

# **1 Einleitung**

## **1.1 Das Idiopathische Parkinson-Syndrom – Eine Übersicht**

Neurodegenerative Erkrankungen zählen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen und werden in den nächsten Jahrzehnten aufgrund des demographischen Wandels in der westlichen Welt die kardiovaskulären und Krebserkrankungen von ihren Spitzenplätzen in der Mortalitätsstatistik verdrängen (Lilienfeld und Perl, 1993). Alter ist mittlerweile der größte Risikofaktor für eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, den Morbus Parkinson (Nutt und Wooten, 2005; de Rijk et al., 1997; Bennett et al., 1996). Angaben zu Inzidenz und Prävalenz schwanken in Europa je nach Studie zwischen 5-346/100.000 Einwohner, bzw. 65-12.500/100.000 Einwohner (von Campenhausen et al., 2005). Höhere Prävalenzen finden sich zum einen in höherem Lebensalter, zum anderen in ausgewählten Kohorten, wie den Bewohnern von Altenpflegeheimen (Evers und Obladen, 1994). Nicht nur vor dem wirtschaftlichen Hintergrund der Invalidisierung und Pflegebedürftigkeit auf Grund der Erkrankung, sondern auch zur Erhaltung der Lebensqualität ist ein weitergehendes Verständnis zur Pathophysiologie und den Behandlungsstrategien des idiopathischen Parkinson-Syndroms notwendig.

Histomorphologisch ist die Erkrankung gekennzeichnet durch den progressiven Untergang vornehmlich dopaminerger Neurone, welche ihren Ursprung in der Substantia nigra pars compacta (SNc) haben und Axone in das Striatum entsenden (Birkmayer und Hornykiewicz, 1962). Jedoch muss das idiopathische Parkinson-Syndrom als Multisystemerkrankung verstanden werden, da zum einen auch dopaminerge Neurone anderer Kerngebiete betroffen sind, zum anderen Neurone anderer Transmitterausstattung (Braak und Braak, 2000; Lang und Lozano, 1998). Die Ursache dieser neuronalen Degeneration ist nicht bekannt.

Die Diagnose idiopathisches Parkinson-Syndrom wird nach wie vor nach klinischen Kriterien gestellt. Definierend sind ein Ruhetremor, eine Bradykinese, Rigor sowie eine posturale Instabilität. Meist finden sich diese Symptome zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung zu einer Körperhälfte lateralisiert. Treten initial andere Symptome wie eine frühe Demenz, vegetative Symptome, Stürze oder eine Dystonie hinzu, ist die Diagnose eines atypischen Parkinson-Syndroms wahrscheinlich. Diese Abgrenzung ist wichtig zur Prognose-Stellung und den zu erwartenden Behandlungserfolgen einer medikamentösen Therapie. Der defizitäre Neurotransmitter Dopamin lässt sich in Form des Vorläufers katecholamin-bildender Neurone L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) oral zuführen und beeinflusst vornehmlich die motorischen Symptome (Cotzias et al., 1967). L-Dopa gilt immer noch als Gold-Standard in der

Therapie des Morbus Parkinson. Zur Diagnosestellung ist das klinische Ansprechen auf L-Dopa ein wichtiges zusätzliches Kriterium (Hughes et al., 2001).

Einige spezielle motorische Symptome wie Dysarthrie, posturale Instabilität und das Freezing-Phänomen, gleichbedeutend mit dem plötzlichen Innehalten in einer Bewegung, werden durch die dopaminerge Medikation jedoch entweder nur unzureichend oder gar nicht beeinflusst. In unterschiedlicher Weise treten im Verlauf der Erkrankung zusätzlich nicht motorische Symptome wie Demenz, Depression, Schmerz, Schlaf- und dysautonome Störungen (Hypotension, sexuelle Dysfunktion) hinzu, welche in der Wahrnehmung des einzelnen Patienten auch krankheitsbestimmend sein können. Schlafstörungen oder Riechstörungen gehen den motorischen Symptomen unter Umständen sogar voraus. Auch diese Symptome sind einer L-Dopa-Therapie schwer zugänglich oder werden durch diese verstärkt. Eine Übersicht geben hier Rascol et al., 2003.

Doch selbst die motorischen Symptome ändern im Krankheitsverlauf ihre Qualität und sind dann mit einer L-Dopa-Therapie häufig nur unbefriedigend zu beeinflussen. Es stellen sich unter anderem spontane, unvorhersehbare motorische Fluktuationen, Dyskinesien und das beschriebene Freezing-Phänomen ein (Marsden und Parkes, 1977; Marsden und Parkes, 1976). Das Risiko, Fluktuationen im Krankheitsverlauf zu erleiden ist mit etwa 10% pro Jahr angegeben (Marsden und Parkes, 1977). Etwa 50% der medikamentös behandelten Parkinson-Patienten erleiden derlei Komplikationen schon fünf Jahre nach Behandlungsbeginn (Sweet und McDowell, 1975). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Dyskinesien steigt mit der Behandlungsdauer (Schrag und Quinn, 2000). Insbesondere für das Auftreten der Dyskinesien werden Konzentrationsschwankungen des oral zugeführten L-Dopa am postsynaptischen Rezeptor in Verbindung mit einer reduzierten Dopamin-Homöostase durch eine progrediente Rarifizierung dopaminerger Synapsen verantwortlich gemacht (Nutt, 2007; Obeso et al., 2004; Olanow et al., 2004; Bezdar et al., 2001).

Neuere Therapie-Ansätze tragen diesem Problem Rechnung. Seit einiger Zeit wird die kontinuierliche subkutane Applikation des kurz wirksamen Dopaminagonisten Apomorphin in der Behandlung von Fluktuationen der Motorik erfolgreich eingesetzt (Colzi et al., 1998; Stibe et al., 1988). Auch lang wirksame Dopaminagonisten (Bracco et al., 2004; Parkinson Study Group, 2000; Rascol et al., 2000), sowie die Kombination von L-Dopa mit Entacapone, einem Hemmstoff der Catechyl-O-Methyl-Transferase (COMT), verfolgen die gleiche therapeutische Strategie und sind möglicherweise sogar in der Initialtherapie sinnvoll (Olanow und Obeso, 2000). Die Möglichkeit und Effektivität des Hinauszögerns der Spätsymptome durch einen

frühzeitigen Einsatz von Entacapone wird derzeit in einer multizentrischen Langzeitstudie untersucht (STRIDE-PD-Studie). Eine neue Pflasterapplikation des Dopaminagonisten Rotigotin (Guldenpfennig et al., 2005) ist seit kurzem erhältlich und sorgt durch die Applikationsart für eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung.

Ob nun eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation überhaupt physiologisch und in der Therapie zur Reduktion motorischer Fluktuationen und insbesondere der Dyskinesien notwendig ist, wird gegenwärtig jedoch kontrovers diskutiert (Nutt, 2007).

Eine weitere vielversprechende Option zur Behandlung insbesondere der motorischen (Spät)symptome des Morbus Parkinson stellt die intrazerebrale Hochfrequenzstimulation des Nucleus subthalamicus (STN-HFS) dar.

## **1.2 Die Hochfrequenzstimulation des Nucleus subthalamicus als vielversprechende Therapieoption des langjährigen Morbus Parkinson**

Vor der Einführung der oralen L-Dopa-Therapie zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms in den 60er Jahren (Birkmayer und Hornykiewicz, 1962; Birkmayer und Hornykiewicz, 1961) wurden seit Anfang des 20. Jahrhunderts in Technik, Indikation und Rationale sehr unterschiedliche, immer jedoch lädierende, neurochirurgische Therapieversuche zur Behandlung unterschiedlichster Bewegungsstörungen vorgenommen (Okun und Vitek, 2004). Seit der Einführung des stereotaktischen Operierens durch Spiegel (Spiegel et al., 1946) können gezielt auch subkortikale Areale entfernt werden. Erste wirkliche Erfolge erbrachten Thalamotomien und Pallidotomien (Svennilson et al., 1960; Cooper I.S. et al., 1958), wobei letztendlich aufgrund der besseren klinischen Ergebnisse unilaterale Pallidotomien der Vorzug in der Behandlung des Morbus Parkinson gegeben wurde. Die Einführung der medikamentösen L-Dopa-Therapie machte die Neurochirurgie in diesem Punkte zunächst scheinbar überflüssig.

Nach dem klassischen Basalganglienmodell (Alexander und Crutcher, 1990; Albin et al., 1989) wird davon ausgegangen, dass die Degeneration der dopaminergen Neurone der SNc im Rahmen der Parkinsonschen Erkrankung eine Überaktivität der glutamatergen Neurone des STN nach sich zieht (Vila et al., 2000; DeLong, 1990). Diese Theorie konnte im MPTP-Affen-Modell erhärtet werden (Bergman et al., 1990). Akinese, Rigor sowie Tremor der zur Läsion kontralateralen Extremität waren nach Läsion des STN klinisch regressiv. Dieses Primaten-Modell des idiopathischen Parkinson-Syndroms beruht auf der zufälligen Erkenntnis, dass 1-

Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP), ein Inhibitor des Komplex I der mitochondrialen Atmungskette, selektiv die dopaminergen Neurone der Basalganglien zerstört (Kopin, 1987). Interessanterweise führt die HFS des STN ebenfalls zu einer Verminderung der kontralateralen Rigidität im Primaten-Modell der Parkinsonschen Erkrankung (Benazzouz et al., 1993).

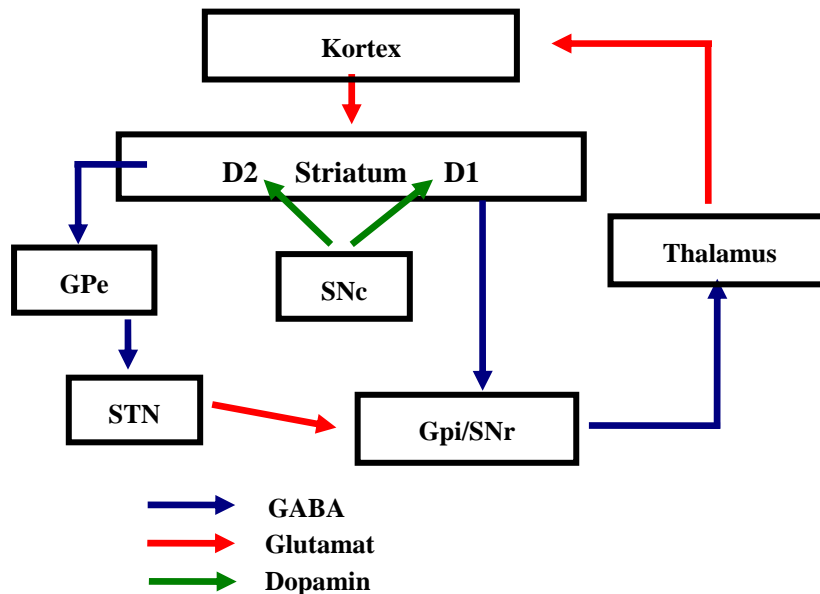


Abbildung 1: Klassische Darstellung der funktionellen Basalganglien-Anatomie modifiziert nach Alexander und Crutcher, 1990. Das Striatum empfängt glutamaterge Signale des Kortex und leitet diese über zwei separate Regelkreise (GPe-STN-GPi/SNr, bezeichnet als indirekter Weg und direkt zu den Basalganglienausgangsstrukturen) zum Thalamus und dann zum Kortex weiter, womit sich der Regelkreis schließt. Modulierend im Striatum wirkt das von der SNe stammende Dopamin welches über D1-Rezeptoren aktivierend auf den direkten Weg und über D2-Rezeptoren inaktivierend auf den indirekten Weg wirkt. Aufgrund der nigralen dopaminergen Depletion beim Morbus Parkinson wird der indirekte Weg weniger gehemmt und gewinnt damit relativ die Überhand. Resultat ist nach dieser Modellvorstellung eine Überaktivität des STN mit Wirkung auf die nachgeschalteten Kerngebiete, die eine Inhibition thalamischer Signale an den motorischen Kortex bedingt. SNe-Substantia nigra pars compacta; SNr-Substantia nigra pars reticulata; GPe-Globus pallidus externus; GPi-Globus pallidus internus; STN-Nucleus subthalamicus; GABA-Gamma-Amino-Buttersäure.

Seit der bahnbrechenden Studie von Benazzouz und Kollegen (Benazzouz et al., 1993) sind in verschiedenen Zentren auf der ganzen Welt mehreren tausend Patienten bilateral STN-Stimulationselektroden erfolgreich implantiert worden (Deuschl et al., 2006; Herzog et al., 2003; Pahwa et al., 2003; Krack et al., 2003; Houeto et al., 2002; Valldeoriola et al., 2002; Ostergaard et al., 2002; Romito et al., 2002; Tavella et al., 2002; Thobois et al., 2002; Vesper et al., 2002; Vingerhoets et al., 2002; Lopiano et al., 2001; Volkmann et al., 2001; Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, 2001; Molinuevo et al., 2000; Burchiel et al., 1999; Moro et al., 1999; Pinter et al., 1999; Limousin et al., 1998; Kumar et al., 1998). Die Vorteile gegenüber der strukturellen neurochirurgischen Ablation des Kerngebietes sind die potenzielle Reversibilität, die bilaterale Applikation, die Möglichkeit der intra- und postoperativen

Effektoptimierung und natürlich die weitgehende Vermeidung irreversibler struktureller Läsionen. Komplikationslos ist dieser operativ-invasive Eingriff jedoch nicht. Allgemeine Operationsrisiken wie intrazerebrale Blutungen oder Infektionen müssen ebenso bedacht werden wie postoperative Komplikationen. Diese umfassen zum einen Infektionen durch die Stimulatorimplantation unter die Haut, Kabelbruch oder Elektrodendislokationen. Zum anderen sind mögliche klinische Nebenwirkungen wie Dyskinesien, Blepharospasmus, Gedächtnisstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, Apathie, Dysarthrie oder eine Gewichtszunahme in der Literatur beschrieben (Hariz, 2002).

Die Effektivität verschiedener Stimulationsparameter ist empirisch anhand der klinischen Ergebnisse bestimmt worden. Hiernach sind Frequenzen  $>50\text{Hz}$  entscheidend für einen positiven Effekt (Limousin et al., 1995), wobei Frequenzen  $\geq 130\text{Hz}$  und Spannungen  $\geq 3\text{V}$  am effektivsten erschienen (Moro et al., 2002). Eine  $5\text{Hz}$ -Stimulation wirkte sogar pro-akinetisch. Tierversuche konnten zeigen, dass die Hochfrequenzstimulation Einfluss auf den extrazellulär striatalen Dopaminmetabolismus (Paul et al., 2000) und die Glutamat- und GABA-Freisetzung in der SNr (Windels et al., 2000) hat.

Insgesamt ergibt sich im medikamentösen „Off“ durch die bilaterale HFS des STN eine Verbesserung im Motor-Score der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) von etwa 60% (Volkman, 2004). Sowohl die Kardinalsymptome der Parkinsonschen Erkrankung (Bejjani et al., 2000; Krack et al., 1998a), als auch die durch die Krankheitsprogression und Medikamenteneinnahme im Verlauf hinzutretenden Symptome (on/off-Fluktuationen, Dyskinesien) werden positiv beeinflusst (Krack et al., 1997). Zur Minimierung der Dyskinesien ist jedoch meist eine konsequente Reduktion der dopaminergen Medikamente nötig (Russmann et al., 2004; Vingerhoets et al., 2002; Krack et al., 1998b). Qualitativ und quantitativ erscheint die STN-HFS klinisch der dopaminergen Therapie vergleichbar effektiv (Vingerhoets et al., 2002; Molinuevo et al., 2000). So führt die STN-Stimulation während der besten on-Phase unter oralen Dopaminergika zu keiner weiteren Verbesserung der Motorik (Krack et al., 1998b). Je besser das präoperative Ansprechen der Symptome auf eine L-Dopa Therapie ist, desto besser ist auch der klinische Erfolg der STN-Stimulation (Fraix et al., 2006; Welter et al., 2002). Da einige Patienten über Depressionen und Motivationsverluste unter Reduktion der L-Dopa-Dosis während STN-HFS klagen, scheint die STN-HFS jedoch nicht in der Lage alle dopaminergen Systeme des menschlichen Gehirns gleichermaßen positiv zu beeinflussen (Volkman et al., 2001; Krack et al., 1998b).

Kosteneffizient im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Therapie ist die HFS bereits

im zweiten postoperativen Jahr durch die geringeren Medikamenten-Kosten, sowie durch größere Intervalle stationärer Krankenhausaufenthalte (Fraix et al., 2006; Meissner et al., 2005b; Charles et al., 2004).

Trotz der unbestrittenen therapeutischen Wirksamkeit sind die Mechanismen der intrazerebralen HFS jedoch nach wie vor nur unzureichend verstanden.

### **1.3 Wirkmechanismen intrazerebraler Hochfrequenzstimulation**

Applikation elektrischen Stroms in neuronale Systeme oder Gewebe führt zu einer Beeinflussung der Aktivität der die Elektrode umgebenden Nervenzellkörper, Axone und Dendriten in verschiedener Weise. Prinzipiell möglich sind eine Aktivierung oder Hemmung der physiologischen elektrischen Signale der betreffenden Struktur durch De- oder Hyperpolarisation (McIntyre und Grill, 2002; McIntyre und Grill, 1999). Dies ist abhängig von den Stimulationsparametern, sowie von der jeweiligen elektrischen Aktivität der stimulierten Struktur. Schon 1975 beschrieb Ranck in einer Übersichtsarbeit einige prinzipielle biologische Reaktionen auf externe elektrische Stimuli (Ranck, Jr., 1975). Nahe einer Stimulationselektrode werden eher Axone geringen Durchmessers stimuliert, wobei sehr nahe der Elektrode der Strom zu stark ist und Aktionspotenziale blockiert werden. Nervenfasern in der Nähe einer Kathode werden durch geringere Stromstärken stimuliert als nahe einer Anode. Wird ein Neuron nahe des Zellkörpers stimuliert, ist wahrscheinlich das Axon der stimulierte Teil (Ranck, Jr., 1975). Auch Nowak und Bullier gehen davon aus, dass bei extrazellulärer elektrischer Stimulation innerhalb eines neuronalen Netzwerkes die Axone eher als die Zellkörper stimuliert werden, da Axone eine geringere Reizschwelle besitzen (Nowak und Bullier, 1998).

Was bedeutet nun aber „Stimulation“? Im Falle der HFS des STN kann „Stimulation“ nicht gleichbedeutend mit „Aktivierung“ sein, denn klinisch gleicht die HFS einer strukturellen STN-Läsion (Benazzouz et al., 1993; Bergman et al., 1990). Tatsächlich konnte durch extrazelluläre Einzelzelleitungen des STN in vivo während der HFS eine Hemmung des stimulierten Kerngebietes nachgewiesen werden, was sich in einer Reduktion der Entladungsrate äußerte. Arbeiten an Ratten (Tai et al., 2003), Affen (Meissner et al., 2005a) und im Menschen (Welter et al., 2004; Filali et al., 2004) kommen hier zu ähnlichen Ergebnissen. Der unter STN-HFS zur Reduktion der Aktivität des STN führende Mechanismus ist letztendlich nicht geklärt. Möglich wären ein Depolarisationsblock, bzw. eine Inaktivierung spannungsabhängiger Ionenkanäle (Beurrier et al., 2001; Benazzouz et al., 2000b; Benazzouz et al., 1995). Ersterer ist jedoch unwahrscheinlich, da neuronale Aktivität zwischen zwei elektrischen Impulsen nachgewiesen

werden konnte (Meissner et al., 2005a). Eine Hyperpolarisation durch einen Kalzium-abhängigen Kaliumstrom oder durch einen afferenten Einfluss inhibitorischer Neurotransmitter, z.B. Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) (Dostrovsky und Lozano, 2002), oder auch eine synaptische Depression in Folge von Transmittererschöpfung (Urbano FJ et al., 2002) sind weitere diskutierte Wirkmechanismen.

Akute STN-HFS über zwei Stunden reduziert die metabolische Aktivität des STN und wirkt darüber hinaus auch den durch dopaminerge Depletion induzierten metabolischen Veränderungen der Basalganglienausgangsstrukturen (SNr und EP) entgegen. Konkret konnte an 6-OHDA-lädierten Ratten gezeigt werden, dass Glutamatdecarboxylase (GAD) 67-mRNA (GAD ist das Schlüsselenzym der GABA-Synthese GABAerger Neurone), welche unter dopaminerger Depletion in SNr und EP quantitativ erhöht ist, sich nach akuter STN-HFS in der SNr vollständig und im EP teilweise dem Niveau gesunder Tiere annähert (Salin et al., 2002). Die in dopamindepletierten Tieren ebenso erhöhte Konzentration von GAD67-mRNA im ipsilateralen Globus pallidus (GP) zeigte sich in vorgenannter Studie durch die STN-HFS nicht beeinflusst. In einer weiterführenden Arbeit induzierte eine subchronische Stimulation über vier Tage nun die Reduktion der GAD67-mRNA Konzentration auch im GP, im Ausmaß allerdings geringer als durch eine STN-Läsion (Bacci et al., 2004).

Trotzdem Stimulation und Läsion klinisch ähnliche Ergebnisse erbringen, scheint also auf funktionell-zellulärer Ebene eine differenzierte Wirkung zu bestehen.

Nach der Hypothese der funktionellen reversiblen neuronalen Hemmung durch die HFS (Benazzouz et al., 1993) sollten die durch Efferenzen erreichten Kerngebiete der stimulierten Strukturen gleichfalls gehemmt werden. Es konnte in der Ratte mittels extrazellulärer Einzelzelleitungen in vivo eine Frequenzabnahme sowohl im STN als auch der nachgeschalteten Basalganglienausgangsstruktur SNr als Ausdruck einer Inhibition während HFS nachgewiesen werden (Tai et al., 2003). Im Gegensatz dazu wurde in MPTP-vorbehandelten Affen eine Zunahme der Entladungsrates im GPi während STN-HFS gefunden (Hashimoto et al., 2003). Zum Verständnis dieser gegensätzlichen Ergebnisse wurde kürzlich ein wichtiger Baustein geliefert. Die Effekte der HFS scheinen neben der Frequenz und der Dauer auch abhängig von der Intensität der Reizung zu sein. An gesunden Ratten konnte gezeigt werden, dass Spannungen von  $>4V$  während STN-HFS einen aktivierenden Effekt auf die SNr mit höheren Entladungsfrequenzen haben. Spannungen  $<4V$  zeigten jedoch einen entgegengesetzten Effekt (Maurice et al., 2003). Auch stimulationsinduzierte motorische Effekte sind in ihrer Ausprägung sowohl bei gesunden wie 6-OHDA-lädierten Ratten abhängig von der

Intensität der Reizung. So sind bei sukzessiver Steigerung der Stimulationsintensität in sequenzieller Folge orofaziale Dyskinesien, axiale Dyskinesien, kontralaterale Dyskinesien der Vorderpfoten und schließlich ein kontralaterales Rotationsverhalten zu beobachten (Boulet et al., 2006).

Diese Beobachtungen der Aktivierung dem STN nachgeordneter Kerngebiete lässt sich durch eine stimulationsinduzierte Aktivierung axonaler Verbindungen erklären (Nowak und Bullier, 1998; Ranck, Jr., 1975). In vitro konnte während STN-HFS eine Suppression der intrinsischen Aktivität des STN bei gleichzeitiger Generierung axonaler Spikeaktivität gezeigt werden (Garcia et al., 2003). Die Frequenz dieser Spikes folgte größtenteils der Stimulationsfrequenz. Eine theoretische Arbeit kommt zu dem Schluss, dass höhere Intensitäten der HFS eine vom Soma unabhängige axonale Aktivierung bewirken könnten (McIntyre et al., 2004).

Indirekte Hinweise auf eine Exzitation der STN-Axone durch STN-HFS zeigen sowohl humane Mikrodialyse-Arbeiten als auch Studien im Tiermodell. In dem vom STN efferent erreichten Kerngebiet GPi konnten erhöhte Konzentrationen des second messengers Guanosinmonophosphat während STN-HFS bei Parkinson-Patienten nachgewiesen werden (Stefani et al., 2005). In tierexperimentellen Arbeiten wurden erhöhte Konzentrationen des Neurotransmitters Glutamat (Boulet et al., 2006; Windels et al., 2000) und der Cytochromoxidase-mRNA (Meissner et al., 2007) in Basalganglienausgangsstrukturen als Folge einer STN-HFS gemessen.

Somit könnte angenommen werden, dass die HFS eine unterschiedliche Wirkung auf Soma und Axon ausübt. Bleiben die applizierten Stromstärken unter einem bestimmten Schwellenwert kommt es am Beispiel des STN zu einer Reduktion der Aktivität der Zelle. Wird der Schwellenwert überschritten, wiegt eine axonale Exzitation die somatische Inhibition auf.

Es ist weiterhin anzunehmen, dass die STN-HFS neben der akuten und wohl intensitätsabhängigen Wirkung auch plastische Vorgänge an Synapsen und im neuronalen Netzwerk bewirkt (Meissner et al., 2007; Bacci et al., 2004; Shen et al., 2003). Weitere aktuelle tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass die STN-HFS im Striatum auf zellulärer Ebene additiv zur dopaminergen Therapie und eventuell spezifisch über eine durch L-Dopa modulierte Signaltransduktionskette wirken könnte (Oueslati et al., 2007).

Auswirkungen der STN-HFS auf die kortikale Aktivität ist mit der Methode der  $H_2^{15}O$ -Positronenemissionstomographie (PET) untersucht worden, die durch indirekte Messung des regionalen Blutflusses Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität zulässt. Die klinische



Verbesserung der Akinese durch STN-HFS geht mit einer bewegungsassoziierten gesteigerten Aktivierung kortikaler prämotorischer und supplementär-motorischer Areale (SMA) sowie einer reduzierten Ruheaktivität des motorischen Kortex einher, welche auch abhängig von der Stimulationsfrequenz ist (Haslinger et al., 2005; Payoux et al., 2004; Ceballos-Baumann et al., 1999). In Anbetracht der hyperdirekten Verbindung zwischen SMA und STN (Nambu et al., 2002) könnten die beobachteten Effekte neben einer Aktivierung thalamo-kortikaler Neurone (Ceballos-Baumann et al., 1999; DeLong, 1990) auch in einer Erregungssteigerung der SMA durch antidrome axonale Exzitation begründet sein.

Neben der Verbesserung klinischer Symptome des Morbus Parkinson durch die STN-HFS ist eine signifikante Reduktion dopaminergener Medikation möglich und für den klinischen Erfolg insbesondere der Minimierung von Dyskinesien und motorischen Fluktuationen teils auch mit entscheidend (Rusmann et al., 2004; Vingerhoets et al., 2002; Krack et al., 1998b). Hat die STN-HFS also neben der direkten Wirkung auf nachgeordnete Kerngebiete auch einen Einfluss auf den nigro-striatalen dopaminergen Metabolismus und führt eventuell sogar zu einer vermehrten Anflutung von Dopamin im Striatum?

## 1.4 Das nigro-striatale dopaminerge System

Dopamin ist ein biogenes Amin, welches in seiner Biosynthese in einer Zwischenstufe der Synthese von Adrenalin aus der essenziellen Aminosäure L-Tyrosin steht (Abbildung 2).

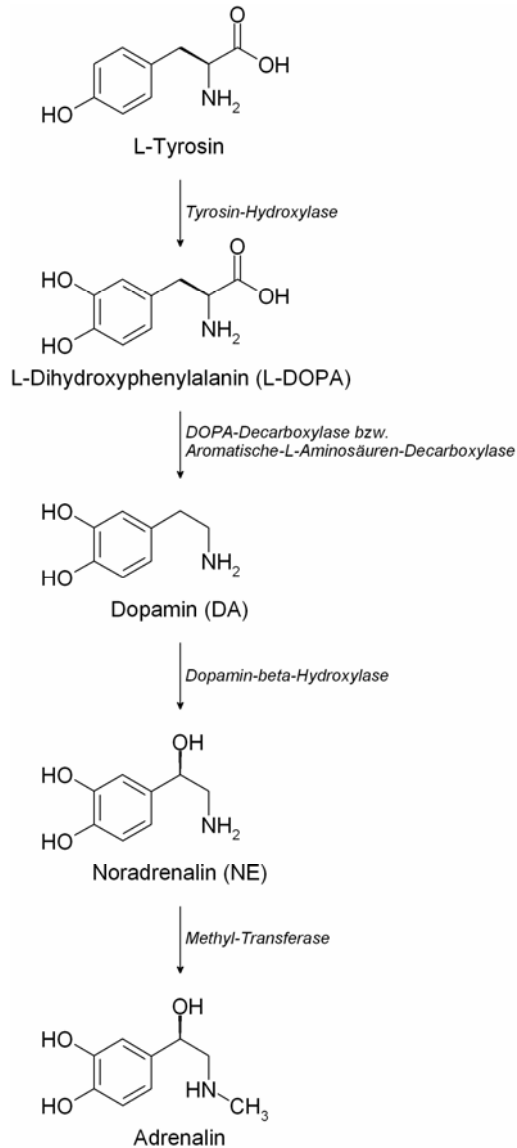


Abbildung 2: Dopaminbiosynthese

Neben der Funktion als Neurotransmitter im Zentralnervensystem ist Dopamin zum Beispiel auch an der Regulation des arteriellen Blutdrucks und der Nierendurchblutung beteiligt (Lee, 1982). Das für den gesamten Ablauf der Katecholaminbiosynthese geschwindigkeitsbestimmende Enzym ist die zytosolische, aus vier identischen Untereinheiten bestehende Tyrosinhydroxylase (TH; EC1.14.16.2), welche die Hydroxylierung von L-Tyrosin

zu L-Dopa katalysiert (Levitt et al., 1965; Nagatsu et al., 1964). Im Gegensatz zu nur einer Isoform der TH im Tierreich existieren vier Isoformen der humanen TH (Grima et al., 1987; Kaneda et al., 1987).

Dieses Enzym unterliegt verschiedenen Regulationsmechanismen, wobei eine direkte Rückkopplungsinhibition durch Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin besteht (Nagatsu et al., 1970; Udenfriend et al., 1965; Nagatsu et al., 1964). Die enzymatische Aktivität der TH ist in vitro in verschiedener Weise durch eine Phosphorylierung der amino-terminalen Serin-Enden 8, 19, 31 und 40 (pTH8, 19, 31, 40) reguliert (Haycock, 1990). In vivo haben pTH19, 31, und 40 eine funktionelle Bedeutung (Haycock und Haycock, 1991). Eine TH40-Phosphorylierung steigert die Aktivität des Enzyms durch Inhibition der negativen Rückkopplung durch Dopamin und wird durch vorherige TH19-Phosphorylierung erleichtert (Bevilaqua et al., 2001; Daubner et al., 1992; Funakoshi et al., 1991). Geringe Erhöhungen der TH-Aktivität sind auch durch eine TH31-Phosphorylierung beschrieben (Haycock et al., 1992).

Verschiedene Proteinkinasen sind am Prozess der TH40-Phosphorylierung beteiligt. Nur die cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA) führt jedoch auch zu einer Aktivitätssteigerung (Funakoshi et al., 1991). Die Kalzium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaM-K II) phosphoryliert TH19 (Griffith und Schulman, 1988) und bewirkt eine Konformitätsänderung des Enzyms. Um jedoch auch durch alleinige TH19-Phosphorylierung eine Aktivitätssteigerung zu erreichen, ist das Protein 14-3-3 notwendig (Itagaki et al., 1999; Ichimura et al., 1987). 14-3-3 ist ein Chaperon-Protein, welches Komponenten verschiedener Signaltransduktionswege durch Eigenphosphorylierung und Phosphorylierung der Bindungspartner moduliert (Aitken, 1996).

Dopamin wird in der Präsynapse zytosolisch gebildet und dort gespeichert. Diese Speicherung geschieht nach einer Modellvorstellung in drei verschiedenen Kompartimenten, welche untereinander in einem Fließgleichgewicht stehen (Arbuthnott et al., 1990; Zetterström et al., 1988; Justice, Jr. et al., 1988). Das neu synthetisierte Dopamin gelangt in das zytoplasmatische Kompartiment. Weiterhin bestehen ein Kompartiment zur vesikulären Langzeitspeicherung, sowie das zur aktionspotenzialabhängigen Ausschüttung dienende exozytotische Kompartiment (siehe Abbildung 3).

Die Freisetzung von Dopamin im ZNS aus der präsynaptischen Terminale geschieht zum einen durch kalziumvermittelte, aktionspotenzialabhängige Exozytose (Katz und Miledi, 1970; Katz und Miledi, 1967), zum anderen durch eine Freisetzung über ein präsynaptisch lokalisiertes Transportprotein (DAT) (Raiteri et al., 1979). Prä- und postsynaptisch besetzt Dopamin je nach

Rezeptorausstattung spezifische Rezeptoren, welche mit D1 bis D5 bezeichnet werden. Diese werden eingeteilt nach der dem Rezeptor nachgeschalteten intrazellulären Signaltransduktion. Die Bindung von DA an die D1- und D5-Rezeptoren aktiviert die Adenylatzyklase mit nachfolgender Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) als Signaltransduktor, während die Bindung von Dopamin an die D2, D3 und D4-Rezeptoren zu einer Inhibition der cAMP-Bildung führt (Missale et al., 1998; Gingrich und Caron, 1993; Kebabian und Calne, 1979). Die Verteilung der einzelnen Rezeptoren im ZNS ist komplex und soll hier nicht weiter erörtert werden (Übersicht bei Missale et al. 1998). Die funktionell wichtigsten Rezeptoren innerhalb der Basalganglien, speziell im Striatum, sind die D1- und D2-Rezeptoren. Über diese postsynaptischen Rezeptoren modulieren die dopaminergen nigro-striatalen Neurone die Aktivität der GABAergen striatalen medium-spiny Projektionsneurone (Bolam et al., 2000). Darüber hinaus sind D2-Rezeptoren auch präsynaptisch lokalisiert und bewirken einen negativen Feedback-Mechanismus (Fisher et al., 1994).

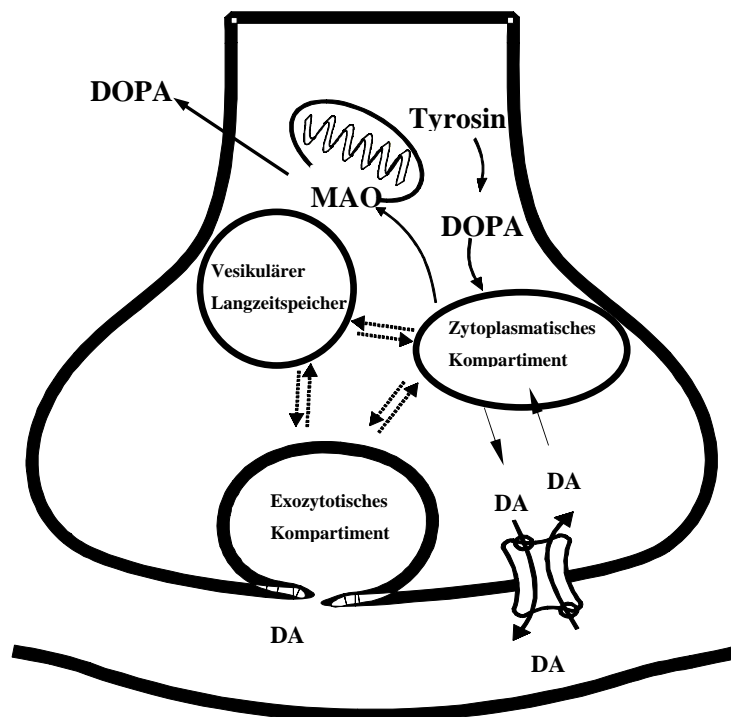


Abbildung 3: Aufbau einer dopaminergen Synapse mit den verschiedenen Speicherkompartimenten (modifiziert nach Zetterström et al, 1988). Die verschiedenen Kompartimente stehen in einem Fließgleichgewicht. Das intraneuronal synthetisierte Dopamin wird entweder dem exozytotischen Kompartiment zur kalziumabhängigen aktionspotenzialvermittelten Ausschüttung zur Verfügung gestellt, oder durch die mitochondrial lokalisierte MAO zu DOPAC abgebaut, welches passiv nach extraneuronal diffundiert. Die durch Dopaminmetabolismus entstehende Menge an DOPAC korreliert mit dem Ruheumsatz der Zelle und wird bei gesteigerter synaptischer Dopaminfreisetzung vermindert gebildet, da dann Dopamin vermehrt dem exozytotischen Kompartiment zur synaptischen Freisetzung zur Verfügung gestellt wird. MAO-Monoaminoxidase; DOPAC-Dihydroxyphenylacetat.

Das durch Exozytose in den synaptischen Spalt freigesetzte Dopamin wird präsynaptisch durch den DAT wieder internalisiert (Ewing und Wightman, 1984). Der Abbau des Dopamin zu 3,4-Dihydroxyphenylacetat (DOPAC) geschieht unter Ruhebedingungen vornehmlich direkt aus dem zytoplasmatischen Kompartiment durch die mitochondrial in Neuronen und Gliazellen lokalisierte Monoaminoxidase (MAO) (Elsworth und Roth, 1997). DOPAC diffundiert passiv in den Extrazellularraum. Es existieren zwei Isoformen der MAO, bezeichnet als MAO-A und MAO-B. Im Striatum der Ratte ist ausschließlich die MAO-A exprimiert und aktiv (Kato et al., 1986), wohingegen im Primaten auch die MAO-B eine Rolle im striatalen Dopaminmetabolismus spielt (Paterson et al., 1995). In postsynaptischen Dendriten, sowie in Membran und Zytosol glialer Zellen ist ein weiteres Enzym des Dopaminmetabolismus, die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT), lokalisiert, welches Dopamin zu 3-Methoxytyramin abbaut (Kaakkola et al., 1987; Gulberg und Marsden, 1975). Die MAO überführt weiterhin 3-Methoxytyramin, die COMT wiederum DOPAC in ein weiteres Produkt, die Homovanillinmandelsäure (HVA). Eine zusammenfassende Darstellung des Dopaminmetabolismus gibt Abbildung 4.

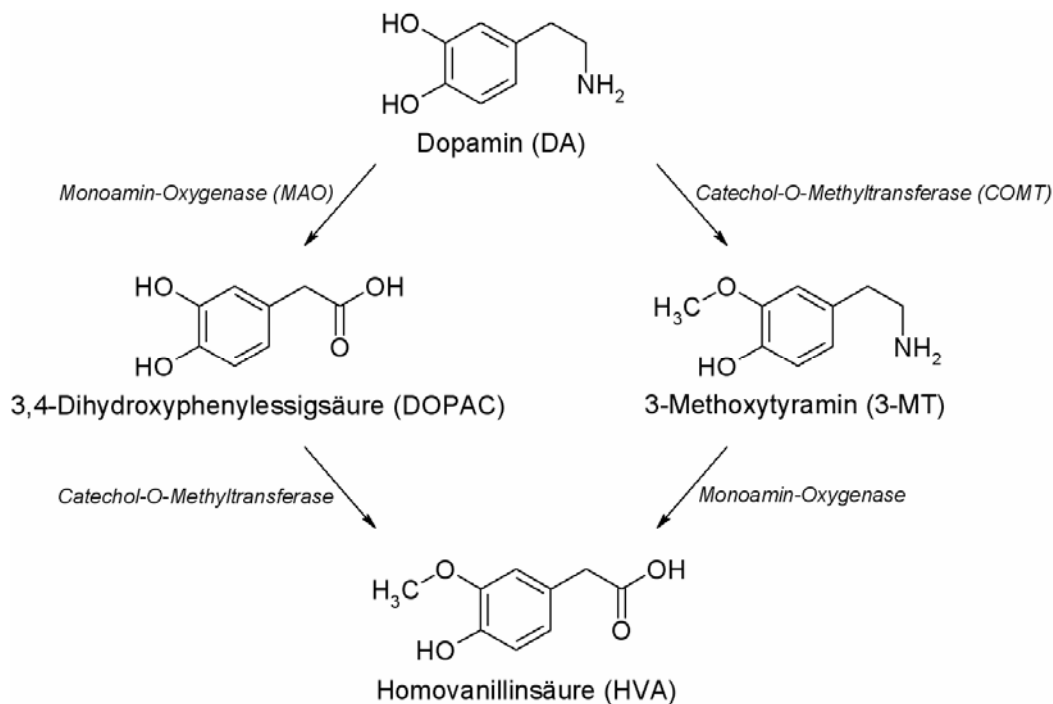


Abbildung 4: Dopaminmetabolismus.

## **1.5 Regulation des nigro-striatalen Dopaminstoffwechsels unter Hochfrequenzstimulation des Nucleus subthalamicus der Ratte**

Die Wirksamkeit der STN-HFS scheint bei Parkinson-Patienten der oralen dopaminergen Medikation vergleichbar (Vingerhoets et al., 2002; Molinuevo et al., 2000). Der dieser Beobachtung zugrunde liegende Mechanismus ist ungeklärt. Es stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob die STN-HFS den Stoffwechsel der verbleibenden dopaminergen Neurone der SNc moduliert oder eventuell zu einer erhöhten striatalen Dopaminfreisetzung führt.

Mittels der intrazerebralen Mikrodialyse kann die Modulation der striatalen Dopaminfreisetzung durch STN-HFS im Tiermodell untersucht werden. Dieses Verfahren ermöglicht (mit nachfolgender Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)), Veränderungen extrazellulärer Transmitterkonzentrationen und Metaboliten unter verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen in vivo zu erfassen (Zetterström et al., 1988; Sharp et al., 1986; Zetterström et al., 1983). In Vorarbeiten konnten sowohl in der gesunden Ratte, wie auch in einem Rattenmodell des Morbus Parkinson ein die Stimulationszeit überdauernder, reversibler Anstieg der Metabolite DOPAC und HVA im ipsilateralen Striatum nachgewiesen werden (Meissner et al., 2002; Meissner et al., 2001; Paul et al., 2000). Eine akute Hochfrequenzstimulation des EP der Ratte zeigte keine Beeinflussung des striatalen Dopaminstoffwechsels (Meissner et al., 2000). Als zugrundeliegende Mechanismen wurden eine direkte Aktivierung oder indirekte Disinhibition nigraler dopaminergener Neurone durch die STN-HFS diskutiert. In diesem Sinne konnte eine elektrophysiologische Arbeit zeigen, dass Neurone der SNc der Ratte im Anschluss an die STN-HFS in ihrer Aktivität gesteigert sind (Benazzouz et al., 2000a). Nicht gut zu erklären ist der selektive Konzentrationsanstieg der Metabolite des Dopaminmetabolismus ohne eine Steigerung der Dopaminkonzentration. Diese Beobachtung könnte in einer erhöhten intraneuronalen Dopaminsynthese, einer raschen Wiederaufnahme freigesetzten Dopamins und folgender Metabolisierung, oder auch in einer Hemmung der synaptischen Dopaminfreisetzung begründet sein. Eine vom Design her ähnliche Arbeit erbrachte bezüglich dieser Frage ein zu den vorgestellten Vorarbeiten differentes Ergebnis mit erhöhten striatalen Dopaminkonzentrationen bei unveränderten Konzentrationen der Metabolite (Bruet et al., 2001). Kürzlich konnte jedoch auch amperometrisch eine erhöhte striatale Dopaminanflutung durch akute STN-HFS in der gesunden Ratte nachgewiesen werden (Lee et al., 2006).

## 1.6 Entwicklung der Fragestellungen

STN-HFS lindert alle Kardinalsymptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms, scheint auch quantitativ der oralen L-Dopa-Substitution vergleichbar (Asanuma et al., 2006; Vingerhoets et al., 2002; Molinuevo et al., 2000) und wirkt möglicherweise über teils gemeinsame Mechanismen (Asanuma et al., 2006). Des Weiteren ermöglicht die STN-HFS die signifikante Reduktion dopaminergener Medikamente (Russmann et al., 2004; Vingerhoets et al., 2002; Moro et al., 1999; Krack et al., 1998b) Wirkt die STN-HFS also unter anderem dopaminerg?

Tierexperimentelle Daten konnten eine Beeinflussung des dopaminergen Stoffwechsels im Striatum unter STN-HFS mittels extrazellulärer Mikrodialyse nachweisen (Meissner et al., 2002; Bruet et al., 2001; Meissner et al., 2001; Paul et al., 2000). Allerdings ist es in unseren Vorarbeiten nicht gelungen eine direkte Dopaminanflutung im Striatum nachzuweisen. Nur die Metaboliten waren in erhöhter Konzentration messbar. Bedeutet dies, dass DA im Gegensatz zu Bruet et al., 2001 nicht freigesetzt worden ist, oder war die DA-Freisetzung während unserer Experimente so gering, dass sie sich nicht mit der Mikrodialysetechnik erfassen ließen? Sind die erhöhten extrazellulären Konzentrationen der DA-Metabolite die Konsequenz einer möglicherweise nicht erfassten erhöhten DA-Freisetzung, oder bewirkt die STN-HFS eventuell unabhängig von der Dopaminfreisetzung und -wiederaufnahme einen erhöhten intraneuronalen dopaminergen Metabolismus, der sich dann in einer Anflutung der Metaboliten extrazellulär-striatal bemerkbar macht?

Die Katecholaminbiosynthese, und damit die von Dopamin, ist geschwindigkeitsbestimmt durch die Aktivität, Konzentration und Synthese des Schrittmacherenzym TH (Levitt et al., 1965; Nagatsu et al., 1964). Diese Synthese wird unter anderem über eine direkte Rückkopplungsinhibition durch Dopamin reguliert (Nagatsu et al., 1970; Udenfriend et al., 1965; Nagatsu et al., 1964), während Enzymaktivität durch Proteinphosphorylierung erhöht werden kann (Bevilaqua et al., 2001; Daubner et al., 1992; Haycock et al., 1992; Funakoshi et al., 1991). Hat also die STN-HFS über die Beeinflussung des striatalen Dopaminmetabolismus hinaus einen Einfluss auf vorgeschaltete Regulationsmechanismen der TH-Aktivität, -Phosphorylierung oder -mRNA-Expression?