

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.	EINLEITUNG.....	6
2.	LITERATURÜBERSICHT	
2.1.	Basalganlien.....	8
2.2.	Nervenzellen des Striatums.....	11
2.2.1.	Striatale Projektionsneurone.....	12
2.2.2.	Striatale Interneurone.....	13
2.2.2.1.	Stickoxidsynthetase-immunreaktive (NOS ⁺) Interneurone.....	14
2.3.	Dystonien.....	16
2.3.1.	Definition.....	16
2.3.2.	Klassifizierung und Genetik der Dystonien.....	17
2.3.3.	Pharmakologische und chirurgische Therapie primärer Dystonien.....	19
2.3.4.	Pathophysiologie primärer Dystonien.....	21
2.4.	Tiermodelle für primäre Dystonien.....	23
2.4.1.	Mausmutanten.....	23
2.4.2.	Die <i>dt</i> -Ratte.....	25
2.4.3.	Der <i>dt^{sz}</i> -Hamster.....	26
2.4.3.1.	Klinisches Erscheinungsbild.....	26
2.4.3.2.	Neuropathologische Untersuchungen.....	28
2.4.3.3.	Neuronale Aktivität.....	28
2.4.3.4.	Neuropharmakologische und neurochemische Untersuchungen.....	29
2.5.	Exzitatorische Aminosäuren: Glutamat und Aspartat.....	33
2.5.1.	Stoffwechsel.....	34
2.5.2.	Die Glutamatrezeptoren.....	35
2.5.2.1.	Ionotrope Glutamatrezeptoren.....	36
2.5.2.1.1.	Der NMDA-Rezeptor.....	36
2.5.2.1.2.	Die Nicht-NMDA-Rezeptoren.....	41
2.5.2.2.	Die metabotropen Glutamatrezeptoren.....	44
2.5.3.	Das glutamaterge System in der Pathogenese von Basalganglienerkrankungen	45

2.6.	Fragestellungen der vorliegenden Arbeit und Auswahl der Substanzen.....	46
2.6.1.	Striatale Manipulation von Glutamatrezeptoren.....	46
2.6.2.	Hemmung der striatalen neuronalen Stickoxidsynthetase (nNOS).....	49
2.6.3.	Untersuchung striataler NOS ⁺ -Interneurone.....	49
2.6.3.1.	Immunhistochemische Markierung von NOS ⁺ -Interneuronen.....	50
3.	MATERIAL UND METHODEN	
3.1.	Material.....	52
3.1.1.	Versuchstiere.....	52
3.1.2.	Haltung und Fütterung.....	52
3.1.3.	Verwendete Substanzen.....	53
3.2.	Methoden.....	54
3.2.1.	Pharmakologische Manipulationen von striatalen Glutamatrezeptoren.....	54
3.2.1.1.	Induktion und Beurteilung der Dystonie.....	54
3.2.1.2.	Stereotaktische Implantation der Führungskanülen.....	58
3.2.1.3.	Mikroinjektionstechnik.....	60
3.2.1.4.	Perfusion und histologische Untersuchungen zur Lokalisation der Führungskanülen.....	62
3.2.2.	Immunhistochemische Markierung und Bestimmung der Dichte striataler NOS ⁺ -Interneurone.....	63
3.2.2.1.	Stickoxidsynthetase (NOS)-Immunhistochemie.....	63
3.2.2.2.	Zählung der striatalen NOS ⁺ -Interneurone.....	66
3.3.	Statistische Auswertung.....	67
3.3.1.	Lokale striatale Untersuchungen.....	67
3.3.2.	Immunhistochemische Untersuchungen.....	67
4.	ERGEBNISSE	
4.1.	Pharmakologische Untersuchungen.....	68
4.1.1.	Manipulation des AMPA-Rezeptors.....	69
4.1.2.	Manipulation des NMDA-Rezeptors.....	72
4.1.2.1.	Manipulation der Glutamat-Bindungsstelle.....	72
4.1.2.2.	Manipulation der Glycin-Bindungsstelle.....	73

4.1.2.3.	Manipulation des Ionenkanals.....	75
4.1.3.	Kombinierte Manipulation ionotroper Glutamatrezeptoren.....	76
4.1.4.	Inhibition der neuronalen Stickoxidsynthetase (nNOS).....	77
4.1.4.1.	7-Nitroindazol (7-NI)	77
4.1.4.2.	N ^ω -Propyl-L-Arginin (NPLA).....	78
4.2.	Dichte striataler NOS ⁺ -Interneurone.....	80
4.2.1.	Markierung und Morphologie der NOS ⁺ -Interneurone.....	80
4.2.2.	Dichte der striatalen NOS ⁺ -Interneurone in der MAX-Phase und nach der Spontanremission der Dystonie.....	81
4.2.2.1.	Dichte der striatalen NOS ⁺ -Interneurone in der MAX-Phase.....	88
4.2.2.2.	Dichte der striatalen NOS ⁺ -Interneurone nach der Spontanremission der Dystonie.....	91
4.2.3.	Ontogenese der striatalen NOS ⁺ -Interneurone.....	93
5.	DISKUSSION	
5.1.	Aspekte zur Methodik.....	97
5.1.1.	Induktion und Beurteilung der Bewegungsstörung.....	97
5.1.2.	Striatale Applikation.....	98
5.1.3.	Immunhistochemie.....	100
5.2.	Ergebnisse.....	101
5.2.1.	Pharmakologische Untersuchungen.....	101
5.2.1.1.	Glutamatrezeptorantagonisten.....	101
5.2.1.2.	NOS-Inhibitoren.....	105
5.2.2.	Untersuchung der striatalen NOS ⁺ -Interneurone.....	107
5.3.	Schlußbetrachtungen.....	110
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	112
7.	SUMMARY.....	114
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	116
9.	TABELLARISCHER ANHANG	