Dyskinesieformen und Beurteilung der Dyskinesieschwere, sowie aufgrund des weniger komplexen Verhaltensrepertoires für die präklinische Testung von Wirkstoffen weniger geeignet. Gerade in Kombination mit den genetischen Parkinsonmodellen stellen sie jedoch eine vielversprechende ergänzende Option zur Erforschung der Pathophysiologie der LID dar.

4 IONENKANÄLE ALS THERAPEUTISCHE ZIELSTRUKTUREN

Episodische neurologische Erkrankungen können häufig den sogenannten „Channelopathien“ zugeordnet werden, d. h. sie werden durch Mutationen von Ionenkanälen oder ihren interagierenden Proteinen verursacht (Ryan und Ptacek, 2010). Auch bei einigen paroxysmalen Dyskinesien konnten Ionenkanaldefekte als mögliche Ursache für die Erkrankungen identifiziert werden (s. Kapitel 2.1. und 2.2.) und somit die hohe Bedeutung dieser Strukturen für die physiologischen Funktionen des Gehirns bestätigt werden. Im Hinblick auf die Hypothesen zur Entstehung hyperkinetischer Bewegungsstörungen stellt die gezielte Manipulation von Ionenkanälen eine vielversprechende Strategie zur Wiederherstellung der abnormen Aktivität von Neuronen der Basalganglienkerne dar. Im Folgenden werde ich Studien vorstellen und diskutieren, in denen wir mithilfe von Tiermodellen der Bedeutung verschiedener Ionenkanäle als therapeutische Zielstrukturen für die Behandlung der PNKD sowie der LID nachgegangen sind. Neben der prädiktiven Aussagekraft der Ergebnisse konnten so auch Rückschlüsse auf die Pathophysiologie der Erkrankungen gezogen werden.

4.1 Inhibition exzitatorischer Ionenkanäle

Glutamat-Rezeptoren

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des ZNS und von zentraler Bedeutung sowohl für die synaptische Übertragung als auch für die neuronale Plastizität (Gogas, 2006). Die ionotropen GluR sind an Natrium-Ionen- (Na^+ -) Kanäle gekoppelt, die bei Öffnung zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran führen. Zusätzlich sind einige GluR auch durchlässig für Kalzium- (Ca^{2+} -) und/oder Kalium- (K^+ -) Ionen und lösen hierüber weitere intrazelluläre Signalketten aus oder sind beteiligt an der Repolarisation der Zellmembran (Danysz et al., 1995). Insbesondere eine veränderte bzw. exzessive Aktivität des NMDA-Rezeptorkomplexes konnte bereits mit einer Reihe neurologischer Erkrankungen in Verbindung gebracht werden (Kemp und McKernan, 2002, Loftis und Janowsky, 2003).

In Übereinstimmung mit der Hypothese zur Entstehung von Hyperkinesien weisen frühere Studien der dt^{SZ} -Hamstermutante auf eine pathophysiologische Rolle des glutamatergen Systems bei der PNKD hin. Die systemische Gabe von Antagonisten des AMPA- sowie des NMDA- Rezeptors, beides Ionenkanal-gekoppelte GluR, zeigte eine antidystone Wirkung (Löscher und Richter, 1993, Richter et al., 1993, Richter und Löscher, 1997). Sowohl Rezeptorautoradiographie-Studien als auch intrastriatale Applikationen von GluR-Antagonisten weisen auf eine hohe Bedeutung der Basalganglieneingangsstruktur, dem Striatum, bei der Vermittlung dieser Effekte hin (Nobrega et al., 1997, Nobrega et al., 2002, **Sander und Richter**, 2007). Dies steht

auch in Übereinstimmung mit einer erhöhten kortiko-striatalen glutamatergen Aktivität beim *dt^{sz}*-Hamster, welche im Rahmen von elektrophysiologischen Untersuchungen festgestellt werden konnte (Köhling et al., 2004).

Im Hinblick auf das Basalganglienschema (s. Abb. 2) müsste die systemische Gabe von GluR-Antagonisten jedoch die unter pathologischen Bedingungen bereits reduzierte Aktivität glutamaterger Projektionen vom STN zum EPN zusätzlich vermindern, was in einer Verstärkung der Dystonie resultieren oder zumindest der striatalen antidystonen Wirkung entgegenwirken müsste. Zahlreiche Studien bestätigten bereits die hohe Bedeutung einer veränderten Aktivität der Basalganglienausgangsstruktur für die Pathogenese der Dystonie im Hamstermodell für die PNKD (Gernert et al., 2000, Bennay et al., 2001, Gernert et al., 2002, Leblois et al., 2010). Um diesem vermeintlichen Widerspruch weiter nachzugehen, führten wir **lokale Injektionen von GluR-Antagonisten in den EPN** von *dt^{sz}*-Hamstern durch (HAMANN ET AL., 2010; NR. 2). Die lokale Applikation des NMDA-Rezeptor-Antagonisten D(-)-2-Amino-5-Phosphopentansäure (AP-5) als auch des AMPA-Rezeptor-Antagonisten 2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoylbenzol(f)quinoxalin (NBQX) erzielte tatsächlich nur marginale Effekte auf die Dystonie-Ausprägung, was die Hypothese eines mangelnden Einflusses des EPN auf die antidystone Wirksamkeit nach systemischer Verabreichung von Antagonisten der ionotropen GluR bestätigt. In derselben Studie konnte auch die Applikation GABA-modulierender Wirkstoffe keine überzeugenden Effekte auf die Dystonie bei *dt^{sz}*-Hamstern auslösen (Hamann et al., 2010). Wie vorangegangen erläutert, gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass veränderte Entladungsraten und Entladungsmuster der Neurone der Basalganglienausgangsstruktur für die Pathogenese von Dyskinesien von hoher Bedeutung sind (Gernert et al., 2002, Lee et al., 2007, Yin, 2016). Scheinen die Neurone des EPN für pharmakologische Manipulationen zur Beeinflussung von Dyskinesien eher ungeeignet, so hat sich der GPi (bzw. EPN des Nagers) als erfolgreiche Zielstruktur für die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung von Dyskinesien beim Menschen etabliert (s. Kapitel 2.3 und van Coller et al., 2014, Picillo et al., 2016). Dies wurde in der Hamstermutante als Tiermodell für eine paroxysmale Dyskinesie bestätigt (Harnack et al., 2004, Leblois et al., 2010) und weist erneut auf die Komplexität der Funktion der Basalganglien hin.

Weitere Einblicke in die Rolle der GluR für die Pathogenese der PNKD beim ***dt^{sz}*-Hamster** sowie für ihr mögliches therapeutisches Potenzial lieferten Studien zur Wirksamkeit von **Kynuren3-Hydroxylase-Inhibitoren**. Frühere Untersuchungen zeigten erhöhte Konzentrationen von Kynurensäure in Gehirn-Homogenaten von *dt^{sz}*-Hamstern (Richter et al., 1996). Kynurensäure ist ein endogener Antagonist von ionotropen GluR

(Schwarcz und Pellicciari, 2002) und die Ergebnisse wurden als Gegenregulation auf eine verstärkte glutamaterge Aktivität interpretiert, was in späteren Untersuchungen (s. oben) bestätigt werden konnte. Folgestudien demonstrierten eine antidystone Wirksamkeit des Kynuren-3-Hydroxylase-Inhibitors 3,4-Dimethoxy-N-[4-(3-Nitrophenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid (Ro 61-8048) nach systemischer Gabe, der mit einem signifikanten Anstieg der Kynurensäure-Konzentrationen in verschiedenen Hirnregionen, u. a. dem Striatum von dt^{sz} -Hamstern, einherging (Richter und Hamann, 2003). Um zu verifizieren, ob das Striatum den antidystonen Effekt von Ro 61-8048 maßgeblich vermittelt haben könnte, untersuchten wir die antidystone Wirksamkeit der Substanz nach striataler Applikation bei dt^{sz} -Hamstern (HAMANN ET AL., 2008; NR. 3). Tatsächlich reduzierte der Kynuren-3-Hydroxylase-Inhibitor nach intrastriataler Gabe der mittleren sowie der hohen Dosis den Schweregrad der Stress-induzierten Dystonie signifikant. Im Gegensatz zu der Wirkung nach systemischer Gabe hielt der Effekt jedoch nur die erste Beobachtungsstunde an. Die unterschiedliche Applikationsart bedingt vermutlich abweichende Konzentrationsverläufe des Wirkstoffs mit später einsetzender maximaler Konzentration der systemisch injizierten Substanz im Vergleich zur striatalen Applikationsroute. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese zeigten Studien, dass die maximalen striatalen Kynurensäure-Konzentrationen bei Ratten erst zwei bis drei Stunden nach intraperitonealer Gabe von Ro 61-8048 erreicht werden (Urenjak und Obrenovitch, 2000, Moroni et al., 2005). Auch wenn nach striataler Gabe der gehemmte Abbau von Kynurensäure erst verzögert zum Anstieg der Konzentrationen führen sollte, so ist davon auszugehen, dass die Maximalkonzentrationen weitaus früher erzielt werden als nach systemischer Gabe, da der Wirkstoff nicht erst resorbiert werden muss. Neben der inhibitorischen Wirkung auf ionotrope GluR könnte auch die Modulierung anderer Neurotransmittersysteme durch Kynurensäure zu dem antidystonen Effekt des Kynuren-3-Hydroxylase-Inhibitors beigetragen haben. Amori und Mitarbeiter (2009) konnten zeigen, dass reduzierte striatale Kynurensäure-Konzentrationen mit einem starken Anstieg der extrazellulären Dopamin-Konzentration einhergehen. Wie bereits erläutert (s. Kapitel 3.1.), scheint eine erhöhte striatale dopaminerge Aktivität eine maßgebliche Rolle in der Pathophysiologie der PNKD des dt^{sz} -Hamsters einzunehmen (Rehders et al., 2000, Hamann und Richter, 2004). Des Weiteren ist Kynurensäure ein nicht-kompetitiver Antagonist des $\alpha 7nAChRs$ und vermag hierüber striatale GABA-Spiegel zu modulieren (Beggiato et al., 2013). Insbesondere Kynuren-3-Hydroxylase-Inhibitoren wie Ro 61-8048, die im Gegensatz zu Kynurensäure die Blut-Hirn-Schranke passieren können, werden daher als attraktive potenzielle Therapeutika für diverse ZNS-Erkrankungen gehandelt, so u. a. auch zur Behandlung der LID (Nemeth et al., 2006, Tan und Yu, 2012).

Die antidyskinetische Wirkung der GluR-Antagonisten im Hamstermodell für die PNKD weist auf mögliche therapeutische Zielstrukturen zur Behandlung von Dyskinesien, die mangelnde Selektivität bedingt jedoch ein ungünstiges Nebenwirkungsspektrum der getesteten Substanzen. Dies gilt ebenso für den NMDA-Rezeptorantagonisten Amantadin, welcher zurzeit zur Behandlung der LID bei Parkinson-Patienten eingesetzt wird und auch im Rattenmodell antidyskinetische Eigenschaften aufweist (Hayden et al., 1981, Kemp et al., 1999, Lundblad et al., 2002, Crosby et al., 2003).

NMDA-Rezeptoren sind Heterotetramere, die aus einer Glycin-bindenden NR1-Untereinheit und einer oder mehrerer NR2[A-D]-Untereinheiten bzw. in seltenen Fällen einer NR3 Untereinheit, zusammengesetzt sind (Dingledine et al., 1999). Die Rezeptorzusammensetzung ändert sich in der Entwicklung und weist sowohl regionale als auch Zelltyp-spezifische Unterschiede auf (Wyllie et al., 2013). Selektive Antagonisten für definierte Rezeptor-Untereinheiten ermöglichen daher eine gezieltere Manipulation von definierten Gehirnregionen und -strukturen sowie eingehendere Studien bezüglich der pathologischen Mechanismen von Erkrankungen. Die zunehmenden Erkenntnisse über die Bedeutung der NR2B-Untereinheit für die pharmakologischen und funktionellen Eigenschaften des NMDA-Rezeptors haben die Synthese und Untersuchung diverser NR2B-Modulatoren in den vergangenen Jahren voran getrieben (Loftis und Janowsky, 2003). Initiale Studien mit dem selektiven NR2B-Antagonisten [R-(R,S)]-alpha-(4-hydroxyphenyl)-beta-methyl-4-phenyl-methyl-1-piperidine-propanol (Ro 25-6981) führten beim *dt^{sz}*-Hamster überraschenderweise zu einer Verschlimmerung der Dystonie nach systemischer Applikation (Richter, 2003). Diese Ergebnisse waren ein erster Hinweis darauf, dass die NR2B-Untereinheit des NMDA-Rezeptors nicht in die antidystone Wirkung von NMDA-Rezeptorantagonisten bei der Hamstermutante involviert ist. Weiterführende Untersuchungen bestätigten diese Hypothese. So zeigte NVP-AAM077, ein **Antagonist mit bevorzugter Aktivität an NR2A-enthaltenden NMDA-Rezeptoren**, eine starke antidystone Wirkung nach systemischer Gabe und verzögerte das Auftreten erster dystoner Symptome nach intrastriateller Gabe erheblich (AVCHALUMOV ET AL., 2014; NR. 4). Interessanterweise konnte zugleich eine erhöhte NR2A/NR2B-Ratio im Striatum von *dt^{sz}*-Hamstern im Vergleich zu Kontrolltieren nachgewiesen werden, und die schon in früheren Studien an striatalen Gehirnschnitten erwiesene erhöhte Neigung zur Ausbildung der Langzeitpotenzierung (LTP), eine Form der synaptischen Plastizität (Köhling et al., 2004), wurde durch die Gabe von NVP-AAM077 vollständig blockiert. Der NR2B-Antagonist Ro 25-6981 zeigte hingegen nur eine Tendenz zur Reduktion der LTP in der Hamstermutante, inhibierte die LTP von Kontrollhamstern jedoch gänzlich (Avchalumov et al., 2014). Die Aktivierung der NR2A-Untereinheit scheint daher maßgeblich in die Pathophysiologie der erhöhten LTP des kortiko-striatalen Weges

involviert zu sein. Im Hinblick auf die überzeugende antidystone Wirkung nach systemischer Gabe und das gute Nebenwirkungsprofil weisen unsere Untersuchungen darauf hin, dass NR2A-Antagonisten möglicherweise interessante Kandidaten für die Entwicklung neuer Therapeutika zur Behandlung der PNKD sein könnten.

Im **Rattenmodell für die LID** konnte ebenso wie beim dt^{sz} -Hamster eine erhöhte striatale NR2A/NR2B-Ratio nachgewiesen werden (Hallett et al., 2005, Gardoni et al., 2006), und in Folgestudien gelang es, die Anzahl der Ratten, die durch die Levodopa-Behandlung Dyskinesien entwickeln, durch eine Modulation der NMDA-Rezeptor-Zusammensetzung zu Lasten der NR2A-Untereinheit zu reduzieren (Gardoni et al., 2012). Auch im Makaken-Modell sind die striatalen NR2A-Untereinheiten dyskinetischer Affen im Vergleich zu Kontrolltieren und Parkinson-Tieren relativ erhöht (Hallett et al., 2005). Dennoch sind trotz einiger Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie die Ergebnisse zur Wirkung selektiver Antagonisten von NR2A- bzw. NR2B-Untereinheiten auf die LID-Ausprägung nicht deckungsgleich zu den Erkenntnissen aus dem hereditären Modell für die PNKD. Die **systemische Gabe des NR2A-präferierenden Antagonisten NVP-AAM077** erzielte wider Erwarten keine antidyskinetische Wirkung (Mabrouk et al., 2013). Dies entspricht auch eigenen Untersuchungen (s. Abb. 3), bei welchen auch eine höher gewählte Dosis (10 mg/kg) den Schweregrad der Dyskinesien nicht beeinflusste. Mabrouk und Mitarbeiter (2013) konnten jedoch zeigen, dass die intrastriatale Applikation von NVP-AM077 sowohl die GABA- als auch Glutamat-Spiegel im GP dyskinetischer Ratten reduziert und gleichzeitig die Glutamat-Gehalte der SNr bei gleichbleibenden GABA-Spiegeln erhöht. Die Autoren schlossen hieraus, dass die NR2A-Untereinheiten im Striatum dyskinetischer Ratten den striato-pallidalen Weg zwar tonisch stimulieren, jedoch die Dyskinesie-Ausprägung nicht unmittelbar beeinflussen. Auch Gardoni und Mitarbeiter (2012) konnten durch die Gabe selektiver NR2A-Peptide nur die Induktion der Dyskinesie verhindern (s. oben), nicht jedoch den Schweregrad bereits bestehender Dyskinesien beeinflussen. Die Modulation einer bereits etablierten LID scheint somit durch die systemische Gabe von NR2A-Antagonisten nicht möglich, und auch andere Studien bestätigen hierfür eine Dominanz des direkten Weges der Basalganglienschleife (Bateup et al., 2010, Mela et al., 2012). Die Befunde zur antidyskinetischen Wirkung von NR2B-Antagonisten sind hingegen sowohl innerhalb des Rattenmodells und als auch bezüglich anderer Tiermodelle für die LID heterogen. So erzeugte die systemische Gabe des NR2B-Antagonisten Ro 25-6981 im Weißbüschelaffen-Modell für die LID ebenso wie beim dt^{sz} -Hamster einen prodyskinetischen Effekt (Nash et al., 2004). Im Rattenmodell blieb die vermutete antidyskinetische Wirkung von Ro 25-6981 teils aus (Rylander et al., 2009) oder war vorhanden (Mabrouk et al., 2013). Die intrastriatale Gabe von Ro 25-6981 reduzierte bei

dyskinetischen Ratten den Schweregrad der Dyskinesien (Maranis et al., 2012). Bei Parkinson-Patienten mit hyperkinetischen Bewegungsstörungen wurden erhöhte NR1/NR2B-Rezeptorbindungen im Striatum festgestellt und in ersten präklinischen Untersuchungen zeigten NR2B-Antagonisten eine antidyskinetische Wirkung (Calon et al., 2003, Nutt et al., 2008). Die Studien zeigen, dass der Einfluss der NMDA-R-Untereinheiten auf die Pathogenese und Ausprägung der LID sehr komplex ist und nicht nur durch ein Tiermodell zuverlässig abgebildet werden kann. In Übereinstimmung mit den Erkenntnissen bei dyskinetischen Parkinson-Patienten sprechen die meisten Ergebnisse von Studien im Rattenmodell für eine dominante Rolle der NR2B-Untereinheit bei der Ausbildung der LID (Mabrouk et al., 2013). Leider scheint das Nebenwirkungsprofil der getesteten NR2B-Antagonisten jedoch ungünstiger als erwartet, was vorerst gegen ihre Eignung als neue Therapeutika für die LID spricht (Duty, 2012).

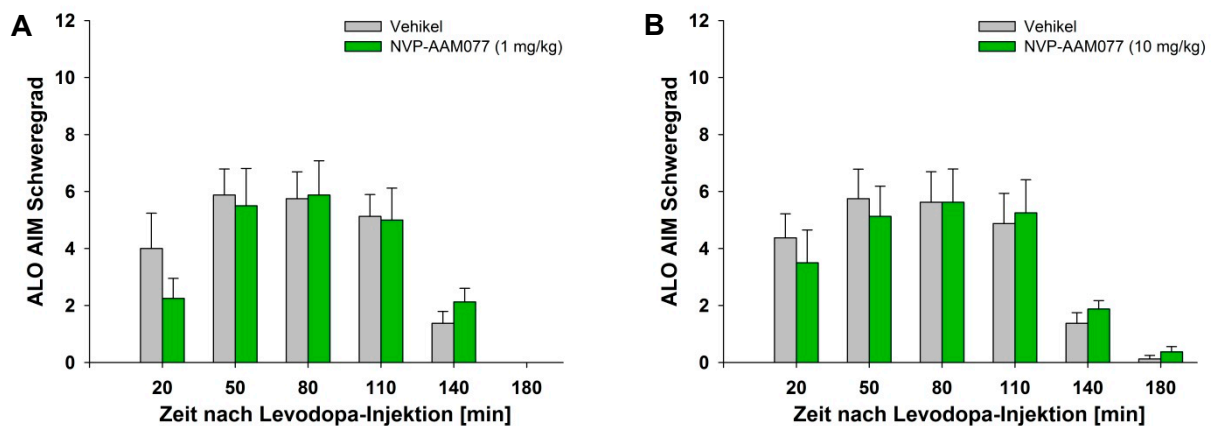


Abb. 3: Systemische Gabe des NR2A-Antagonisten NVP-AAM077 (A: 1 mg/kg i. p.; B: 10 mg/kg i. p.) beeinflusst nicht den Schweregrad der Dyskinesie im Rattenmodell für die LID. Dargestellt ist der Einfluss der Substanz (grüne Balken) im Vergleich zum Vehikel (graue Balken) auf die addierten Schweregrade der axialen, "limb" (Gliedmaße) und orolingualen (ALO) abnormal involuntary movements (AIM) 20, 50, 80, 110, 140 und 180 Minuten nach Levodopa-Injektion von jeweils 8 Ratten mit Standardfehler. *Friedman Repeated Measures ANOVA. Posthoc: Wilcoxon Signed Rank Test.*

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Entwicklung selektiver Antagonisten für Ionenkanal-gekoppelte GluRs bis heute leider nicht die erhofften Fortschritte für die Therapie der LID erbracht hat. Wie jüngste Untersuchungen zeigen, scheinen hier Modulatoren metabotroper GluRs vielversprechender (Litim et al., 2016). Im Gegensatz hierzu präsentieren sich NR2A-Antagonisten weiterhin als interessante Kandidaten für die Therapie der PNKD. Die unterschiedliche Wirkungspotenz der GluR-Antagonisten bei der LID im Vergleich zur PNKD weist auf interessante Unterschiede bei den pathophysiologischen Mechanismen beider Dyskinesieformen hin.

4.2 Aktivierung inhibitorischer Ionenkanäle

Ionenkanäle können unter physiologischen Bedingungen direkt durch einen Neurotransmitter oder andere Botenstoffe, indirekt über Second-Messenger-Systeme oder spannungsabhängig aktiviert werden. Inhibitorische Ionenkanäle sind hauptsächlich durchlässig für Ionen, die entsprechend ihrer Fließrichtung in Abhängigkeit vom elektrochemischen Gradienten zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran führen. Hierbei handelt es sich i. d. R. um einen Einstrom von negativ geladenen Cl^- oder einen Ausstrom von positiv geladenen K^+ .

GABA-Rezeptoren

Als dominierender inhibitorischer Neurotransmitter ist GABA in unzählige physiologische aber auch pathologische Funktionen des ZNS involviert. GABA entfaltet seine Wirkung über Ionenkanal-gekoppelte GABA_A - bzw. GABA_C -Rezeptoren oder über metabotrope GABA_B R. Letztere aktivieren intrazelluläre G-Proteine, welche Enzyme und Ionenkanäle regulieren, die wiederum in neuronale Prozesse involviert sind (Pin und Bettler, 2016). So werden z. B. über die Aktivierung von Adenylatcyclasen u. a. spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle und *inwardly rectifying* K^+ -Kanäle moduliert, was zu einer reduzierten Erregbarkeit prä- oder postsynaptischer Membranen führt (Kumar et al, 2013). Das 1962 erstmals synthetisierte Baclofen stellt den Prototypen eines GABA_B -Agonisten dar (Froestl, 2010) und insbesondere seine zentral muskelrelaxierenden Eigenschaften bedingen seinen heutigen therapeutischen Einsatz bei diversen neurologischen Erkrankungen, wie z. B. bei Multiple Sklerose-assoziierten Muskelspasmen, bei Demenz-bedingter Muskelrigidität oder bei Dystonien (Sachais et al., 1977, Greene, 1992, Moutoussis und Orrell, 1996, Hou et al., 2001).

Der Wirkungsmechanismus für den antidystonen Effekt des Baclofens ist bis heute ungeklärt. Der ***dt^{sz}*-Hamster** als gut etabliertes Tiermodell für die PNKD bietet die Möglichkeit, anhand weiterführender neuropharmakologischer Studien die für die Wirkung relevanten Hirnregionen zu detektieren und genauer zu untersuchen. Um diesbezüglich die Validität des Tiermodells zu überprüfen, applizierten wir initial Baclofen systemisch (**SANDER ET AL., 2009; NR. 5**). Tatsächlich reduzierte der **GABA_B -Agonist** beim *dt^{sz}*-Hamster den Schweregrad der Dystonien und verzögerte in zwei Dosierungen das Auftreten erster dystoner Symptome signifikant. Aufgrund der bereits diskutierten erhöhten Aktivität kortiko-striataler glutamaterger sowie nigro-striataler dopaminerger Neurone bei dystonen Hamstern (Hamann und Richter, 2004, Köhling et al., 2004) vermuteten wir, dass die antidystone Wirkung u. a. über die Modulierung striataler GABA_B R erzielt wird. Diese Hypothese wurde durch die Ergebnisse der lokalen Mikroinjektionen von Baclofen in das Striatum dystoner Hamster bestätigt (**Sander et**

al., 2009). Die höchste verabreichte Dosis verhinderte das Auftreten von Dystonien sogar innerhalb der ersten beiden Beobachtungsstunden gänzlich und alle drei Dosierungen reduzierten den Schweregrad der Bewegungsstörung über den ganzen Beobachtungszeitraum von drei Stunden. Die gleichzeitige Gabe des spezifischen GABA_B-Antagonisten CGP 35348 [(3-Aminopropyl)(diethoxymethyl)-phosphinsäure] hob die antidystone Wirkung des intrastriatal verabreichten Baclofen vollständig auf, die beobachteten Effekte des Baclofens waren daher vermutlich überwiegend GABA_B-vermittelt. Die alleinige intrastriatale Gabe von CGP 35348 hatte hingegen keinen Einfluss auf den Schweregrad der dystonen Attacken. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Studien, die zeigten, dass Baclofen die striatale Glutamatfreisetzung reduziert, der GABA_B-Antagonist Saclofen die Freisetzung von Glutamat jedoch nicht erhöht (Ouyang et al., 2007). Zudem weisen GABA_B-defiziente Mäuse einen hyperdopaminergen Phänotyp mit erhöhten striatalen extrazellulären Dopaminspiegeln und einer moderaten Hyperlokomotion auf (Vacher et al., 2006). Die Resultate unserer pharmakologischen Studien stützen somit die Hypothese, dass die antidystone Wirkung von Baclofen über eine Reduzierung einer pathologisch erhöhten striatalen glutamatergen und dopaminergen Aktivität vermittelt wird.

Die Ursache für die erhöhte Aktivität kortiko-striataler glutamaterger und nigrostriataler dopaminergener Neurone ist auch bei der Hamstermutante bis heute nicht eindeutig geklärt, wie im Kapitel 3.1. erläutert, könnte jedoch die nachgewiesene reduzierte Dichte GABA_Aerger Interneurone maßgeblich beteiligt sein. Im Hinblick auf die physiologische Rolle der GABA_BR und den Befunden bei GABA_BR-defizienten Mäusen wäre auch eine mögliche primäre Involvierung dieses Rezeptors denkbar. Um dem nachzugehen, führten wir **rezeptorautoradiographische Untersuchungen** mit dem selektiven **GABA_{B1}R-Antagonisten** [³H]-CGP 54626 (S-(R*,R*)-[3-[[1-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-amino]-2-hydroxypropyl](cyclohexylmethyl)phosphinsäure) durch (SANDER ET AL., 2009; NR. 5). Hierfür untersuchten wir die Bindung des Antagonisten in Hirnregionen von *dt^{sz}*-Hamstern, die in Ab- bzw. in Anwesenheit von dystonen Attacken getötet wurden und verglichen diese mit gleich behandelten Kontrolltieren. Die Regionen wurden aufgrund einer bekannten Relevanz für die Pathophysiologie der Dystonie beim *dt^{sz}*-Hamster ausgewählt und um Regionen mit hoher Dichte von GABA_BR ergänzt. Unsere Studien gaben keine Hinweise auf pathologisch relevante Veränderungen der Rezeptorbindung bei der Hamstermutante. Eine primäre Involvierung des GABA_BR in die Pathophysiologie der Dystonie des *dt^{sz}*-Hamsters erscheint daher eher unwahrscheinlich.

Die antidystone Wirkung des Baclofens im Hamstermodell für die PNKD bestätigt die gute *Predictive Validity* des Tiermodells, denn von einer therapeutischen Wirksamkeit des GABA_BR-Agonisten wird auch bei PNKD-Patienten berichtet. Weitere Untersuchungen stützen die Hypothese, dass der Effekt u. a. striatal vermittelt ist. Rezeptorautoradiographische Studien sprechen jedoch gegen eine primäre pathophysiologische Rolle des GABA_BR in der PNKD des *dt^{sz}*-Hamsters.

Dopamin-Rezeptoren

Sowohl in der Pathophysiologie der PNKD des *dt^{sz}*-Hamsters als auch der LID spielen Dysbalancen des dopaminergen Systems eine wichtige, wenn nicht sogar zentrale Rolle (s. Kapitel 2.2. und 3.1.). Die physiologischen Effekte des Dopamins werden über fünf stark verwandte, jedoch funktionell sehr unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermittelt, die zwei Hauptklassen zugeordnet werden. Die Aktivierung von D₁-artigen (D₁ und D₅) Rezeptoren stimuliert u. a. die Adenylatcyclase und/oder die Phospholipase (Undie, 2010), wohingegen die D₂-artigen Rezeptoren (D₂, D₃ und D₄) eine Hemmung der Adenylatcyclase bewirken (Cortes et al., 2016). Über direkte Protein-Protein-Interaktionen regulieren D₁- und D₂-Rezeptoren auch Kalziumkanäle und D₂- und D₃-Rezeptoren beeinflussen über G-Proteine u. a. auch die Aktivität von L- und N-Typ Kalziumkanälen sowie von *inwardly rectifying* Kaliumkanälen (Beaulieu et al., 2015). Insbesondere der nigro-striatalen dopaminergen Neurotransmission wird eine wichtige Rolle bei der Regulation der Motorik zugesprochen, wobei die Wirkung v. a. über D₁-Rezeptoren, welche vornehmlich von striatalen Projektionsneuronen des direkten Weges exprimiert werden, sowie über D₂-Rezeptoren mit Lokalisation auf Projektionsneuronen des indirekten Weges, vermittelt wird (s. Kapitel 2.2. und Korchounov et al., 2010, Wichmann und Dostrovsky, 2011). Aufgrund ihrer Expression auf den nigro-striatalen dopaminergen Neuronen scheint eine Involvierung von D₃-Rezeptoren ebenfalls wahrscheinlich, ihre genaue physiologische Bedeutung ist jedoch noch Gegenstand gegenwärtiger Studien (Maggio et al., 2015). Insgesamt ist die Dichte der D₃-Rezeptoren im Gehirn sehr viel geringer als die von D₁- oder D₂-Rezeptoren. Die Affinität des Dopamins zum D₃-Rezeptor ist hingegen um ein Vielfaches höher als zu den D₁- und D₂-Rezeptoren. Die höchste Dichte findet sich in limbischen Hirnregionen, was D₃-Rezeptoren zu interessanten therapeutischen Zielstrukturen für psychiatrische Erkrankungen macht (Millan und Brocco, 2008). Ihre neuroprotektive Potenz und ihre Involvierung in die D₂-Rezeptor-vermittelte Wirksamkeit von Parkinson-Medikamenten führte in den vergangenen Jahren vermehrt zu Untersuchungen zur Eignung von D₃-Rezeptor-Modulatoren für die Behandlung der PD (Millan et al., 2004, Joyce und Millan, 2007).

Die Rolle des dopaminergen Systems in der Pathophysiologie der PNKD des *dt^{sz}*-Hamsters wurde inzwischen recht umfassend untersucht. Frühere rezeptorautoradiographische Studien zeigten reduzierte D₁- und D₂-Rezeptor-Bindungen im dorsomedialen Striatum, die aufgrund der inzwischen bekannten erhöhten nigro-striatalen dopaminergen Aktivität bei *dt^{sz}*-Hamstern während dystoner Attacken als Gegenregulation interpretiert werden könnte (Nobrega et al., 1996, Hamann und Richter, 2004). In Einklang mit dieser Hypothese steht auch die starke antidystone Wirkung der kombinierten Gabe von D₁- und D₂-Rezeptor-Antagonisten nach systemischer sowie striataler Applikation (Rehders et al., 2000). In weiteren Untersuchungen wollten wir nun klären, ob D₃-Rezeptoren ebenfalls in die Pathophysiologie der PNKD beim *dt^{sz}*-Hamster involviert sind und möglicherweise interessante Zielstrukturen für die Therapie der Bewegungsstörung darstellen. **Rezeptorautoradiographie-Studien mit dem selektiven D₃-Rezeptor-Radioliganden [¹²⁵I]7-hydroxy-2-[N-propyl-N-(3'-iodo-2'-propenyl)amino]tetralin ([¹²⁵I]7-OH-PIPAT)** gaben keine Hinweise auf Unterschiede bezüglich der D₃-Rezeptorbindung zwischen *dt^{sz}*-Hamstern und Kontrolltieren (**SANDER ET AL., 2010**; NR. 6). Die **systemische Gabe des D₃-Rezeptor-präferierenden Antagonisten** 5,6-Dimethoxy-2-(di-n-propylamino)indan (U 99194) beeinflusste weder den Schweregrad der Dystonie noch die Zeit bis zum Auftreten erster dystoner Bewegungsstörungen (**Sander et al., 2010**). Der nicht-selektive **D₂/D₃-Agonist Quinpirol** verschlimmerte hingegen in früheren Studien die Dystonie beim *dt^{sz}*-Hamster nach systemischer und striataler Gabe (Rehders et al., 2000), obwohl dieser ebenfalls eine stärkere Affinität zu D₃-Rezeptoren als zu D₂-Rezeptoren besitzt (Boeckler und Gmeiner, 2006). Eine prodystone Wirkung von D₂-Rezeptor-Agonisten ist anhand der Hypothese zur Entstehung hyperkinetischer Bewegungsstörungen erklärbar (s. Abb. 2 B). Die Ursachen der vermeintlich widersprüchlichen Effekte von D₃-Rezeptoragonisten vs. Antagonisten kann jedoch aufgrund der mangelnden Kenntnisse gegenwärtig nur spekuliert werden. Jüngere Untersuchungen weisen darauf hin, dass insbesondere D₂/D₃-Rezeptor-Heteromere Eigenschaften der entsprechenden Homomere vereinen und über eine besonders hohe Affinität zu Agonisten sowie eine robuste G-Protein-vermittelte Signalverstärkung verfügen (Maggio et al., 2015). Dies könnte die überraschend starke Wirkung des Quinpirols erklären. Obwohl *in vitro* Studien für U 99194 nur eine 20-fach höhere Selektivität für D₃-Rezeptoren gegenüber D₂-Rezeptoren zeigen, deuten *in vivo*-Untersuchungen an Ratten auch bei vergleichbar hohen Dosierungen wie in unserer Studie auf eine Dominanz einer D₃-Rezeptor-vermittelten Wirkung hin (Barth et al., 2013). Diese Wirkung könnte einem D₂-Rezeptor-vermittelten antidystonen Effekt entgegengewirkt haben. Zukünftige Kenntnisse bezüglich der Wirkungen und Eigenschaften von D₃-Rezeptor-Homomeren und -Heteromeren sollten die Interpretation der Ergebnisse unserer Untersuchungen erleichtern.

Wie eingehend beschrieben, stellt die Substitution von Dopamin durch Levodopa oder der Einsatz von Dopamin-Rezeptor-Agonisten ein Grundpfeiler der Therapie der PD dar (s. Kapitel 2.3.). Zahlreiche der angewandten Dopamin-Rezeptor-Agonisten besitzen eine hohe Affinität zu D₃- und D₂-Rezeptoren, häufig mit einer Präferenz für D₃-Rezeptoren (Deutschlander et al., 2016). Die Rolle der D₃-Rezeptoren bei der Entstehung von Dyskinesien, die durch die Therapie mit Levodopa und Dopamin-Rezeptor-Agonisten auftreten können, ist jedoch ungeklärt. Untersuchungen im **Rattenmodell für die LID** konnten eine Korrelation zwischen einer erhöhten striatalen Expression von D₃-Rezeptoren und dem Auftreten von Dyskinesien nachweisen (Guigoni et al., 2005). Ergebnisse zur **Wirkung von D₃-Rezeptor-Antagonisten auf die LID** sind jedoch nicht einheitlich: einige Studien konnten einen antidyskinetischen Effekt von D₃-Rezeptor-präferierenden Antagonisten nachweisen (Kumar et al., 2009, Visanji et al., 2009), wohingegen in anderen Untersuchungen, wie auch in unseren (nicht publizierte Daten, s. Abb. 4), eine signifikante Wirkung auf die LID ausblieb (Silverdale et al., 2004, Mela et al., 2010). Solis und Mitarbeiter (2015) führen die widersprüchlichen Ergebnisse auf Unterschiede in der Selektivität der Antagonisten zurück. In ihren Untersuchungen zeigten D₃-Rezeptor-Knock-out-Mäuse eine verminderte Dyskinesie-Entwicklung und der spezifische D₃-Rezeptor-Antagonist PG01037 reduzierte den Schweregrad der LID signifikant.

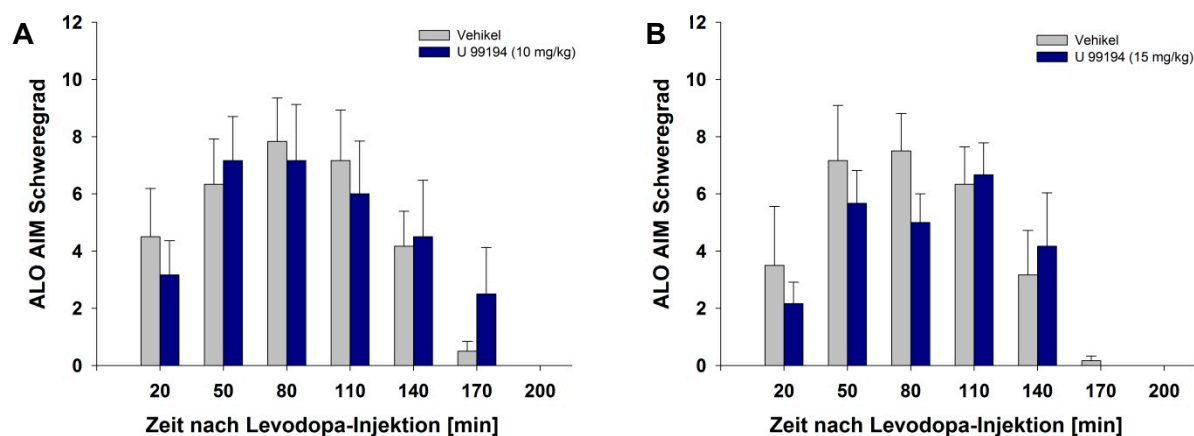


Abb. 4: Systemische Gabe des D₃-Antagonisten U 99194 (A: 10 mg/kg i. p.; B: 15 mg/kg i. p.) beeinflusst nicht den Schweregrad der Dyskinesie im Rattenmodell für die LID. Dargestellt ist der Einfluss der Substanz (blaue Balken) im Vergleich zum Vehikel (graue Balken) auf die addierten Schweregrade der axialen, "limb" (Gliedmaße) und orolingualen (ALO) abnormal involuntary movements (AIM) 20, 50, 80, 110, 140 und 170 und 200 Minuten nach Levodopa-Injektion von jeweils 6 Ratten als Mittelwerte mit Standardfehler. *Friedman Repeated Measures ANOVA. Posthoc: Wilcoxon Signed Rank Test.*

Die mangelnde antidyskinetische Wirksamkeit des D₃-Rezeptor-Antagonisten U 99194 im Hamstermodell für die PNKD und im Rattenmodell für die LID spricht gegen eine Eignung des D₃-Rezeptors als Zielstruktur für die Behandlung der Bewegungsstörungen. Im Hinblick auf jüngste Studien in LID-Modellen könnte dieser Befund auch in einer nicht ausreichenden Spezifität des von uns verwendeten Wirkstoffs begründet sein. Die Entwicklung von Substanzen mit einer höheren Selektivität für D₃-Rezeptoren könnten möglicherweise neue Therapieoptionen für die LID eröffnen (Solis et al., 2015). Im Gegensatz zu Befunden in Tiermodellen für die LID konnte beim *dt^{sz}*-Hamster jedoch keine pathophysiologische Veränderung von D₃-Rezeptoren festgestellt werden, sodass hier eine bessere Wirksamkeit von selektiveren Wirkstoffen eher unwahrscheinlich ist.

Kaliumkanäle

Kaliumkanäle sind in Zellmembranen lokalisiert, kontrollieren den Kaliumionen-Fluss der Zelle und spielen hierüber eine kritische Rolle bei der Erregbarkeit bzw. Nicht-Erregbarkeit von Zellen (Kuang et al., 2015). Hinsichtlich ihrer Struktur und Funktion unterscheidet man drei Hauptklassen von Kaliumkanälen: die spannungsabhängigen (K_v), die inwardly rectifying (Kir) und die Tandem-Pren-Domänen (Kligand) K⁺-Kanäle (Buckingham et al., 2005). Insbesondere die zentralen K_v7-Kanäle (K_v7.2-5) stellen aufgrund ihrer exklusiven Expression im ZNS interessante Zielstrukturen für die Therapie diverser zentral bedingter Erkrankungen dar (Gribkoff, 2008, Grunnet et al., 2014). Sie erzeugen langsam aktivierende und inaktivierende Kaliumströme, die repetitive Entladungen limitieren und die Frequenz der Aktionspotentiale anpassen (Hansen et al., 2008, Miceli et al., 2008). Mit Ausnahme der K_v7.4-Kanäle, die in vereinzelt Kernen des Hirnstamms lokalisiert sind, finden sich diese Kanäle im gesamten ZNS und hier insbesondere in Schlüsselpositionen des motorischen Systems wieder, so z. B. auf den Projektionsneuronen des Striatums (Kharkovets et al., 2000, Saganich et al., 2001, Hansen et al., 2008). Einige paroxysmale Erkrankungen, die mit einer erhöhten Erregbarkeit von Neuronen einhergehen, wie neonatale Epilepsien und episodische Ataxien, konnten mit Mutationen von K_v7.2- oder K_v7.3-Kanälen in Verbindung gebracht werden (Wuttke et al., 2007, Miceli et al., 2011).

Frühere Studien zeigten, dass die Überaktivität striataler Projektionsneurone eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der PNKD des *dt^{sz}*-Hamsters einnimmt (Gernert et al., 2000). Im Hinblick auf die Neuronen-stabilisierenden Eigenschaften von K_v7-Kanälen und ihrer Lokalisation vermuteten wir daher, dass K_v7.2-5-Kanäle mögliche therapeutische Zielstrukturen für die Behandlung der PNKD sein könnten. Initial führten wir **systemische Applikationen mit den K_v7.2-5-Kanalöffnern** Retigabin und Flupirtin durch (RICHTER ET AL., 2006; NR. 7). Beide Wirkstoffe sind K_v7.2-5-Kanalöffner,

Retigabin besitzt jedoch eine höhere Potenz zur Aktivierung der $K_v7.2-5$ -Kanäle als Flupirtin (Ilyen et al., 2002) und verstärkt zusätzlich GABAerge Wirkungen (Rundfeldt und Netzer, 2000, Sills et al., 2000). Sowohl Retigabin als auch Flupirtin sind bereits als Medikamente auf dem Markt verfügbar: Flupirtin (Katadolon®) wurde 1989 für die Behandlung von akuten und chronischen Schmerzzuständen in Deutschland zugelassen (Ueberall et al., 2011, Szelenyi, 2013), die Backup-Substanz Retigabin (Ezogabine®) wird zurzeit als neuartiges Antiepileptikum mit analgetischen und anxiolytischen Eigenschaften eingesetzt (Korsgaard et al., 2005, Schenzer et al., 2005, Wuttke et al., 2005, Rudzinski et al., 2016). Bei Hinweisen auf ein antidyskinetisches Potenzial wäre der Weg der Wirkstoffe zum dyskinetischen bzw. dystonen Patienten daher kurz, denn es müsste nur eine Indikationserweiterung bei den Medikamenten erfolgen. Beide Wirkstoffe reduzierten nach systemischer Gabe den Schweregrad der PNKD beim dt^{sz} -Hamster signifikant (Richter et al., 2006). Oral appliziertes Retigabin zeigte ebenfalls einen antidystonen Effekt in der Hamstermutante, dies bei gut tolerierten Dosen mit geringen unerwünschten Substanzwirkungen. Eine gute Verträglichkeit des Wirkstoffs ist auch von der Anwendung beim Menschen bekannt (Martyn-St James et al., 2012). Um zu validieren, ob die antidystonen Effekte tatsächlich durch die Aktivierung der $K_v7.2-5$ -Kanäle vermittelt wurden, applizierten wir den spezifischen $K_v7.2-5$ -Kanalblocker XE-991 (10,10-bis(4-Pyridinylmethyl)-9(10H)-anthracenon, Wang et al., 2000) allein und in Kombination mit Retigabin. XE-991 erhöhte den Schweregrad dystoner Attacken beim dt^{sz} -Hamster signifikant und antagonisierte die antidystone Wirksamkeit von Retigabin vollständig. Es ist daher davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte maßgeblich durch die Aktivierung von $K_v7.2-5$ -Kanälen vermittelt wurden. Zudem unterstützen diese Ergebnisse unsere Hypothese, dass $K_v7.2-5$ -Kanalöffner einer Überaktivität striataler Projektionsneurone entgegenwirken könnten und somit interessante Kandidaten für die Therapie der PNKD darstellen.

In weiteren Studien untersuchten wir die Bedeutung der einzelnen modulierten K_v7 -Kanäle für die Vermittlung des antidystonen Effekts (**SANDER ET AL., 2016**; NR. 8). Zu unserer Überraschung zeigte der **spezifische $K_v7.2/3$ -Öffner ICA 27243** (N-(6-Chloropyridin-3-yl)-3,4-difluorobenzamid)(Blom et al., 2010) nach systemischer Gabe keinen Einfluss auf den Schweregrad dystoner Attacken beim dt^{sz} -Hamster (**Sander et al., 2016**). Unsere ursprüngliche Hypothese, dass die antidystonen Wirkungen der $K_v7.2-5$ -Kanalöffner Retigabin und Flupirtin v. a. durch die Aktivierung von $K_v7.2/3$ -Kanälen der striatalen Projektionsneurone verursacht werden, wurde hiermit widerlegt. Um der Bedeutung der K_v7 -Kanäle für die PNKD weiter nachzugehen, führten wir **in situ Hybridisierungsstudien** von **$K_v7.2$ -**, **$K_v7.3$ -** und **$K_v7.5$ -Kanälen** an Gehirnschnitten von dt^{sz} -Hamstern durch. Hierfür untersuchten wir dt^{sz} - und Kontrollhamster, die unter

Ruhebedingungen (basal, s. Tabelle 3) bzw. nach Stressinduktion getötet wurden (**Sander et al.**, 2016). Die meisten Abweichungen zu den Kontrolltieren stellten wir bei der Stärke der $K_V7.5$ -mRNA-Expression von dt^{sz} -Hamstern fest. Dies galt sowohl unter basalen Bedingungen (nicht-publizierte Daten, Auszug s. Tabelle 3), als auch für dt^{sz} -Hamster, die während der Ausbildung dystoner Attacken getötet wurden (Stress-induzierte Tiere, **Sander et al.**, 2016). Veränderungen traten unter basalen Bedingungen insbesondere im somatosensorischen Kortex auf, während dystoner Attacken zusätzlich im Striatum, im Motorkortex und in der Amygdala. Im Vergleich zu den Kontrolltieren waren die $K_V7.5$ -mRNA-Werte bei dt^{sz} -Hamstern durchgehend niedriger, was im Hinblick auf die Membran-stabilisierenden Eigenschaften von K_V7 -Kanälen zur Ausbildung der dystonen Attacken beim dt^{sz} -Hamster beitragen könnte. Wie bereits erläutert, ist eine kortiko-striatale Überaktivität maßgeblich in die Pathophysiologie der PNKD beim dt^{sz} -Hamster involviert. Die PNKD ist durch Stress induzierbar und die Amygdala spielt eine zentrale Rolle bei der physiologischen Stressantwort (Leuner und Shors, 2013). Es ist daher denkbar, dass die verminderte Expression der $K_V7.5$ -mRNA zu einer Enthemmung von Neuronen der Amygdala und somit zur Entstehung der Dystonie beim dt^{sz} -Hamster beigetragen hat. Interessanterweise wiesen Korsgaard und Mitarbeiter eine anxiolytische Wirkung von Retigabin bei Nagern nach, die Amygdala-assoziiert vermittelt wird (Korsgaard et al., 2005). Diese Eigenschaft des Retigabins könnte zum antidystonen Effekt beigetragen haben und auch beim Einsatz in der Klinik zur Behandlung stress-assoziiierter Dystonien von Vorteil sein. Unter basalen Bedingungen zeigte sich ebenfalls eine reduzierte Expression der $K_V7.3$ -mRNA von dt^{sz} -Hamstern, hier jedoch nicht im Kortex, sondern in striatalen Subregionen und in der SN. Zusammen mit der erhöhten $K_V7.2$ -mRNA-Expression im dorsolateralen Striatum von dt^{sz} -Hamstern unterstreicht der Befund die zentrale pathophysiologische Rolle des Striatums in der PNKD der Hamstermutante. Die reduzierte Expression der $K_V7.3$ -Kanäle in der SN von dt^{sz} -Hamster könnte über eine erhöhte Erregbarkeit nigro-striataler Neurone zur verstärkten Aktivität dopaminerger Neurone beitragen (Hamann und Richter, 2004).

Unsere pharmakologischen Studien im Hamstermodell für die PNKD deuten darauf hin, dass der antidystone Effekt der $K_V7.2/5$ -Kanalöffner Retigabin und Flupirtin maßgeblich über eine Aktivierung der $K_V7.5$ -Kanäle vermittelt wird. Eine pathophysiologische Bedeutung dieser Kanäle bei der dt^{sz} -Hamstermutante ist wahrscheinlich, da molekularbiologische Untersuchungen insbesondere während der Ausbildung dystoner Attacken in zahlreichen Gehirnregionen eine reduzierte Expression der $K_V7.5$ -mRNA aufzeigten. Die unter Ruhebedingungen festgestellten verringerten $K_V7.3$ -mRNA

Expressionen in Basalganglienregionen von dt^{sz} -Hamstern könnten ebenfalls zu der Ausbildung der Dystonie beitragen.

REGION	K _v 7.2		K _v 7.3		K _v 7.5	
	KONTROLLE	dt^{sz} -HAMSTER	KONTROLLE	dt^{sz} -HAMSTER	KONTROLLE	dt^{sz} -HAMSTER
Nc. accumbens						
Kern	30.94 ± 1.07	30.79 ± 0.70	39.19 ± 2.07	33.81* ± 0.50	26.39 ± 2.88	24.15 ± 0.57
Schale	32.42 ± 1.20	33.25 ± 0.74	33.24 ± 1.94	31.99 ± 0.64	29.56 ± 3.70	28.64 ± 0.85
Amygdala, anterior						
basolateral	56.09 ± 2.34	52.46 ± 1.65	56.26 ± 1.30	54.64 ± 2.15	35.18 ± 1.28	31.42* ± 1.19
basomedial	52.30 ± 3.05	49.68 ± 1.95	56.54 ± 1.26	57.67 ± 2.09	n. d.	n. d.
Striatum						
anterior	25.53 ± 0.86	27.10 ± 0.61	45.73 ± 2.34	42.26 ± 1.35	23.45 ± 1.86	23.35 ± 0.70
dorsomedial	24.65 ± 0.88	25.93 ± 0.55	49.33 ± 2.02	42.38* ± 1.34	20.49 ± 1.33	20.46 ± 0.30
dorsolateral	21.50 ± 0.74	24.50** ± 0.66	54.66 ± 2.50	48.52* ± 1.58	21.17 ± 1.47	21.12 ± 0.46
ventromedial	27.25 ± 0.93	28.75 ± 0.63	47.71 ± 2.12	41.22* ± 1.50	21.66 ± 1.23	22.00 ± 0.31
ventrolateral	23.45 ± 0.84	25.28 ± 0.62	55.03 ± 2.52	50.07 ± 1.73	21.71 ± 1.31	22.07 ± 0.42
posterior	25.41 ± 0.79	26.95 ± 0.89	50.43 ± 1.45	46.37 ± 1.63	20.59 ± 0.98	19.26 ± 0.66
somatosensorischer Kortex						
primär, L. 2 & 3	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	35.37 ± 1.21	31.08* ± 1.27
primär, L. 5	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	28.80 ± 1.16	25.80* ± 0.79
primär, L. 6	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	17.85 ± 0.95	17.60 ± 0.68
sekundär, L. 2 & 3	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	31.73 ± 1.39	30.69 ± 1.24
sekundär, L. 5	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	28.96 ± 1.24	25.64* ± 0.95
sekundär, L. 6	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	20.63 ± 0.76	18.53* ± 0.37
Substantia nigra						
pars compacta	22.89 ± 1.60	21.18 ± 1.68	34.25 ± 1.27	29.55* ± 1.05	n. d.	n. d.
pars reticulata	10.92 ± 0.32	11.67 ± 0.71	26.35 ± 0.79	23.30** ± 0.36	n. d.	n. d.

Tabelle 3: Auszug relevanter Regionen mit Darstellung der K_v7.2, K_v7.3 und K_v7.5 mRNA- Werte (Mittelwert mit Standardfehler) in $\mu\text{Ci/g}$ Hirngewebe von dt^{sz} -Hamstern und Kontrolltieren. Signifikante Unterschiede zwischen Kontrolltieren und dt^{sz} -Hamstern wurden mittels *False Discovery Rate* ermittelt, sind dunkler hinterlegt und mit Sternchen markiert (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$). Regionen, die aufgrund zu niedriger Expression der K_v7-Kanäle nicht analysiert werden konnten, sind durch n. d. (nicht detektiert) gekennzeichnet. L.: Lamina; Nc.: Nucleus.

Die überzeugende antidystone Potenz der **Kaliumkanalöffner** im Hamstermodell für die PNKD und die überlappenden pathophysiologischen Mechanismen mit den Medikamenten-induzierten Dyskinesien bei Parkinson-Patienten (s. Kapitel 2.2.) veranlassten uns zu Untersuchungen zur Wirksamkeit der Substanzen im **Rattenmodell für die LID** (SANDER ET AL., 2012; NR. 9). Die akuten Gaben von Retigabin und Flupirtin reduzierten den Schweregrad der AIMs der dyskinetischen Ratten signifikant. Die antidyskinetische Wirksamkeit des Retigabins entsprach der beobachteten Potenz des Amantadins, welche als Referenzsubstanz verwendet wurde, ohne die antiparkinson-Wirkung von Levodopa einzuschränken (Sander et al., 2012). Flupirtin reduzierte ebenfalls den Schweregrad der Dyskinesien, verstärkte jedoch überraschenderweise zum Ende des Beobachtungszeitraums, wenn eigentlich die Bewegungsstörung abklingt,

die AIMs. Um die Ursache für dieses Phänomen zu erklären, liegen keine ausreichenden Daten vor. Denkbar wäre, dass der Abbau von Levodopa durch Flupirtin verzögert war und so die Wirkstoffspiegel länger über einem für die Ausbildung der LID kritischen Niveau blieben. Neue Erkenntnisse zur Verträglichkeit von Flupirtin deuten auf lebertoxische Effekte bei chronischer Gabe hin, sodass der Wirkstoff aus heutiger Sicht schon aus diesem Grund nicht für eine Langzeittherapie bei Parkinson-Patienten geeignet scheint (Douros et al., 2014). Im Gegensatz zu den Beobachtungen beim Hamstermodell verstärkte der Kaliumkanalblocker XE-991 den Schweregrad der Dyskinesie nicht, erzeugte aber abnorme dystone Bewegungen und Haltungen. Die antidyskinetische Wirkung des Retigabins konnte durch die Gabe von XE-991 jedoch antagonisiert werden, was auf eine $K_{V7.2-5}$ -spezifische Vermittlung des Effektes deutet. Neben der akuten Wirkung der Kaliumkanalöffner interessierte uns, ob die **chronische Gabe** von Retigabin die Entstehung von Dyskinesien verzögern oder sogar verhindern kann. Hierfür applizierten wir während der Induktionsphase der Dyskinesie über 20 Tage zusätzlich zum Levodopa Retigabin, bzw. Amantadin als Referenzsubstanz oder Vehikel bei der Kontrollgruppe (Sander et al., 2012). Retigabin reduzierte ebenso wie nach akuter Gabe den Schweregrad der AIMs signifikant, wohingegen Amantadin nur am ersten Tag der Behandlung einen antidyskinetischen Effekt erzielte. Dies steht in Übereinstimmung mit Studien, die auch beim Menschen einen Verlust der Wirksamkeit von Amantadin während chronischer Behandlungen beschreiben (Thanvi und Lo, 2004, Thomas et al., 2004), wohingegen für Retigabin keine Toleranzentwicklung, zumindest bezüglich der antiepileptischen Wirksamkeit, bekannt ist (Blackburn-Munro et al., 2005, Owen, 2010). Die nach der akuten Gabe beobachtete Sedation klang hingegen nach mehrmaliger Applikation ab. Ergänzende Untersuchungen zur Motorik gaben keine eindeutigen Hinweise auf eine Einschränkung der therapeutischen Wirksamkeit von Levodopa durch die chronische Behandlung mit Retigabin. Somit bestätigen die chronischen Studien die antidyskinetische Wirksamkeit des $K_{V7.2-5}$ -Kanalöffners Retigabin und seine potenzielle Eignung als Add-On-Therapie zur Behandlung von Parkinson-Patienten. Das Auftreten der LID konnte jedoch nicht verzögert oder verhindert werden.

Unsere Studien beim dt^{sz} -Hamster zeigen, dass die antidystone Wirkung von Retigabin im Tiermodell für die PNKD hauptsächlich durch die Aktivierung von $K_{V7.5}$ -Kanälen vermittelt wird. Die Hypothese, dass v. a. die $K_{V7.2/3}$ -Kanäle der striatalen Projektionsneurone maßgeblich an der Vermittlung des Effektes beteiligt sind, konnte somit nicht bestätigt werden. Auch in der Pathophysiologie der LID spielt eine erhöhte Aktivität der striatalen Projektionsneurone eine zentrale Rolle und bietet einen rationalen Therapieansatz für die LID. Um zu überprüfen, welche K_{V7} -Kanäle für die Vermittlung

des antidyskinetischen Effektes von Retigabin verantwortlich sind, untersuchten wir daher im Rattenmodell für die LID ebenfalls die **systemische Wirkung des $K_v7.2/3$ -Kanalöffners ICA 27243** (SANDER ET AL., 2013; NR. 10). Interessanterweise reduzierte ICA 27243 tatsächlich den Schweregrad der AIMs signifikant. Die Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass der Wirkungsmechanismus des Retigabins im Rattenmodell für die LID maßgeblich auf einer Aktivierung von $K_v7.2/3$ -Kanälen beruht. Die akute Verträglichkeit von ICA 27243 war besser als die von Retigabin, allerdings kam es, vergleichbar zu den Beobachtungen nach Gabe des Flupirtins, zu einer Verstärkung der Dyskinesie am Ende des Untersuchungszeitraums (Sander et al., 2013). Weitere Untersuchungen zur Klärung dieses Phänomens sind nötig, bevor eine mögliche Eignung von präferierenden $K_v7.2/3$ -Kanalöffnern zur Behandlung der LID beurteilt werden kann.

Unsere Studien in Hamstermodell für die PNKD und im Rattenmodell für die LID deuten darauf hin, dass $K_v7.2-5$ -Kanalöffner interessante Kandidaten für die Therapie diverser Dyskinesien sind. Die analgetischen Eigenschaften des Retigabins sind insbesondere bei der Behandlung der teils schmerzhaften Dystonien vorteilhaft. Auch die gute Verträglichkeit beim Menschen spricht für den Einsatz von Retigabin bei dyskinetischen bzw. dystonen Patienten. Weiterführende Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit beim Menschen sind jedoch nötig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Retigabin zur Behandlung von Patienten mit LID oder PNKD abschätzen zu können. Die Unterschiede in der therapeutischen Ansprechbarkeit auf den präferierenden $K_v7.2/3$ -Kanalöffner ICA 27243 weisen auf differente Wirkungsmechanismen der $K_v7.2-5$ -Kanalöffner bei den untersuchten Dyskinesieformen hin. Studien mit neuen spezifischen Modulatoren für die unterschiedlichen K_v7 -Kanalsubtypen könnten hier weitere Einblicke in die Pathophysiologie der Erkrankungen geben (Blom et al., 2014).

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Paroxysmale und Medikamenten-induzierte Dyskinesien sind schwerwiegende zentral bedingte Bewegungsstörungen mit häufig unbefriedigenden therapeutischen Optionen. Gut charakterisierte Tiermodelle für klar definierte Dyskinesieformen sind wertvolle Werkzeuge präklinischer Forschung und ermöglichen durch die Aufklärung pathologischer Mechanismen die Entwicklung rationaler und gezielter Therapien. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten Tiermodelle weisen eine robuste *Face Validity* und eine gute *Predictive Validity* auf. Auch unsere Studien zur Wirkung des GABA_B-Agonisten Baclofen bei der Hamstermutante konnten dies bestätigen. Sowohl bei der PNKD des *dt^{sz}*-Hamsters als auch im Rattenmodell für die LID spielt eine erhöhte Aktivität striataler Projektionsneurone eine zentrale pathophysiologische Rolle. Ionenkanäle, welche die Erregbarkeit von Zellen modulieren, stellen daher interessante Zielstrukturen für die Therapie dieser Erkrankungen dar.

Die Aktivierung von Ionenkanal-gekoppelten GluR führt zu einer Erregung der Zellmembran, weshalb GluR-Antagonisten prinzipiell für die Therapie hyperkinetischer Bewegungsstörungen in Frage kommen. Für einige GluR-Antagonisten ist ein antidyskinetisches Potenzial bereits bekannt, ihr therapeutischer Einsatz wird jedoch durch das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder eines Wirkungsverlusts nach chronischer Gabe beschränkt. Von Substanzen mit einer hohen Selektivität für spezifische GluR-Untereinheiten erhofft man sich eine bessere Verträglichkeit bei mindestens gleicher Effektivität. Interessanterweise zeigten die von uns untersuchten NMDA-Rezeptor-Antagonisten mit Präferenz für die NR2A- bzw. NR2B-Untereinheiten in den Tiermodellen unterschiedliche Wirkungen: NR2A-Antagonisten wiesen im Hamstermodell für die PNKD eine gute antidystone Wirksamkeit auf, wohingegen ein positiver Effekt im Rattenmodell für die LID ausblieb. Hier scheinen NR2B-Antagonisten geeigneter, klinische Studien deuten jedoch auf ein unerwartet ungünstiges Nebenwirkungsprofil der zurzeit verfügbaren Substanzen hin. Aktuell liegt der Fokus der präklinischen und klinischen Forschung auf den vielversprechenden Modulatoren metabotroper GluR. Auch Kynurensäure-Inhibitoren, die einen Anstieg des endogenen NMDA-Rezeptor-Antagonisten Kynurensäure erzeugen und beim *dt^{sz}*-Hamster eine gute antidystone Wirkung erzielten, scheinen für die Behandlung der LID geeignet. Für die Therapie der PNKD sind NR2A-Antagonisten weiterhin interessante Kandidaten, deren Nutzen-Risiko-Verhältnis in weiterführenden Untersuchungen validiert werden sollte.

Aufgrund der bedeutenden Rolle des dopaminergen Systems in der Pathophysiologie der untersuchten Erkrankungen stellt die Modulation von Dopamin-Rezeptoren einen naheliegenden Therapieansatz dar. Die klassischerweise verwendeten D₁- und

D₂-Rezeptor-Antagonisten werden häufig von unerwünschten Arzneimittelwirkungen begleitet und reduzieren die Wirksamkeit des Levodopas zur Behandlung der PD, weshalb bei der Suche neuer Zielstrukturen die in geringerer Anzahl exprimierte D₃-Rezeptoren als mögliche Kandidaten in Frage kamen. In unseren Untersuchungen reduzierte der D₃-Rezeptorantagonist U 99194 weder den Schweregrad der PNKD beim *dt^{sz}*-Hamster noch den Schweregrad der AIMS im Rattenmodell für die LID. Neuere Studien weisen jedoch darauf hin, dass Substanzen mit einer höheren Selektivität für den D₃-Rezeptor als das von uns untersuchte U 99194 durchaus ein antidyskinetisches Potenzial besitzen. Im Hinblick auf veränderte D₃-Rezeptorbindungen bei dyskinetischen Tieren und Patienten stellen D₃-Rezeptorantagonisten weiterhin potenzielle neue Therapeutika für eine rationale Behandlung der LID dar. Für die Therapie der PNKD lieferten auch die von uns durchgeführten rezeptorautoradiographischen Untersuchungen beim *dt^{sz}*-Hamster hierfür keine Hinweise.

Der K_V7.2-5-Kanalöffner Retigabin zeigte sowohl im Hamstermodell für die PNKD als auch im Rattenmodell für die LID eine gute antidyskinetische Wirkung. Auch bei chronischer Gabe war der Wirkstoff ohne Einschränkung der therapeutischen Wirkung von Levodopa gut verträglich, und es war kein Wirkungsverlust des Retigabins zu beobachten. Im Gegensatz zum K_V7.2-5-Kanalöffner Flupirtin, welcher bereits als Analgetikum auf dem Markt verfügbar ist, sind für Retigabin keine lebertoxischen Wirkungen bei Langzeitbehandlung bekannt. Es wird seit einigen Jahren als zugelassenes Antiepileptikum beim Patienten eingesetzt, sodass über eine Indikationserweiterung des Medikamentes ein relativ schneller Einsatz bei Patienten mit LID oder PNKD möglich wäre. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die antidyskinetische Wirkung im Rattenmodell für die LID insbesondere durch die Modulation von K_V7.2/3 vermittelt wird. Spezifische Öffner dieser Kanäle, wie z. B. ICA 24273, sollten auch in anderen Tiermodellen auf ihre mögliche Eignung zur Behandlung der LID validiert werden. Im Hamstermodell für die PNKD wird der antidystone Effekt von Retigabin hingegen vermutlich maßgeblich durch K_V7.5-Kanäle erzeugt. Da die Entwicklung neuer selektiver Wirkstoffe für spezifische K_V7-Kanäle rasant voranschreitet, kann diese Hypothese hoffentlich in naher Zukunft auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Aufgrund der analgetischen Eigenschaften von Retigabin, welche wahrscheinlich K_V7.2/3-vermittelt sind, wäre ein selektiver K_V7.5-Öffner zur Behandlung der häufig schmerzhaften Muskel-Kontraktionen von PNKD-Patienten jedoch vermutlich weniger geeignet.

Die unterschiedliche Wirksamkeit einiger getesteter Substanzen weist auf interessante Differenzen in der Pathophysiologie der PNKD des dt^{sz} -Hamsters und der LID der 6-OHDA-lädierten Ratte hin und unterstreicht zugleich die große Bedeutung einer detaillierten Aufklärung der Krankheitsmechanismen für die erfolgreiche Therapie von Erkrankungen. Wie auch in anderen Forschungsgebieten unterliegt die Suche nach geeigneten Therapeutika aktuellen Trends, die nicht immer die in sie gesetzten Hoffnungen erfüllen können. Die Wiederentdeckung bereits für andere Indikationen zugelassener Wirkstoffe verkürzt sowohl Zeit als auch die Kosten für die Entwicklung neuer Therapeutika und sollte daher nicht aus den Augen gelassen werden. Zeitlos bleibt die Erkenntnis, dass das Aufklären der pathologischen Mechanismen die Grundlage aller rationalen Therapieansätze bildet, ob nun pharmakologischer oder anderweitiger Natur. Tiermodelle leisten hierzu einen zurzeit noch unersetzlichen Beitrag.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., DeLong, M. R., Fahn, S., Fung, V. S., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H. A., Klein, C., Lang, A. E., Mink, J. W. und Teller, J. K., 2013. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 28, 863-873.
- Amori, L., Wu, H. Q., Marinozzi, M., Pellicciari, R., Guidetti, P. und Schwarcz, R., 2009. Specific inhibition of kynurenate synthesis enhances extracellular dopamine levels in the rodent striatum. *Neuroscience.* 159, 196-203.
- Avchalumov, Y.*., Sander, S. E*., Richter, F., Porath, K., Hamann, M., Bode, C., Kirschstein, T., Kohling, R. und Richter, A., 2014. Role of striatal NMDA receptor subunits in a model of paroxysmal dystonia. *Exp Neurol.* 261, 677-684.
- Barth, V., Need, A. B., Tzavara, E. T., Giros, B., Overshiner, C., Gleason, S. D., Wade, M., Johansson, A. M., Perry, K., Nomikos, G. G. und Witkin, J. M., 2013. In vivo occupancy of dopamine D3 receptors by antagonists produces neurochemical and behavioral effects of potential relevance to attention-deficit-hyperactivity disorder. *J Pharmacol Exp Ther.* 344, 501-510.
- Bastide, M. F., Meissner, W. G., Picconi, B., Fasano, S., Fernagut, P. O., Feyder, M., Francardo, V., Alcacer, C., Ding, Y., Brambilla, R., Fisone, G., Jon Stoessl, A., Bourdenx, M., Engeln, M., Navailles, S., De Deurwaerdere, P., Ko, W. K., Simola, N., Morelli, M., Groc, L., Rodriguez, M. C., Gurevich, E. V., Quik, M., Morari, M., Mellone, M., Gardoni, F., Tronci, E., Guehl, D., Tison, F., Crossman, A. R., Kang, U. J., Steece-Collier, K., Fox, S., Carta, M., Angela Cenci, M. und Bezard, E., 2015. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 132, 96-168.
- Bateup, H. S., Santini, E., Shen, W., Birnbaum, S., Valjent, E., Surmeier, D. J., Fisone, G., Nestler, E. J. und Greengard, P., 2010. Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107, 14845-14850.
- Beaulieu, J. M., Espinoza, S. und Gainetdinov, R. R., 2015. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *Br J Pharmacol.* 172, 1-23.
- Beggiato, S., Antonelli, T., Tomasini, M. C., Tanganelli, S., Fuxe, K., Schwarcz, R. und Ferraro, L., 2013. Kynurenic acid, by targeting alpha7 nicotinic acetylcholine receptors, modulates extracellular GABA levels in the rat striatum in vivo. *Eur J Neurosci.* 37, 1470-1477.
- Bennay, M., Gernert, M. und Richter, A., 2001. Spontaneous remission of paroxysmal dystonia coincides with normalization of entopeduncular activity in dt(sz) mutants. *J Neurosci.* 21, RC153.
- Berg, D., Godau, J., Trenkwalder, C., Eggert, K., Csoti, I., Storch, A., Huber, H., Morelli-Canelo, M., Stamelou, M., Ries, V., Wolz, M., Schneider, C., Di Paolo, T., Gasparini, F., Hariry, S., Vandemeulebroecke, M., Abi-Saab, W., Cooke, K., Johns, D. und Gomez-Mancilla, B., 2011. AFQ056 treatment of levodopa-induced dyskinesias: results of 2 randomized controlled trials. *Mov Disord.* 26, 1243-1250.
- Bezard, E., Munoz, A., Tronci, E., Pioli, E. Y., Li, Q., Porrás, G., Bjorklund, A. und Carta, M., 2013. Anti-dyskinetic effect of anpirtoline in animal models of L-DOPA-induced dyskinesia. *Neurosci Res.* 77, 242-246.
- Bhatia, K. P., 2011. Paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord.* 26, 1157-1165.
- Blackburn-Munro, G., Dalby-Brown, W., Mirza, N. R., Mikkelsen, J. D. und Blackburn-Munro, R. E., 2005. Retigabine: chemical synthesis to clinical application. *CNS Drug Rev.* 11, 1-20.
- Blakeley, J. und Jankovic, J., 2002. Secondary paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord.* 17, 726-734.
- Blanchet, P. J., Konitsiotis, S. und Chase, T. N., 1998. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord.* 13, 798-802.

- Blom, S. M., Rottlander, M., Kehler, J., Bundgaard, C., Schmitt, N. und Jensen, H. S., 2014. From pan-reactive KV7 channel opener to subtype selective opener/inhibitor by addition of a methyl group. *PLoS One*. 9, e100209.
- Blom, S. M., Schmitt, N. und Jensen, H. S., 2010. Differential effects of ICA-27243 on cloned K(V)7 channels. *Pharmacology*. 86, 174-181.
- Boeckler, F. und Gmeiner, P., 2006. The structural evolution of dopamine D3 receptor ligands: structure-activity relationships and selected neuropharmacological aspects. *Pharmacol Ther*. 112, 281-333.
- Bordia, T., Campos, C., Huang, L. und Quik, M., 2008. Continuous and intermittent nicotine treatment reduces L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA)-induced dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 327, 239-247.
- Boyce, S., Clarke, C. E., Luquin, R., Peggs, D., Robertson, R. G., Mitchell, I. J., Sambrook, M. A. und Crossman, A. R., 1990. Induction of chorea and dystonia in parkinsonian primates. *Mov Disord*. 5, 3-7.
- Bruno, M. K., Lee, H. Y., Auburger, G. W., Friedman, A., Nielsen, J. E., Lang, A. E., Bertini, E., Van Bogaert, P., Averyanov, Y., Hallett, M., Gwinn-Hardy, K., Sorenson, B., Pandolfo, M., Kwiecinski, H., Servidei, S., Fu, Y. H. und Ptacek, L., 2007. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology*. 68, 1782-1789.
- Buckingham, S. D., Kidd, J. F., Law, R. J., Franks, C. J. und Sattelle, D. B., 2005. Structure and function of two-pore-domain K⁺ channels: contributions from genetic model organisms. *Trends Pharmacol Sci*. 26, 361-367.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V. und Di Filippo, M., 2014. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci*. 17, 1022-1030.
- Calon, F., Rajput, A. H., Hornykiewicz, O., Bedard, P. J. und Di Paolo, T., 2003. Levodopa-induced motor complications are associated with alterations of glutamate receptors in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 14, 404-416.
- Cardoso, F., 2004. Chorea: non-genetic causes. *Curr Opin Neurol*. 17, 433-436.
- Carta, M., Carlsson, T., Kirik, D. und Bjorklund, A., 2007. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain*. 130, 1819-1833.
- Cenci, M. A., 2014. Presynaptic Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. *Front Neurol*. 5, 242.
- Cenci, M. A. und Ohlin, K. E., 2009. Rodent models of treatment-induced motor complications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 15 Suppl 4, S13-17.
- Chapuis, S., Ouchchane, L., Metz, O., Gerbaud, L. und Durif, F., 2005. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord*. 20, 224-230.
- Chaumette, T., Lebouvier, T., Aubert, P., Lardeux, B., Qin, C., Li, Q., Accary, D., Bezard, E., Bruley des Varannes, S., Derkinderen, P. und Neunlist, M., 2009. Neurochemical plasticity in the enteric nervous system of a primate animal model of experimental Parkinsonism. *Neurogastroenterol Motil*. 21, 215-222.
- Chen, R., Wassermann, E. M., Canos, M. und Hallett, M., 1997. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology*. 49, 1054-1059.
- Correll, C. U., Detraux, J., De Lepeleire, J. und De Hert, M., 2015. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 14, 119-136.
- Cortes, A., Moreno, E., Rodriguez-Ruiz, M., Canela, E. I. und Casado, V., 2016. Targeting the dopamine D3 receptor: an overview of drug design strategies. *Expert Opin Drug Discov*. 11, 641-664.
- Crosby, N. J., Deane, K. H. und Clarke, C. E., 2003. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003467.
- da Silva-Junior, F. P., Braga-Neto, P., Sueli Monte, F. und de Bruin, V. M., 2005. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 11, 449-452.
- Damier, P., 2009. Drug-induced dyskinesias. *Curr Opin Neurol*. 22, 394-399.

- Danysz, W., Parsons, C. G., Bresink, I. und Quack, G., 1995. Glutamate in CNS Disorders. *DN&P*. 8, 261-277.
- Dekundy, A., Lundblad, M., Danysz, W. und Cenci, M. A., 2007. Modulation of L-DOPA-induced abnormal involuntary movements by clinically tested compounds: further validation of the rat dyskinesia model. *Behav Brain Res*. 179, 76-89.
- Dekundy, A., Pietraszek, M., Schaefer, D., Cenci, M. A. und Danysz, W., 2006. Effects of group I metabotropic glutamate receptors blockade in experimental models of Parkinson's disease. *Brain Res Bull*. 69, 318-326.
- Del Dotto, P., Pavese, N., Gambaccini, G., Bernardini, S., Metman, L. V., Chase, T. N. und Bonuccelli, U., 2001. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord*. 16, 515-520.
- Del Tredici, K. und Braak, H., 2016. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 42, 33-50.
- Deumens, R., Blokland, A. und Prickaerts, J., 2002. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol*. 175, 303-317.
- Deutschlander, A., la Fougere, C., Boetzel, K., Albert, N. L., Gildehaus, F. J., Bartenstein, P., Xiong, G. und Cumming, P., 2016. Occupancy of pramipexole (Sifrol) at cerebral dopamine D2/3 receptors in Parkinson's disease patients. *Neuroimage Clin*. 12, 41-46.
- Ding, Y., Restrepo, J., Won, L., Hwang, D. Y., Kim, K. S. und Kang, U. J., 2007. Chronic 3,4-dihydroxyphenylalanine treatment induces dyskinesia in aphakia mice, a novel genetic model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 27, 11-23.
- Ding, Y., Won, L., Britt, J. P., Lim, S. A., McGehee, D. S. und Kang, U. J., 2011. Enhanced striatal cholinergic neuronal activity mediates L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108, 840-845.
- Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D. und Traynelis, S. F., 1999. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev*. 51, 7-61.
- Dupre, K. B., Ostock, C. Y., Eskow Jaunarajs, K. L., Button, T., Savage, L. M., Wolf, W. und Bishop, C., 2011. Local modulation of striatal glutamate efflux by serotonin 1A receptor stimulation in dyskinetic, hemiparkinsonian rats. *Exp Neurol*. 229, 288-299.
- Durif, F., Debilly, B., Galitzky, M., Morand, D., Viallet, F., Borg, M., Thobois, S., Broussolle, E. und Rascol, O., 2004. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 62, 381-388.
- Duty, S., 2012. Targeting glutamate receptors to tackle the pathogenesis, clinical symptoms and levodopa-induced dyskinesia associated with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 26, 1017-1032.
- Elahi, B., Phielipp, N. und Chen, R., 2012. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 39, 465-472.
- Erro, R., Sheerin, U. M. und Bhatia, K. P., 2014. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord*. 29, 1108-1116.
- Fahn, S., 1988. Concept and classification of dystonia. In: Fahn, S., Marsden, C.D., Calne, D.B. (Ed.), *Dystonia 2. Advances in neurology*, vol.50. Raven Press, New York, pp. 1-8.
- Ferguson, L. W., Rajput, A. H. und Rajput, A., 2016. Early-onset vs. Late-onset Parkinson's disease: A Clinical-pathological Study. *Can J Neurol Sci*. 43, 113-119.
- Fidalgo, C., Ko, W. K., Tronci, E., Li, Q., Stancampiano, R., Chuan, Q., Bezard, E. und Carta, M., 2015. Effect of serotonin transporter blockade on L-DOPA-induced dyskinesia in animal models of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 298, 389-396.
- Follett, K. A., 2004. Comparison of pallidal and subthalamic deep brain stimulation for the treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Neurosurg Focus*. 17, E3.
- Fox, S. H. und Brotchie, J. M., 2010. The MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. Past, present, and future. *Prog Brain Res*. 184, 133-157.
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Ravina, B., Seppi, K., Coelho, M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C. G. und Sampaio, C., 2011. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 26 Suppl 3, S2-41.

- Francardo, V. und Cenci, M. A., 2014. Investigating the molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia in the mouse. *Parkinsonism Relat Disord.* 20 Suppl 1, S20-22.
- Francardo, V., Recchia, A., Popovic, N., Andersson, D., Nissbrandt, H. und Cenci, M. A., 2011. Impact of the lesion procedure on the profiles of motor impairment and molecular responsiveness to L-DOPA in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 42, 327-340.
- Froestl, W., 2010. Chemistry and pharmacology of GABAB receptor ligands. *Adv Pharmacol.* 58, 19-62.
- Fureman, B. E., Jinnah, H. A. und Hess, E. J., 2002. Triggers of paroxysmal dyskinesia in the calcium channel mouse mutant tottering. *Pharmacol Biochem Behav.* 73, 631-637.
- Gardiner, A. R., Jaffer, F., Dale, R. C., Labrum, R., Erro, R., Meyer, E., Xiromerisiou, G., Stamelou, M., Walker, M., Kullmann, D., Warner, T., Jarman, P., Hanna, M., Kurian, M. A., Bhatia, K. P. und Houlden, H., 2015. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain.* 138, 3567-3580.
- Gardoni, F., Picconi, B., Ghiglieri, V., Polli, F., Bagetta, V., Bernardi, G., Cattabeni, F., Di Luca, M. und Calabresi, P., 2006. A critical interaction between NR2B and MAGUK in L-DOPA induced dyskinesia. *J Neurosci.* 26, 2914-2922.
- Gardoni, F., Sgobio, C., Pendolino, V., Calabresi, P., Di Luca, M. und Picconi, B., 2012. Targeting NR2A-containing NMDA receptors reduces L-DOPA-induced dyskinesias. *Neurobiol Aging.* 33, 2138-2144.
- Gernert, M., Bennay, M., Fedrowitz, M., Rehders, J. H. und Richter, A., 2002. Altered discharge pattern of basal ganglia output neurons in an animal model of idiopathic dystonia. *J Neurosci.* 22, 7244-7253.
- Gernert, M., Hamann, M., Bennay, M., Löscher, W. und Richter, A., 2000. Deficit of striatal parvalbumin-reactive GABAergic interneurons and decreased basal ganglia output in a genetic rodent model of idiopathic paroxysmal dystonia. *J Neurosci.* 20, 7052-7058.
- Goetz, C. G., Damier, P., Hicking, C., Laska, E., Muller, T., Olanow, C. W., Rascol, O. und Russ, H., 2007. Sarizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 22, 179-186.
- Goetz, C. G. und Pal, G., 2014. Initial management of Parkinson's disease. *Bmj.* 349, g6258.
- Gogas, K. R., 2006. Glutamate-based therapeutic approaches: NR2B receptor antagonists. *Curr Opin Pharmacol.* 6, 68-74.
- Greene, P., 1992. Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol.* 15, 276-288.
- Gregoire, L., Morin, N., Ouattara, B., Gasparini, F., Bilbe, G., Johns, D., Vranesic, I., Sahasranaman, S., Gomez-Mancilla, B. und Di Paolo, T., 2011. The acute antiparkinsonian and antidyskinetic effect of AFQ056, a novel metabotropic glutamate receptor type 5 antagonist, in L-Dopa-treated parkinsonian monkeys. *Parkinsonism Relat Disord.* 17, 270-276.
- Gribkoff, V. K., 2008. The therapeutic potential of neuronal K V 7 (KCNQ) channel modulators: an update. *Expert Opin Ther Targets.* 12, 565-581.
- Grunnet, M., Strobaek, D., Hougaard, C. und Christophersen, P., 2014. Kv7 channels as targets for anti-epileptic and psychiatric drug-development. *Eur J Pharmacol.* 726, 133-137.
- Guigoni, C., Aubert, I., Li, Q., Gurevich, V. V., Benovic, J. L., Ferry, S., Mach, U., Stark, H., Leriche, L., Hakansson, K., Bioulac, B. H., Gross, C. E., Sokoloff, P., Fisone, G., Gurevich, E. V., Bloch, B. und Bezard, E., 2005. Pathogenesis of levodopa-induced dyskinesia: focus on D1 and D3 dopamine receptors. *Parkinsonism Relat Disord.* 11 Suppl 1, S25-29.
- Hallett, P. J., Dunah, A. W., Ravenscroft, P., Zhou, S., Bezard, E., Crossman, A. R., Brotchie, J. M. und Standaert, D. G., 2005. Alterations of striatal NMDA receptor subunits associated with the development of dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology.* 48, 503-516.
- Hamann, M., Raymond, R., Varughesi, S., Nobrega, J. N. und Richter, A., 2006. Acetylcholine receptor binding and cholinergic interneuron density are unaltered in a genetic animal model of primary paroxysmal dystonia. *Brain Res.* 1099, 176-182.

- Hamann, M. und Richter, A., 2004. Striatal increase of extracellular dopamine levels during dystonic episodes in a genetic model of paroxysmal dyskinesia. *Neurobiol Dis.* 16, 78-84.
- Hamann, M., Sander, S. E., Kreil, A. und Richter, A., 2010. Effects of pharmacological entopeduncular manipulations on idiopathic dystonia in the dt(sz) mutant hamster. *J Neural Transm (Vienna).* 117, 747-757.
- Hamann, M., Sander, S. E. und Richter, A., 2005. Age-dependent alterations of striatal calretinin interneuron density in a genetic animal model of primary paroxysmal dystonia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 64 (9), 776-781.
- Hansen, H. H., Waroux, O., Seutin, V., Jentsch, T. J., Aznar, S. und Mikkelsen, J. D., 2008. Kv7 channels: interaction with dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the CNS. *J Physiol.* 586, 1823-1832.
- Harnack, D., Hamann, M., Meissner, W., Morgenstern, R., Kupsch, A. und Richter, A., 2004. High-frequency stimulation of the entopeduncular nucleus improves dystonia in dt(sz)-hamsters. *Motor systems.* 15, 1391-1393.
- Hayden, F. G., Gwaltney, J. M., Jr., Van de Castle, R. L., Adams, K. F. und Giordani, B., 1981. Comparative toxicity of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 19, 226-233.
- Henry, B., Crossman, A. R. und Brotchie, J. M., 1998. Characterization of enhanced behavioral responses to L-DOPA following repeated administration in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 151, 334-342.
- Hernandez, D. G., Reed, X. und Singleton, A. B., 2016. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem.*
- Herrero, M. T., Barcia, C. und Navarro, J. M., 2002. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst.* 18, 386-404.
- Hill, M. P., Ravenscroft, P., Bezard, E., Crossman, A. R., Brotchie, J. M., Michel, A., Grimee, R. und Klitgaard, H., 2004. Levetiracetam potentiates the antidyskinetic action of amantadine in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-lesioned primate model of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 310, 386-394.
- Hou, J. G., Ondo, W. und Jankovic, J., 2001. Intrathecal baclofen for dystonia. *Mov Disord.* 16, 1201-1202.
- Huot, P., Johnston, T. H., Fox, S. H., Newman-Tancredi, A. und Brotchie, J. M., 2015. The highly-selective 5-HT(1A) agonist F15599 reduces L-DOPA-induced dyskinesia without compromising anti-parkinsonian benefits in the MPTP-lesioned macaque. *Neuropharmacology.* 97, 306-311.
- Huot, P., Johnston, T. H., Lewis, K. D., Koprach, J. B., Reyes, M. G., Fox, S. H., Piggott, M. J. und Brotchie, J. M., 2014. UWA-121, a mixed dopamine and serotonin re-uptake inhibitor, enhances L-DOPA anti-parkinsonian action without worsening dyskinesia or psychosis-like behaviours in the MPTP-lesioned common marmoset. *Neuropharmacology.* 82, 76-87.
- Iderberg, H., Francardo, V. und Pioli, E. Y., 2012. Animal models of L-DOPA-induced dyskinesia: an update on the current options. *Neuroscience.* 211, 13-27.
- Ilyen, V. I., Carlin, K. P., Hodges, D. D., Robledo, S. und Woodward, R. M., 2002. Flupirtine - a positive modulator of heteromeric KCNQ2/3 channels. *Proceedings of the Neuroscience 2002, Orlando, Florida*, pp.
- Ineichen, C. und Christen, M., 2015. Analyzing 7000 texts on deep brain stimulation: what do they tell us? *Front Integr Neurosci.* 9, 52.
- Jackson, M. J., Swart, T., Pearce, R. K. und Jenner, P., 2014. Cholinergic manipulation of motor disability and L-DOPA-induced dyskinesia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated common marmosets. *J Neural Transm (Vienna).* 121, 163-169.
- Jellinger, K. A., 2015. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna).* 122, 1429-1440.
- Jenner, P., 2004. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology.* 62, S47-55.

- Jimenez-Urbieto, H., Gago, B., de la Riva, P., Delgado-Alvarado, M., Marin, C. und Rodriguez-Oroz, M. C., 2015. Dyskinesias and impulse control disorders in Parkinson's disease: From pathogenesis to potential therapeutic approaches. *Neurosci Biobehav Rev.* 56, 294-314.
- Joyce, J. N. und Millan, M. J., 2007. Dopamine D3 receptor agonists for protection and repair in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol.* 7, 100-105.
- Kaja, S., Payne, A. J., Nielsen, E. O., Thompson, C. L., van den Maagdenberg, A. M., Koulen, P. und Snutch, T. P., 2015. Differential cerebellar GABAA receptor expression in mice with mutations in CaV2.1 (P/Q-type) calcium channels. *Neuroscience.* 304, 198-208.
- Kemp, J. A., Kew, J. N. C. und Gill, R., 1999. NMDA receptor antagonists and their potential as neuroprotective agents. In: Jonas, P. und Monyer, H. (Eds.), *Ionotropic glutamate receptors in the CNS*, vol.141. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 495-527.
- Kemp, J. A. und McKernan, R. M., 2002. NMDA receptor pathways as drug targets. *Nat Neurosci.* 5 Suppl, 1039-1042.
- Kharkovets, T., Hardelin, J. P., Safieddine, S., Schweizer, M., El-Amraoui, A., Petit, C. und Jentsch, T. J., 2000. KCNQ4, a K⁺ channel mutated in a form of dominant deafness, is expressed in the inner ear and the central auditory pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97, 4333-4338.
- Khouzam, H. R., 2015. Identification and management of tardive dyskinesia: A case series and literature review. *Postgrad Med.* 127, 726-737.
- Köhling, R., Koch, U. R., Hamann, M. und Richter, A., 2004. Increased excitability in corticostriatal synaptic pathway in a model of paroxysmal dystonia. *Neurobiol Dis.* 16, 236-245.
- Kong, M., Ba, M., Liu, C., Zhang, Y., Zhang, H. und Qiu, H., 2015. NR2B antagonist CP-101,606 inhibits NR2B phosphorylation at tyrosine-1472 and its interactions with Fyn in levodopa-induced dyskinesia rat model. *Behav Brain Res.* 282, 46-53.
- Korchounov, A., Meyer, M. F. und Krasnianski, M., 2010. Postsynaptic nigrostriatal dopamine receptors and their role in movement regulation. *J Neural Transm (Vienna).* 117, 1359-1369.
- Korsgaard, M. P., Hartz, B. P., Brown, W. D., Ahring, P. K., Strobaek, D. und Mirza, N. R., 2005. Anxiolytic effects of Maxipost (BMS-204352) and retigabine via activation of neuronal Kv7 channels. *J Pharmacol Exp Ther.* 314, 282-292.
- Kuang, Q., Purhonen, P. und Hebert, H., 2015. Structure of potassium channels. *Cell Mol Life Sci.* 72, 3677-3693.
- Kumar, R., Riddle, L. R., Griffin, S. A., Chu, W., Vangveravong, S., Neisewander, J., Mach, R. H. und Luedtke, R. R., 2009. Evaluation of D2 and D3 dopamine receptor selective compounds on L-dopa-dependent abnormal involuntary movements in rats. *Neuropharmacology.* 56, 956-969.
- Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W. und Irwin, I., 1983. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 219, 979-980.
- Leblois, A., Reese, R., Labarre, D., Hamann, M., Richter, A., Boraud, T. und Meissner, W. G., 2010. Deep brain stimulation changes basal ganglia output nuclei firing pattern in the dystonic hamster. *Neurobiol Dis.* 38, 288-298.
- Lee, H. Y., Nakayama, J., Xu, Y., Fan, X., Karouani, M., Shen, Y., Pothos, E. N., Hess, E. J., Fu, Y. H., Edwards, R. H. und Ptacek, L. J., 2012. Dopamine dysregulation in a mouse model of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *J Clin Invest.* 122, 507-518.
- Lee, J. I., Verhagen Metman, L., Ohara, S., Dougherty, P. M., Kim, J. H. und Lenz, F. A., 2007. Internal pallidal neuronal activity during mild drug-related dyskinesias in Parkinson's disease: decreased firing rates and altered firing patterns. *J Neurophysiol.* 97, 2627-2641.
- Leuner, B. und Shors, T. J., 2013. Stress, anxiety, and dendritic spines: what are the connections? *Neuroscience.* 251, 108-119.

- Li, X., Zhuang, P. und Li, Y., 2015. Altered Neuronal Firing Pattern of the Basal Ganglia Nucleus Plays a Role in Levodopa-Induced Dyskinesia in Patients with Parkinson's Disease. *Front Hum Neurosci.* 9, 630.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J. und Hsiao, J. K., 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 353, 1209-1223.
- Litim, N., Morissette, M. und Di Paolo, T., 2016. Metabotropic glutamate receptors as therapeutic targets in Parkinson's disease: An update from the last 5 years of research. *Neuropharmacology.*
- Liu, D., Zhang, Y., Wang, Y., Chen, C., Li, X., Zhou, J., Song, Z., Xiao, B., Rasco, K., Zhang, F., Wen, S. und Li, G., 2016. Novel Locus for Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Mapped to Chromosome 3q28-29. *Sci Rep.* 6, 25790.
- Loftis, J. M. und Janowsky, A., 2003. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacol Ther.* 97, 55-85.
- Loonen, A. J. und Ivanova, S. A., 2013. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr.* 18, 15-20.
- Löscher, W., Fisher, J. E., Jr., Schmidt, D., Fredow, G., Honack, D. und Iturrian, W. B., 1989. The sz mutant hamster: a genetic model of epilepsy or of paroxysmal dystonia? *Mov Disord.* 4, 219-232.
- Löscher, W. und Richter, A., 1993. The glycine/NMDA receptor ligand (+)-HA-966 but not D-cycloserine has potent antidystonic efficacy in a genetic animal model of dystonia. *Eur J Pharmacol.* 239, 245-247.
- Lundblad, M., Andersson, M., Winkler, C., Kirik, D., Wierup, N. und Cenci, M. A., 2002. Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 15, 120-132.
- Lundblad, M., Picconi, B., Lindgren, H. und Cenci, M. A., 2004. A model of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned mice: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis.* 16, 110-123.
- Lundblad, M., Usiello, A., Carta, M., Hakansson, K., Fisone, G. und Cenci, M. A., 2005. Pharmacological validation of a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia. *Exp Neurol.* 194, 66-75.
- Mabrouk, O. S., Mela, F., Calcagno, M., Budri, M., Viaro, R., Dekundy, A., Parsons, C. G., Auberson, Y. P. und Morari, M., 2013. GluN2A and GluN2B NMDA receptor subunits differentially modulate striatal output pathways and contribute to levodopa-induced abnormal involuntary movements in dyskinetic rats. *ACS Chem Neurosci.* 4, 808-816.
- Maggio, R., Scarselli, M., Capannolo, M. und Millan, M. J., 2015. Novel dimensions of D3 receptor function: Focus on heterodimerisation, transactivation and allosteric modulation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 25, 1470-1479.
- Maranis, S., Stamatis, D., Tsironis, C. und Konitsiotis, S., 2012. Investigation of the antidyskinetic site of action of metabotropic and ionotropic glutamate receptor antagonists. Intracerebral infusions in 6-hydroxydopamine-lesioned rats with levodopa-induced dyskinesia. *Eur J Pharmacol.* 683, 71-77.
- Martinez-Ramirez, D., Hu, W., Bona, A. R., Okun, M. S. und Wagle Shukla, A., 2015. Update on deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener.* 4, 12.
- Martyn-St James, M., Glanville, J., McCool, R., Duffy, S., Cooper, J., Hugel, P. und Lane, P. W., 2012. The efficacy and safety of retigabine and other adjunctive treatments for refractory partial epilepsy: a systematic review and indirect comparison. *Seizure.* 21, 665-678.
- Mehta, S. H., Morgan, J. C. und Sethi, K. D., 2009. Paroxysmal dyskinesias. *Curr Treat Options Neurol.* 11, 170-178.
- Mela, F., Marti, M., Bido, S., Cenci, M. A. und Morari, M., 2012. In vivo evidence for a differential contribution of striatal and nigral D1 and D2 receptors to L-DOPA induced dyskinesia and the accompanying surge of nigral amino acid levels. *Neurobiol Dis.* 45, 573-582.

- Mela, F., Millan, M. J., Brocco, M. und Morari, M., 2010. The selective D(3) receptor antagonist, S33084, improves parkinsonian-like motor dysfunction but does not affect L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine hemi-lesioned rats. *Neuropharmacology*. 58, 528-536.
- Miceli, F., Soldovieri, M. V., Iannotti, F. A., Barrese, V., Ambrosino, P., Martire, M., Cilio, M. R. und Tagliatela, M., 2011. The Voltage-Sensing Domain of K(v)7.2 Channels as a Molecular Target for Epilepsy-Causing Mutations and Anticonvulsants. *Front Pharmacol*. 2, 2.
- Miceli, F., Soldovieri, M. V., Martire, M. und Tagliatela, M., 2008. Molecular pharmacology and therapeutic potential of neuronal Kv7-modulating drugs. *Curr Opin Pharmacol*. 8, 65-74.
- Millan, M. J. und Brocco, M., 2008. Cognitive impairment in schizophrenia: a review of developmental and genetic models, and pro-cognitive profile of the optimised D(3) > D(2) antagonist, S33138. *Therapie*. 63, 187-229.
- Millan, M. J., Di Cara, B., Hill, M., Jackson, M., Joyce, J. N., Brotchie, J., McGuire, S., Crossman, A., Smith, L., Jenner, P., Gobert, A., Peglion, J. L. und Brocco, M., 2004. S32504, a novel naphthoxazine agonist at dopamine D3/D2 receptors: II. Actions in rodent, primate, and cellular models of antiparkinsonian activity in comparison to ropinirole. *J Pharmacol Exp Ther*. 309, 921-935.
- Morin, N., Jourdain, V. A. und Di Paolo, T., 2014. Modeling dyskinesia in animal models of Parkinson disease. *Exp Neurol*. 256, 105-116.
- Morin, N., Morissette, M., Gregoire, L., Gomez-Mancilla, B., Gasparini, F. und Di Paolo, T., 2013. Chronic treatment with MPEP, an mGlu5 receptor antagonist, normalizes basal ganglia glutamate neurotransmission in L-DOPA-treated parkinsonian monkeys. *Neuropharmacology*. 73, 216-231.
- Morin, N., Morissette, M., Gregoire, L., Rajput, A., Rajput, A. H. und Di Paolo, T., 2015. Contribution of brain serotonin subtype 1B receptors in levodopa-induced motor complications. *Neuropharmacology*. 99, 356-368.
- Morissette, M., Morin, N., Gregoire, L., Rajput, A., Rajput, A. H. und Di Paolo, T., 2016. Brain alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in MPTP-lesioned monkeys and parkinsonian patients. *Biochem Pharmacol*. 109, 62-69.
- Moroni, F., Cozzi, A., Carpendo, R., Cipriani, G., Veneroni, O. und Izzo, E., 2005. Kynurenine 3-mono-oxygenase inhibitors reduce glutamate concentration in the extracellular spaces of the basal ganglia but not in those of the cortex or hippocampus. *Neuropharmacology*. 48, 788-795.
- Moutoussis, M. und Orrell, W., 1996. Baclofen therapy for rigidity associated with Lewy body dementia. *Br J Psychiatry*. 169, 795.
- Nadjar, A., Gerfen, C. R. und Bezdard, E., 2009. Priming for l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a feature inherent to the treatment or the disease? *Prog Neurobiol*. 87, 1-9.
- Nakayama, A., Matsuo, H., Sander, S. E., Chiba, T., Nakanishi, K., Hamann, M., Morimoto, Y., Kobayashi, Y., Richter, A., Kamakura, K. und Shinomiya, N., 2008. Mutational analysis of human and hamster myofibrillogenesis regulator 1 (MR-1) genes in paroxysmal dystonic choreoathetosis (PDC). *Proceedings of the Transporters 2008*, Murten, Switzerland, pp.
- Nash, J. E., Ravenscroft, P., McGuire, S., Crossman, A. R., Menniti, F. S. und Brotchie, J. M., 2004. The NR2B-selective NMDA receptor antagonist CP-101,606 exacerbates L-DOPA-induced dyskinesia and provides mild potentiation of anti-parkinsonian effects of L-DOPA in the MPTP-lesioned marmoset model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 188, 471-479.
- Neagoe, A. D., 2013. Delirium with manic and psychotic features associated with amantadine. *Gen Hosp Psychiatry*. 35, 680 e687-688.
- Nemeth, H., Toldi, J. und Vecsei, L., 2006. Kynurenines, Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: preclinical and clinical studies. *J Neural Transm Suppl*, 285-304.

- Nobrega, J. N., Raymond, R., Barlow, K., Hamann, M. und Richter, A., 2002. Changes in AMPA receptor binding in an animal model of inborn paroxysmal dystonia. *Exp Neurol.* 176, 371-376.
- Nobrega, J. N., Richter, A., Jiwa, D., Raymond, R. und Löscher, W., 1997. Alterations in N-methyl-D-aspartate receptor binding in dystonic hamster brains. *Brain Res.* 744, 161-165.
- Nobrega, J. N., Richter, A., Tozman, N., Jiwa, D. und Löscher, W., 1996. Quantitative autoradiography reveals regionally selective changes in dopamine D1 and D2 receptor binding in the genetically dystonic hamster. *Neuroscience.* 71, 927-937.
- Noebels, J. L. und Sidman, R. L., 1979. Inherited epilepsy: spike-wave and focal motor seizures in the mutant mouse tottering. *Science.* 204, 1334-1336.
- Nussbaum, R. L. und Ellis, C. E., 2003. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 348, 1356-1364.
- Nutt, J. G., Gunzler, S. A., Kirchhoff, T., Hogarth, P., Weaver, J. L., Krams, M., Jamerson, B., Menniti, F. S. und Landen, J. W., 2008. Effects of a NR2B selective NMDA glutamate antagonist, CP-101,606, on dyskinesia and Parkinsonism. *Mov Disord.* 23, 1860-1866.
- Ostrem, J. L. und Starr, P. A., 2008. Treatment of dystonia with deep brain stimulation. *Neurotherapeutics.* 5, 320-330.
- Ouyang, C., Guo, L., Lu, Q., Xu, X. und Wang, H., 2007. Enhanced activity of GABA receptors inhibits glutamate release induced by focal cerebral ischemia in rat striatum. *Neurosci Lett.* 420, 174-178.
- Owen, R. T., 2010. Ezogabine: a novel antiepileptic as adjunctive therapy for partial onset seizures. *Drugs Today (Barc).* 46, 815-822.
- Oyama, G., Foote, K. D., Jacobson, C. E. t., Velez-Lago, F., Go, C., Limotai, N., Zeilman, P. R., Romrell, J., Wu, S. S., Neal, D. und Okun, M. S., 2012. GPi and STN deep brain stimulation can suppress dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 18, 814-818.
- Pavese, N., Rivero-Bosch, M., Lewis, S. J., Whone, A. L. und Brooks, D. J., 2011. Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal 18F-dopa PET study. *Neuroimage.* 56, 1463-1468.
- Pavlou, M. A., Pinho, R., Paiva, I. und Outeiro, T. F., 2016. The yin and yang of alpha-synuclein-associated epigenetics in Parkinson's disease. *Brain.*
- Pearce, R. K., Jackson, M., Smith, L., Jenner, P. und Marsden, C. D., 1995. Chronic L-DOPA administration induces dyskinesias in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Mov Disord.* 10, 731-740.
- Picillo, M., Lozano, A. M., Kou, N., Munhoz, R. P. und Fasano, A., 2016. Programming Deep Brain Stimulation for Tremor and Dystonia: The Toronto Western Hospital Algorithms. *Brain Stimul.* 9, 438-452.
- Pilleri, M. und Antonini, A., 2015. Therapeutic strategies to prevent and manage dyskinesias in Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 14, 281-294.
- Pin, J. P. und Bettler, B., 2016. Organization and functions of mGlu and GABAB receptor complexes. *Nature.* 540, 60-68.
- Potts, L. F., Wu, H., Singh, A., Marcilla, I., Luquin, M. R. und Papa, S. M., 2014. Modeling Parkinson's disease in monkeys for translational studies, a critical analysis. *Exp Neurol.* 256, 133-143.
- Ptacek, L. J. und Fu, Y. H., 2004. Channels and disease: past, present, and future. *Arch Neurol.* 61, 1665-1668.
- Quik, M., Cox, H., Parameswaran, N., O'Leary, K., Langston, J. W. und Di Monte, D., 2007. Nicotine reduces levodopa-induced dyskinesias in lesioned monkeys. *Ann Neurol.* 62, 588-596.
- Quinn, N., Critchley, P. und Marsden, C. D., 1987. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2, 73-91.
- Rehders, J. H., Löscher, W. und Richter, A., 2000. Evidence for striatal dopaminergic overactivity in paroxysmal dystonia indicated by microinjections in a genetic rodent model. *Neuroscience.* 97, 267-277.

- Reichmann, H., 2016. Modern treatment in Parkinson's disease, a personal approach. *J Neural Transm (Vienna)*. 123, 73-80.
- Richter, A., 2003. The NMDA receptor NR2B subtype selective antagonist Ro 25-6981 aggravates paroxysmal dyskinesia in the dt(sz) mutant. *Eur J Pharmacol*. 458, 107-110.
- Richter, A., Brotchie, J. M., Crossman, A. R. und Löscher, W., 1998. [3H]-2-deoxyglucose uptake study in mutant dystonic hamsters: abnormalities in discrete brain regions of the motor system. *Mov Disord*. 13, 718-725.
- Richter, A. und Hamann, M., 2003. The kynurenine 3-hydroxylase inhibitor Ro 61-8048 improves dystonia in a genetic model of paroxysmal dyskinesia. *Eur J Pharmacol*. 478, 47-52.
- Richter, A., Hamann, M., Wissel, J. und Volk, H. A., 2015. Dystonia and Paroxysmal Dyskinesias: Under-Recognized Movement Disorders in Domestic Animals? A Comparison with Human Dystonia/Paroxysmal Dyskinesias. *Front Vet Sci*. 2, 65.
- Richter, A. und Löscher, W., 1997. MK-801 potentiates antidystonic effects of clozapine but not of haloperidol in mutant dystonic hamsters. *Brain Res*. 769, 296-302.
- Richter, A. und Löscher, W., 1998. Pathology of idiopathic dystonia: findings from genetic animal models. *ProgNeurobiol*. 54, 633-677.
- Richter, A., Löscher, W., Baran, H. und Gramer, M., 1996. Increased levels of kynurenic acid in brains of genetically dystonic hamsters. *Brain ResDevBrain Res*. 92, 111-116.
- Richter, A., Löscher, W. und Löschmann, P. A., 1993. The AMPA receptor antagonist NBQX exerts antidystonic effects in an animal model of idiopathic dystonia. *Eur J Pharmacol*. 231, 287-291.
- Richter, A. und Sander, S., 2010. Animal models of dyskinesias. In: Kompoliti K., V. L. (Ed.), *Encyclopedia of Movement Disorders*. Elsevier, Oxford, pp. 85-89
- Richter, A., Sander, S. E. und Rundfeldt, C., 2006. Antidystonic effects of Kv7 (KCNQ) channel openers in the dt sz mutant, an animal model of primary paroxysmal dystonia. *Br J Pharmacol*. 149, 747-753.
- Richter, F. und Richter, A., 2014. Genetic animal models of dystonia: common features and diversities. *Prog Neurobiol*. 121, 91-113.
- Rudzinski, L. A., Velez-Ruiz, N. J., Gedzelman, E. R., Mauricio, E. A., Shih, J. J. und Karakis, I., 2016. New antiepileptic drugs: focus on ezogabine, clobazam, and perampanel. *J Investig Med*. 64, 1087-1101.
- Rundfeldt, C. und Netzer, R., 2000. Investigations into the mechanism of action of the new anticonvulsant retigabine. Interaction with GABAergic and glutamatergic neurotransmission and with voltage gated ion channels. *Arzneimittelforschung*. 50, 1063-1070.
- Ryan, D. P. und Ptacek, L. J., 2010. Episodic neurological channelopathies. *Neuron*. 68, 282-292.
- Rylander, D., Parent, M., O'Sullivan, S. S., Dovero, S., Lees, A. J., Bezard, E., Descarries, L. und Cenci, M. A., 2010. Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol*. 68, 619-628.
- Rylander, D., Recchia, A., Mela, F., Dekundy, A., Danysz, W. und Cenci, M. A., 2009. Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 330, 227-235.
- Sachais, B. A., Logue, J. N. und Carey, M. S., 1977. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 34, 422-428.
- Saganich, M. J., Machado, E. und Rudy, B., 2001. Differential expression of genes encoding subthreshold-operating voltage-gated K⁺ channels in brain. *J Neurosci*. 21, 4609-4624.
- Sander, S. E., Diwan, M., Raymond, R., Nobrega, J. N. und Richter, A., 2016. Lower KV7.5 Potassium Channel Subunit Expression in an Animal Model of Paroxysmal Dystonia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 15, 95-101.
- Sander, S. E., Hamann, M. und Richter, A., 2005. Age-related changes in striatal NOS-reactive interneurons in the dystonic dtsz mutant. *Neuropathology & Applied Neurobiology*. Epub, 1-9.

- Sander, S. E., Lambrecht, C. und Richter, A., 2013. The K(V)7.2/3 preferring channel opener ICA 27243 attenuates L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats. *Neurosci Lett.* 545, 59-63.
- Sander, S. E., Lemm, C., Lange, N., Hamann, M. und Richter, A., 2012. Retigabine, a K(V)7 (KCNQ) potassium channel opener, attenuates L-DOPA-induced dyskinesias in 6-OHDA-lesioned rats. *Neuropharmacology.* 62, 1052-1061.
- Sander, S. E., Raymond, R., Nobrega, J. N. und Richter, A., 2010. Autoradiographic and pharmacological studies on the role of dopamine D3 receptors in genetically dystonic (dt(sz)) hamsters. *Pharmacol Biochem Behav.* 96, 136-140.
- Sander, S. E. und Richter, A., 2007. Effects of intrastriatal injections of glutamate receptor antagonists on the severity of paroxysmal dystonia in the dtsz mutant. *Eur J Pharmacol.* 563, 102-108.
- Sander, S. E., Richter, F., Raymond, R., Diwan, M., Lange, N., Nobrega, J. N. und Richter, A., 2009. Pharmacological and autoradiographic studies on the pathophysiological role of GABA(B) receptors in the dystonic hamster: pronounced antidystonic effects of baclofen after striatal injections. *Neuroscience.* 162, 423-430.
- Schaeffer, E., Pilotto, A. und Berg, D., 2014. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 28, 1155-1184.
- Schenzer, A., Friedrich, T., Pusch, M., Saftig, P., Jentsch, T. J., Grotzinger, J. und Schwake, M., 2005. Molecular determinants of KCNQ (Kv7) K⁺ channel sensitivity to the anticonvulsant retigabine. *J Neurosci.* 25, 5051-5060.
- Schneider, J. S., 1990. Chronic exposure to low doses of MPTP. II. Neurochemical and pathological consequences in cognitively-impaired, motor asymptomatic monkeys. *Brain Res.* 534, 25-36.
- Schneider, S. A. und Bhatia, K. P., 2009. Secondary dystonia-clinical clues and syndromic associations. *J Mov Disord.* 2, 58-63.
- Schwarcz, R. und Pellicciari, R., 2002. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *J Pharmacol Exp Ther.* 303, 1-10.
- Segura-Aguilar, J. und Kostrzewa, R. M., 2015. Neurotoxin mechanisms and processes relevant to Parkinson's disease: an update. *Neurotox Res.* 27, 328-354.
- Sgambato-Faure, V. und Cenci, M. A., 2012. Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 96, 69-86.
- Shen, W., Plotkin, J. L., Francardo, V., Ko, W. K., Xie, Z., Li, Q., Fieblinger, T., Wess, J., Neubig, R. R., Lindsley, C. W., Conn, P. J., Greengard, P., Bezard, E., Cenci, M. A. und Surmeier, D. J., 2016. M4 Muscarinic Receptor Signaling Ameliorates Striatal Plasticity Deficits in Models of L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Neuron.* 90, 1139.
- Shen, Y., Ge, W. P., Li, Y., Hirano, A., Lee, H. Y., Rohlmann, A., Missler, M., Tsien, R. W., Jan, L. Y., Fu, Y. H. und Ptacek, L. J., 2015. Protein mutated in paroxysmal dyskinesia interacts with the active zone protein RIM and suppresses synaptic vesicle exocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112, 2935-2941.
- Shirley, T. L., Rao, L. M., Hess, E. J. und Jinnah, H. A., 2008. Paroxysmal dyskinesias in mice. *Mov Disord.* 23, 259-264.
- Sills, G. J., Rundfeldt, C., Butler, E., Forrest, G., Thompson, G. G. und Brodie, M. J., 2000. A neurochemical study of the novel antiepileptic drug retigabine in mouse brain. *Pharmacol Res.* 42, 553-557.
- Silverdale, M. A., Nicholson, S. L., Ravenscroft, P., Crossman, A. R., Millan, M. J. und Brotchie, J. M., 2004. Selective blockade of D(3) dopamine receptors enhances the anti-parkinsonian properties of ropinirole and levodopa in the MPTP-lesioned primate. *Exp Neurol.* 188, 128-138.
- Skogseid, I. M., 2014. Dystonia--new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 13-19.
- Smeets, W. J., Marin, O. und Gonzalez, A., 2000. Evolution of the basal ganglia: new perspectives through a comparative approach. *J Anat.* 196 (Pt 4), 501-517.

- Smith, Y., Bevan, M. D., Shink, E. und Bolam, J. P., 1998. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*. 86, 353-387.
- Solis, O., Garcia-Montes, J. R., Gonzalez-Granillo, A., Xu, M. und Moratalla, R., 2015. Dopamine D3 Receptor Modulates L-DOPA-Induced Dyskinesia by Targeting D1 Receptor-Mediated Striatal Signaling. *Cereb Cortex*.
- Szelenyi, I., 2013. Flupirtine, a re-discovered drug, revisited. *Inflamm Res*. 62, 251-258.
- Tachibana, Y., Iwamuro, H., Kita, H., Takada, M. und Nambu, A., 2011. Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *Eur J Neurosci*. 34, 1470-1484.
- Tan, L. und Yu, J. T., 2012. The kynurenine pathway in neurodegenerative diseases: mechanistic and therapeutic considerations. *J Neurol Sci*. 323, 1-8.
- Tanabe, L. M., Kim, C. E., Alagem, N. und Dauer, W. T., 2009. Primary dystonia: molecules and mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 5, 598-609.
- Thanvi, B. R. und Lo, T. C., 2004. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. *Postgrad Med J*. 80, 452-458.
- Thoenen, H. und Tranzer, J. P., 1968. Chemical sympathectomy by selective destruction of adrenergic nerve endings with 6-Hydroxydopamine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol*. 261, 271-288.
- Thomas, A., Iacono, D., Luciano, A. L., Armellino, K., Di Iorio, A. und Onofrij, M., 2004. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75, 141-143.
- Thornalley, P. J., 1996. Pharmacology of methylglyoxal: formation, modification of proteins and nucleic acids, and enzymatic detoxification--a role in pathogenesis and antiproliferative chemotherapy. *Gen Pharmacol*. 27, 565-573.
- Tremblay, L., Worbe, Y., Thobois, S., Sgambato-Faure, V. und Feger, J., 2015. Selective dysfunction of basal ganglia subterritories: From movement to behavioral disorders. *Mov Disord*. 30, 1155-1170.
- Ueberall, M. A., Mueller-Schwefe, G. H. und Terhaag, B., 2011. Efficacy and tolerability of flupirtine in subacute/ chronic musculoskeletal pain - results of a patient level, pooled re-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 49, 637-647.
- Undieh, A. S., 2010. Pharmacology of signaling induced by dopamine D(1)-like receptor activation. *Pharmacol Ther*. 128, 37-60.
- Ungerstedt, U., 1968. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol*. 5, 107-110.
- Unterberger, I. und Trinka, E., 2008. Diagnosis and treatment of paroxysmal dyskinesias revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 1, 4-11.
- Urenjak, J. und Obrenovitch, T. P., 2000. Kynurenine 3-hydroxylase inhibition in rats: effects on extracellular kynurenic acid concentration and N-methyl-D-aspartate-induced depolarisation in the striatum. *J Neurochem*. 75, 2427-2433.
- Vacher, C. M., Gassmann, M., Desrayaud, S., Challet, E., Bradaia, A., Hoyer, D., Waldmeier, P., Kaupmann, K., Pevet, P. und Bettler, B., 2006. Hyperdopaminergia and altered locomotor activity in GABAB1-deficient mice. *J Neurochem*. 97, 979-991.
- van Coller, R., Slabbert, P., Vaidyanathan, J. und Schutte, C., 2014. Successful treatment of disabling paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia with deep brain stimulation of the globus pallidus internus. *Stereotact Funct Neurosurg*. 92, 388-392.
- van Rootselaar, A. F., Schade van Westrum, S., Velis, D. N. und Tijssen, M. A., 2009. The paroxysmal dyskinesias. *Pract Neurol*. 9, 102-109.
- Verhagen Metman, L., Del Dotto, P., van den Munckhof, P., Fang, J., Mouradian, M. M. und Chase, T. N., 1998. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 50, 1323-1326.
- Visanji, N. P., Fox, S. H., Johnston, T., Reyes, G., Millan, M. J. und Brotchie, J. M., 2009. Dopamine D3 receptor stimulation underlies the development of L-DOPA-induced dyskinesia in animal models of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 35, 184-192.
- Vitek, J. L., 2002. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord*. 17 Suppl 3, S49-62.

- Vitek, J. L., Chockkan, V., Zhang, J. Y., Kaneoke, Y., Evatt, M., DeLong, M. R., Triche, S., Mewes, K., Hashimoto, T. und Bakay, R. A., 1999. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol.* 46, 22-35.
- Wahnschaffe, U., Fredow, G., Heintz, P. und Löscher, W., 1990. Neuropathological studies in a mutant hamster model of paroxysmal dystonia. *Mov Disord.* 5, 286-293.
- Waln, O. und Jankovic, J., 2015. Paroxysmal movement disorders. *Neurol Clin.* 33, 137-152.
- Wang, H. S., Brown, B. S., McKinnon, D. und Cohen, I. S., 2000. Molecular basis for differential sensitivity of KCNQ and I(Ks) channels to the cognitive enhancer XE991. *Mol Pharmacol.* 57, 1218-1223.
- Whitfield, A. C., Moore, B. T. und Daniels, R. N., 2014. Classics in chemical neuroscience: levodopa. *ACS Chem Neurosci.* 5, 1192-1197.
- Wichmann, T. und Dostrovsky, J. O., 2011. Pathological basal ganglia activity in movement disorders. *Neuroscience.* 198, 232-244.
- Wilson, B. K. und Hess, E. J., 2013. Animal models for dystonia. *Mov Disord.* 28, 982-989.
- Winkler, C., Kirik, D., Bjorklund, A. und Cenci, M. A., 2002. L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis.* 10, 165-186.
- Wu, L. J. und Jankovic, J., 2006. Runner's dystonia. *J Neurol Sci.* 251, 73-76.
- Wuttke, T. V., Jurkat-Rott, K., Paulus, W., Garncarek, M., Lehmann-Horn, F. und Lerche, H., 2007. Peripheral nerve hyperexcitability due to dominant-negative KCNQ2 mutations. *Neurology.* 69, 2045-2053.
- Wuttke, T. V., Seeböhm, G., Bail, S., Maljevic, S. und Lerche, H., 2005. The new anticonvulsant retigabine favors voltage-dependent opening of the Kv7.2 (KCNQ2) channel by binding to its activation gate. *Mol Pharmacol.* 67, 1009-1017.
- Wyllie, D. J., Livesey, M. R. und Hardingham, G. E., 2013. Influence of GluN2 subunit identity on NMDA receptor function. *Neuropharmacology.* 74, 4-17.
- Xu, W. J., Wei, N., Xu, Y. und Hu, S. H., 2016. Does amantadine induce acute psychosis? A case report and literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 12, 781-783.
- Yin, H. H., 2016. The Basal Ganglia in Action. *Neuroscientist.*
- Yoon, C. H., Peterson, J. S. und Corrow, D., 1976. Spontaneous seizures: a new mutation in Syrian golden hamsters. *J Hered.* 67, 115-116.
- Zadori, D., Veres, G., Szalardy, L., Klivenyi, P. und Vecsei, L., 2015. Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 14, 877-890.

7 LISTE DER PUBLIKATIONEN, DIE BESTANDTEIL DER HABILITATIONSSCHRIFT SIND (GEMÄß IHRES ERSCHEINENS)

- 7.1 RICHTER, A. UND SANDER, S., 2010. Animal models of dyskinesias. In: Kompoliti K., V. L. (Ed.), Encyclopedia of Movement Disorders. Elsevier, Oxford, 85-89.
- 7.2 HAMANN, M., SANDER, S. E., KREIL, A. UND RICHTER, A., 2010. Effects of pharmacological entopeduncular manipulations on idiopathic dystonia in the *dt^{sz}* mutant hamster. J Neural Transm (Vienna). 117, 747-757.
- 7.3 HAMANN, M., SANDER, S. E. UND RICHTER, A., 2008. Effects of the kynurenine 3-hydroxylase inhibitor Ro 61-8048 after intrastriatal injections on the severity of dystonia in the *dt^{sz}* mutant. European Journal of Pharmacology. 586, 156-159.
- 7.4 AVCHALUMOV, Y.¹, SANDER, S. E.¹, RICHTER, F., PORATH, K., HAMANN, M., BODE, C., KIRSCHSTEIN, T., KÖHLING, R. UND RICHTER, A., 2014. Role of striatal NMDA receptor subunits in a model of paroxysmal dystonia. Exp Neurol. 261, 677-684.
- 7.5 SANDER, S. E., RICHTER, F., RAYMOND, R., DIWAN, M., LANGE, N., NOBREGA, J. N. UND RICHTER, A., 2009. Pharmacological and autoradiographic studies on the pathophysiological role of GABA_B receptors in the dystonic hamster: pronounced antidystonic effects of baclofen after striatal injections. Neuroscience. 162, 423-430.
- 7.6 SANDER, S. E., RAYMOND, R., NOBREGA, J. N. UND RICHTER, A., 2010. Autoradiographic and pharmacological studies on the role of dopamine D₃ receptors in genetically dystonic *dt^{sz}* hamsters. Pharmacol Biochem Behav. 96, 136-140.
- 7.7 RICHTER, A., SANDER, S. E. UND RUNDFELDT, C., 2006. Antidystonic effects of K_V7 (KCNQ) channel openers in the *dt^{sz}* mutant, an animal model of primary paroxysmal dystonia. Br J Pharmacol. 149, 747-753.
- 7.8 SANDER, S. E., DIWAN, M., RAYMOND, R., NOBREGA, J. N. UND RICHTER, A., 2016. Lower K_V7.5 potassium channel subunit expression in an animal model of paroxysmal dystonia. CNS Neurol Disord Drug Targets. 15, 95-101.
- 7.9 SANDER, S. E., LEMM, C., LANGE, N., HAMANN, M. UND RICHTER, A., 2012. Retigabine, a K_V7 (KCNQ) potassium channel opener, attenuates L-DOPA-induced dyskinesias in 6-OHDA-lesioned rats. Neuropharmacology. 62, 1052-1061.
- 7.10 SANDER, S. E., LAMBRECHT, C. UND RICHTER, A., 2013. The K_V7.2/3 preferring channel opener ICA 27243 attenuates L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats. Neurosci Lett. 545, 59-63.

¹geteilte Erstautorenschaft

8 DARSTELLUNG DES EIGENEN ANTEILS AN DEN WISSENSCHAFTLICHEN ARBEITEN (IN ALPHABETISCHER REIHENFOLGE)

Der Anteil der beteiligten Autorinnen und Autoren an den im Anhang aufgeführten Publikationen wird nach folgenden Kriterien aufgeführt:

1. Idee, Versuchsplanung
2. Versuchsdurchführung
3. Auswertung der Ergebnisse
4. Erstellung des Manuskripts

AVCHALUMOV, Y.¹, SANDER, S. E.¹, RICHTER, F., PORATH, K., HAMANN, M., BODE, C., KIRSCHSTEIN, T., KOHLING, R. UND RICHTER, A., 2014. Role of striatal NMDA receptor subunits in a model of paroxysmal dystonia. *Exp Neurol.* 261, 677-684.

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Idee, Versuchsplanung | Richter A, Sander, Köhling |
| 2. Versuchsdurchführung | Sander, Avchalumov, Hamann, Richter F, Kirschstein, Bode, Porath |
| 3. Auswertung der Ergebnisse | Sander, Avchalumov, Richter F |
| 4. Erstellung des Manuskripts | Richter A, Sander, Köhling, Hamann |

HAMANN, M., SANDER, S. E., KREIL, A. UND RICHTER, A., 2010. Effects of pharmacological entopeduncular manipulations on idiopathic dystonia in the *dt^{sz}* mutant hamster. *J Neural Transm (Vienna).* 117, 747-757.

- | | |
|-------------------------------|---------------------------|
| 1. Idee, Versuchsplanung | Richter A, Hamann |
| 2. Versuchsdurchführung | Hamann, Kreil, Sander |
| 3. Auswertung der Ergebnisse | Hamann, Kreil, Sander |
| 4. Erstellung des Manuskripts | Hamann, Richter A, Sander |

HAMANN, M., SANDER, S. E. UND RICHTER, A., 2008. Effects of the kynurenine 3-hydroxylase inhibitor Ro 61-8048 after intrastriatal injections on the severity of dystonia in the *dt^{sz}* mutant. *European Journal of Pharmacology.* 586, 156-159.

- | | |
|-------------------------------|---------------------------|
| 1. Idee, Versuchsplanung | Richter A, Hamann, Sander |
| 2. Versuchsdurchführung | Hamann, Sander |
| 3. Auswertung der Ergebnisse | Hamann |
| 4. Erstellung des Manuskripts | Richter, Hamann |

RICHTER, A. UND SANDER, S., 2010. Animal models of dyskinesias. In: Kompoliti K., V. L. (Ed.), *Encyclopedia of Movement Disorders.* Elsevier, Oxford, pp. 85-89.

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Idee, Versuchsplanung | Richter A, Sander |
| 2. Versuchsdurchführung | <i>entfällt, Übersichtsarbeit</i> |
| 3. Auswertung der Ergebnisse | <i>entfällt, Übersichtsarbeit</i> |
| 4. Erstellung des Manuskripts | Richter A, Sander |

¹geteilte Erstautorenschaft

RICHTER, A., SANDER, S. E. UND RUNDFELDT, C., 2006. Antidystonic effects of K_v7 (KCNQ) channel openers in the *dt^{sz}* mutant, an animal model of primary paroxysmal dystonia. *Br J Pharmacol.* 149, 747-753.

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| 5. Idee, Versuchsplanung | Richter A, Sander |
| 6. Versuchsdurchführung | Sander |
| 7. Auswertung der Ergebnisse | Sander |
| 8. Erstellung des Manuskripts | Richter A, Sander, Rundfeldt |

SANDER, S. E., DIWAN, M., RAYMOND, R., NOBREGA, J. N. UND RICHTER, A., 2016. Lower K_v7.5 potassium channel subunit expression in an animal model of paroxysmal dystonia. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 15, 95-101.

- | | |
|-------------------------------|----------------------------|
| 1. Idee, Versuchsplanung | Sander, Richter A, Nobrega |
| 2. Versuchsdurchführung | Sander, Diwan, Raymond |
| 3. Auswertung der Ergebnisse | Sander |
| 4. Erstellung des Manuskripts | Sander, Richter A, Nobrega |

SANDER, S. E., LAMBRECHT, C. UND RICHTER, A., 2013. The K_v7.2/3 preferring channel opener ICA 27243 attenuates L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats. *Neurosci Lett.* 545, 59-63.

- | | |
|-------------------------------|-------------------|
| 1. Idee, Versuchsplanung | Sander, Richter A |
| 2. Versuchsdurchführung | Lambrecht |
| 3. Auswertung der Ergebnisse | Lambrecht, Sander |
| 4. Erstellung des Manuskripts | Sander, Richter A |

SANDER, S. E., LEMM, C., LANGE, N., HAMANN, M. UND RICHTER, A., 2012. Retigabine, a K_v7 (KCNQ) potassium channel opener, attenuates L-DOPA-induced dyskinesias in 6-OHDA-lesioned rats. *Neuropharmacology.* 62, 1052-1061.

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. Idee, Versuchsplanung | Sander, Richter A |
| 2. Versuchsdurchführung | Sander, Lambrecht, Hamann |
| 3. Auswertung der Ergebnisse | Sander, Lambrecht (geb. Lemm) |
| 4. Erstellung des Manuskripts | Richter A, Sander |

SANDER, S. E., RAYMOND, R., NOBREGA, J. N. UND RICHTER, A., 2010. Autoradiographic and pharmacological studies on the role of dopamine D₃ receptors in genetically dystonic *dt^{sz}* hamsters. *Pharmacol Biochem Behav.* 96, 136-140.

- | | |
|-------------------------------|----------------------------|
| 1. Idee, Versuchsplanung | Richter A, Nobrega, Sander |
| 2. Versuchsdurchführung | Sander, Raymond |
| 3. Auswertung der Ergebnisse | Sander, Raymond |
| 4. Erstellung des Manuskripts | Richter A, Sander, Nobrega |

SANDER, S. E., RICHTER, F., RAYMOND, R., DIWAN, M., LANGE, N., NOBREGA, J. N. UND RICHTER, A., 2009. Pharmacological and autoradiographic studies on the pathophysiological role of GABA_B receptors in the dystonic hamster: pronounced antidystonic effects of baclofen after striatal injections. *Neuroscience*. 162, 423-430.

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Idee, Versuchsplanung | Sander, Richter A, Nobrega, |
| 2. Versuchsdurchführung | Sander, Lange, Richter F, Diwan, Raymond |
| 3. Auswertung der Ergebnisse | Sander |
| 4. Erstellung des Manuskripts | Sander, Richter A, Nobrega |

DANKSAGUNG

Mein erster Dank gilt Prof. Dr. Angelika Richter, die meinen wissenschaftlichen Werdegang entscheidend geprägt und gefördert hat. Sie ermöglichte mir, mich wissenschaftlich zu Entfalten und hat maßgeblich zur Verwirklichung der vorliegenden Forschungsarbeit beigetragen.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Prof. Dr. Heidrun Fink für die vertrauensvolle und fruchtbare Zusammenarbeit der vergangenen Jahre. Sie unterstützte mich stets bei meinen wissenschaftlichen Vorhaben und förderte meine berufliche Weiterentwicklung. Ohne sie wäre die Fertigstellung der Habilitationsschrift nicht möglich gewesen.

Von den zahlreichen Wegbegleitern möchte ich insbesondere den verbliebenen, aber auch den zahlreichen ehemaligen Mitarbeitern des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie für Ihre stets gewährte fachliche sowie moralische Unterstützung aus vollem Herzen danken.

Meiner Familie danke ich für ihre bedingungslose Liebe, ihr Verständnis und ihre immerwährende Unterstützung.

9 ANHANG:

ORIGINALVERÖFFENTLICHUNGEN, AUF DENEN DIE HABILITATIONSSCHRIFT BERUHT

- 7.1 RICHTER, A. UND SANDER, S., 2010. Animal models of dyskinesias.
In: Kompoliti K., V. L. (Ed.), Encyclopedia of Movement Disorders. Elsevier,
Oxford, 85-89.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374105-9.00542-6>

Diese Veröffentlichung ist online erhältlich.

- 7.2 HAMANN, M., SANDER, S. E., KREIL, A. UND RICHTER, A., 2010.
Effects of pharmacological entopeduncular manipulations on idiopathic dystonia in the dt^{sz} mutant hamster. J Neural Transm (Vienna). 117, 747-757.

<https://doi.org/10.1007/s00702-010-0410-y>

Diese Veröffentlichung ist online erhältlich.

- 7.3 HAMANN, M., SANDER, S. E. UND RICHTER, A., 2008.
Effects of the kynurenine 3-hydroxylase inhibitor Ro 61-8048 after intrastriatal injections on the severity of dystonia in the *dt^{SZ}* mutant. European Journal of Pharmacology. 586, 156-159.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.052>

Diese Veröffentlichung ist online erhältlich.

- 7.4 AVCHALUMOV, Y.¹, SANDER, S. E.¹, RICHTER, F., PORATH, K., HAMANN, M., BODE, C., KIRSCHSTEIN, T., KÖHLING, R. UND RICHTER, A., 2014.
Role of striatal NMDA receptor subunits in a model of paroxysmal dystonia. *Exp Neurol.* 261, 677-684.

<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.08.012>

Diese Veröffentlichung ist online erhältlich.

- 7.5 SANDER, S. E., RICHTER, F., RAYMOND, R., DIWAN, M., LANGE, N., NOBREGA, J. N. UND RICHTER, A., 2009.

Pharmacological and autoradiographic studies on the pathophysiological role of GABA_B receptors in the dystonic hamster: pronounced antidystonic effects of baclofen after striatal injections. *Neuroscience*. 162, 423-430.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.05.007>

Diese Veröffentlichung ist online erhältlich.

- 7.6 SANDER, S. E., RAYMOND, R., NOBREGA, J. N. UND RICHTER, A., 2010.
Autoradiographic and pharmacological studies on the role of dopamine D₃ receptors in genetically dystonic *dt^{sz}* hamsters. *Pharmacol Biochem Behav.* 96, 136-140.

<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.04.021>

Diese Veröffentlichung ist online erhältlich.

- 7.7 RICHTER, A., SANDER, S. E. UND RUNDFELDT, C., 2006.
Antidystonic effects of Kv7 (KCNQ) channel openers in the *dt^{sz}* mutant, an animal model of primary paroxysmal dystonia. Br J Pharmacol. 149, 747-753.

<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706878>

Diese Veröffentlichung ist online erhältlich.

- 7.8 SANDER, S. E., DIWAN, M., RAYMOND, R., NOBREGA, J. N. UND RICHTER, A., 2016.
Lower K_v7.5 potassium channel subunit expression in an animal model of paroxysmal
dystonia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 15, 95-101.

<https://doi.org/10.2174/1871527315666151110124136>

Diese Veröffentlichung ist online erhältlich.

- 7.9 SANDER, S. E., LEMM, C., LANGE, N., HAMANN, M. UND RICHTER, A., 2012.
Retigabine, a K_v7 (KCNQ) potassium channel opener, attenuates L-DOPA-induced dyskinesias in 6-OHDA-lesioned rats. *Neuropharmacology*. 62, 1052-1061.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.10.016>

Diese Veröffentlichung ist online erhältlich.

- 7.10 SANDER, S. E., LAMBRECHT, C. UND RICHTER, A., 2013.
The $K_v7.2/3$ preferring channel opener ICA 27243 attenuates L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats. *Neurosci Lett.* 545, 59-63.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.04.017>

Diese Veröffentlichung ist online erhältlich.

