

1. EINLEITUNG

Die Dystonie ist definiert als ein neurologisches Syndrom, in dem anhaltende Muskelkontraktionen drehende, repetitive Bewegungen oder abnorme Haltungen verursachen (Fahn, 1988). Mit einer vergleichbaren Verbreitung wie die Multiple Sklerose gehört sie zu den häufigsten Bewegungsstörungen beim Menschen (Marsden und Fahn, 1998; Warner, 2000). Etwa 2/3 der beim Menschen vorkommenden Dystonien sind idiopathisch. Bei ihnen sind keine pathomorphologischen Veränderungen im Zentralnervensystem (ZNS) durch Standardtechniken nachweisbar (McGeer und McGeer, 1995). Sie sind als primäre Formen von den sekundären (symptomatischen) Dystonien abzugrenzen, bei denen Veränderungen häufig im Bereich der Basalganglien festgestellt werden (Vitek, 2002). Die Bedeutung bei unseren Haustieren ist bislang wenig untersucht.

Die Pathophysiologie der primären Dystonien ist bis heute zwar ungeklärt, aufgrund von Befunden bei sekundären Formen werden jedoch biochemische Dysfunktionen innerhalb der Basalganglien vermutet (McGeer und McGeer, 1995). Genanalysen, die Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes und die Ansprechbarkeit auf Pharmaka weisen auf unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen bei verschiedenen Dystonieformen hin. Durch eingeschränkte Untersuchungsmöglichkeiten bei Patienten wird jedoch die Erforschung dieses Krankheitsbildes erschwert. Resultierend aus der mangelnden Kenntnis zur Pathophysiologie erfolgt die Therapie meist rein empirisch und führt zu unbefriedigenden Ergebnissen (Fahn, 1995). Daher sind Tiermodelle, die für die unterschiedlichen Dystonieformen genau definiert sein müssen, zur Aufklärung der Pathophysiologie dieser Bewegungsstörung und zur Entwicklung geeigneter Therapieansätze unerlässlich.

Der in dieser Arbeit verwendete *dt^{sz}*-Hamster stellt heute das einzige etablierte und gut charakterisierte genetische Tiermodell für eine paroxysmale Dystonie dar, bei der dystone Episoden durch Streß, Alkohol oder Koffein ausgelöst werden können (Demirkiran und Jankovic, 1995; Richter und Löscher, 2000). Die Bewegungsstörung tritt bei der *dt^{sz}*-Mutante bis zur zehnten Lebenswoche auf.

In früheren Studien konnten keine pathomorphologischen Veränderungen im ZNS der *dt^{sz}*-Mutante nachgewiesen werden. Untersuchungen des Hirnstoffwechsels, neurochemische und elektrophysiologische Studien der letzten Jahre wiesen auf Störungen in den Basalganglien, insbesondere im Striatum, hin (Richter und Löscher, 2002). Immunhistochemische Studien zeigten bei der Mutante im Alter der maximalen Dystonieausprägung eine reduzierte Dichte

γ -Aminobuttersäure-haltiger (GABAerger) Parvalbumin-immunreaktiver (PV^+) Interneurone im Striatum (Gernert et al., 2000), die sich im Alter der Spontanremission der Dystonie normalisierte. Als ein möglicher Primärdefekt in der Pathogenese der Dystonie beim dt^{sz} -Hamster erklärt dieser Befund jedoch nicht den paroxysmalen, d.h. anfallsweisen, Charakter dieser Erkrankung. Neurochemische und elektrophysiologische Untersuchungen, die *in vitro* durchgeführt wurden, deuten auf eine mangelnde Hemmung glutamaterger kortikostriataler Neurone während dystoner Attacken hin (Köhling et al., 2003; Nobrega et al., 2002). Glutamatrezeptorantagonisten verminderten nach intraperitonealer Injektion den Schweregrad der Dystonie beim dt^{sz} -Hamster signifikant (Richter et al., 1991, 1993). Die systemische Gabe von Hemmern der neuronalen Stickoxidsynthetase (nNOS) war ebenfalls antidyston wirksam (Richter et al., 2000). Die nNOS-Aktivität wird durch Stimulierung des glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptors erhöht, woraus eine vermehrte Freisetzung von Stickoxid (NO) resultiert. In der vorliegenden Arbeit sollte der Hypothese einer erhöhten exzitatorischen glutamatergen Übertragung vom Kortex zum Striatum als Ursache für die Manifestation dystoner Attacken durch folgende Untersuchungen nachgegangen werden:

1. *In vitro* durchgeführte elektrophysiologische Untersuchungen sowie Rezeptorstudien deuten auf eine veränderte kortikostriatale Übertragung während dystoner Episoden hin. Pharmakologische Beobachtungen nach systemischer Gabe von Glutamatrezeptorantagonisten und NOS-Inhibitoren stehen zwar hiermit in Einklang, lassen aber keine Aussage darüber zu, ob Effekte auf Glutamatrezeptoren im Striatum maßgeblich an der antidystonen Wirkung beteiligt sind. Um dieser Fragestellung nachzugehen, sollten die Wirkungen von direkt in das Striatum applizierten Glutamat- und nNOS-hemmenden Substanzen auf die Dystoniausprägung beim dt^{sz} -Hamster untersucht werden.
2. Die striatalen GABAergen PV^+ -Interneurone (s.o.) waren bislang der einzige untersuchte striatale Interneuronentyp. Ontogenetische Veränderungen der Dichte anderer Interneuronentypen im Striatum konnten bislang aber nicht ausgeschlossen werden. Hierzu zählen NOS-immunreaktive (NOS^+) Interneurone, die durch die Expression von Glutamatrezeptoren und der nNOS eng mit dem glutamatergen Neurotransmittersystem verknüpft sind. Sie erhalten glutamaterge Zuströme aus dem Kortex und modulieren durch die NO-Freisetzung zahlreiche Neurotransmitter. Daher sollte durch nNOS-Markierung untersucht werden, ob eine ontogenetisch abweichende Dichte oder Verteilung der NOS^+ -Interneurone möglicherweise zu einer gestörten Neurotransmission innerhalb des Striatums beim dt^{sz} -Hamster beiträgt.