

1. Einleitung

„Das wird uns die Möglichkeit geben, den wahren Wert scheinbar unzusammenhängender Daten schätzen zu lernen und einzusehen, dass die Schönheit der Natur im Detail liegt.“

Mit diesen Worten enden PARENT u. CICCHETTI (1998) einen Artikel, in dem sie das zur Zeit geläufige Modell der Basalganglienfunktion in Frage stellen und allgemein einem Modellverständnis vorwerfen, in Anbetracht einer notwendig übersichtlichen Form, die Vollständigkeit preiszugeben. Im Weiteren bezeichnen sie den Umstand des häufig selektiven Vernachlässigens von Daten, die sich nicht in ein gebräuchliches Schema fügen, als „eigensinnigen Effekt“. Damit verweisen sie auf die Gefahr, dass der Charakter eines Modells auch darin liegen kann, den Blick auf Kosten der komplexeren Betrachtung einzuengen.

Mit Untersuchungen zu Erkrankungen wie z.B. dem Morbus Parkinson (MP) oder der Chorea Huntington hat das Verständnis für Organisation und Funktion der Basalganglien (BG) einen großen Aufschwung erfahren. Neuere Studien jedoch widersprechen dem in den 80-er Jahren formulierten Modell und verdeutlichen die BG als Teil eines höchst komplexen neuronalen Netzes, in welchem die Auffassung von einfachen funktionellen Relaisstationen nicht mehr zu halten ist (PARENT u. CICCHETTI, 1998).

Eine übergreifende Form der modellhaften Betrachtung von Hirnphysiologie und -pathophysiologie gründet sich in dem Organisationsverständnis auf Basis von Transmissionssystemen. Erst während der letzten Jahre wird vermehrt Beachtung darauf gerichtet, die Systeme weniger in ihrer Singularität zu untersuchen, sondern in mehr komplexerem Verständnis interaktive Mechanismen zu erfassen. Daraus ergibt sich ein Ansatz für weiterentwickelte und neuartige Therapiestrategien. Mit genauer Kenntnis solcher interagierenden Prozesse wäre es möglich, die kompensatorische Eigenleistung des ZNS in Bezug auf Einstellung neuer Funktionsgleichgewichte von Transmissionssystemen im Therapiekonzept mit zu berücksichtigen. Beispiel für eine bemerkenswerte Kompensationsfähigkeit des ZNS ist der MP, bei welchem eine klinische Manifestation erst mit einer 50 %-igen Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra (SN) und einer damit verbundenen 80 %-igen Depletion des Dopamin (DA)-Gehaltes im Striatum (STR) zu Tage tritt.

Eine besonders enge funktionelle Beziehung wird zwischen dem dopaminergen und serotonergen System angenommen. Studien der letzten Jahre präsentieren jedoch ein kompliziertes und zum Teil widersprüchliches Bild des modulatorischen Einflusses von Serotonin (5-HT) auf dopaminerge Mechanismen. Klinische Relevanz der Interaktion zeigt sich in der Tatsache, dass z.B. atypische Neuroleptika sowohl 5-HT-, als auch DA-antagonistische Eigenschaften teilen (MELTZER, 1992; DEUTCH et al., 1991) und dieser Umstand z.B. zur Formulierung der DA/ 5-HT-Hypothese der Schizophrenie führte (MELTZER, 1989). Auch die Beteiligung beider Systeme am Phänomen der Abhängigkeit, wie Alkoholismus und Kokainmißbrauch oder an dem Wirkprofil sogenannter Designerdrogen, wie MDMA („Ecstasy“), verdeutlichen die herausragende Bedeutung einer Charakterisierung beider Systeme in ihrer Wechselwirkung. Detaillierte Kenntnis von Funktion und Interaktion im Allgemeinen verspricht die Entwicklung selektiverer, effizienterer Therapeutika mit reduzierten unerwünschten Nebeneffekten, bzw. legt die gesundheitlichen Risiken offen, die mit dem Missbrauch von Substanzen verbunden sind.

Anliegen dieser Studie war es, eine mögliche Interaktion von serotonerger und dopaminerger System auf Ebene der Regulation der DA-Transmission zu erfassen. Der DA-Transporter (DAT), als hochsensitiver Marker des DA-Systems, stellt in seiner Funktion der synaptosomalen DA-Wiederaufnahme eine entscheidende Steuergröße der striatalen DA-Transmission dar. Mit diesem Hintergrund wurde in vorliegender Arbeit der DAT-vermittelte, hochaffine DA-Uptake im STR in Abhängigkeit einer serotonergen Dysfunktion untersucht und sowohl die Möglichkeit einer zeitlichen Dynamik als auch die einer Altersabhängigkeit mitberücksichtigt.

Methodisch wurde mit dem 5,7-Dihydroxytryptamin-(5,7-DHT)-Läsionsmodell gearbeitet, um eine selektive Degeneration der zentralen 5-HT-Neurone, verbunden mit einer 5-HT-Depletion im ZNS, zu erreichen. Der Läsionserfolg wurde anhand 5-HT-immunohistochemischer Kontrolle charakterisiert, die Darstellung des striatalen hochaffinen DA-Uptakes erfolgte durch Anwendung des *in vivo* voltammetrischen Verfahrens der „Kontinuierlichen Amperometrie“ (CA, Continuous amperometry).

Mit Hilfe dieser Arbeit wird ein weiteres, in der Literatur noch nicht beschriebenes Detail in die Fülle bisher gewonnener Erkenntnisse eingefügt, um interaktive Wirkungen von serotonergem und dopaminergem Transmissionssystem zu beschreiben und damit einen weiteren Baustein des komplexeren Betrachtens von ZNS-Funktionen, hier speziell der striatalen BG-Funktion, zu liefern.