

## **2. Literatur**

### **2.1. Das dopaminerge Transmissionssystem**

Im folgenden Kapitel wird ein Überblick über das dopaminerge Transmissionssystem im Allgemeinen gegeben und speziell das Striatum, zugehörig zum mesostriatalen System und wichtige Struktur innerhalb des BG-Komplexes, beschrieben. Besonderes Augenmerk wird im Weiteren auf das dopaminerge Transmissionssystem mit seinen striatalen synaptischen Verhältnissen sowie die Charakterisierung des DAT gelegt .

#### **2.1.1. Dopamin - ein klassischer Neurotransmitter: Geschichtlicher Abriss**

Bis Mitte der 50-er Jahre wurde für DA keine eigenständige biologische Rolle angenommen, sondern ausschließlich die Bedeutung als Zwischenschritt in der Synthese von Noradrenalin und Adrenalin diskutiert (BLASCHKO, 1939). Erstmals 1951 wurden signifikante DA-Gehalte in peripheren Organen von Rindern und Schafen festgestellt (GOODALL, 1951) und 1957 demonstrierte MONTAGU, dass DA in ähnlichen Konzentrationen wie Noradrenalin im Gehirn nachzuweisen ist. Die Tatsache, dass hauptsächlich die BG DA enthalten, zeigten 1959 BERTLER u. ROSENGREN, wobei CARLSSON 1959 erstmals einen Zusammenhang von BG und einer möglichen Beteiligung an Bewegungskontrollfunktionen formulierte und eine striatale DA-Depletion als Ursache der Parkinsonsymptome annahm, was 1960 bestätigt werden konnte (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ).

Die erste Identifikation von DA auf zellulärer Ebene erfolgte 1959 mit der Feststellung, dass DA in peripheren Geweben von Wiederkäuern in Mastzellen gespeichert wird (FALCK et al., 1959a, b). Der Nachweis DA-enthaltender Nervenzellen gelang 1962 an Neuronen von Schnecken (DAHL et al.) und 1963 in der Retina von Säugetieren (HÄGGENDAL u. MALMFORS).

Im Jahre 1964 konnten durch DAHLSTRÖM u. FUXE erstmals mesenzephalische Nervenzellen mit Projektion zum STR als dopaminerge Neurone dargestellt werden, die als zwölf verschiedene Zellgruppen (A1 bis A12) klassifiziert wurden. Diese haben bis heute neben einer Erweiterung auf sechzehn Gruppen ihre Gültigkeit erhalten.

### 2.1.2. Dopaminerge Systeme des ZNS

In folgenden Hirnregionen finden sich dopaminhaltige Neurone: im Mesenzephalon, Dienzephalon, Bulbus olfactorius und der Retina. Die massivste Ansammlung jedoch ist dem Mesenzephalon vorbehalten, speziell der Area tegmentalis ventralis (VTA; A10 nach DAHLSTRÖM u. FUXE, 1964), der SN Pars compacta (SNc) und Pars lateralis (A9) und dem Ncl. retrorubralis (A8).

Entsprechend den Hirnregionen, die dopaminerge Neurone enthalten, werden nach BJÖRKLUND u. LINDVALL 1984) vier neuronale DA-Systeme unterschieden: 1. das **mesotelenzephalale**, 2. das **dienzephalale**, 3. das **periglomeruläre** und 4. das **retinale System**. Die beiden unter 1. und 2. genannten sind in weitere Untersysteme gegliedert, wobei für das mesotelenzephalale System mehrere Nomenklaturen gebräuchlich sind. Ältere Angaben unterteilen in a) nigrostriatal und b) mesolimbisch. Nach BJÖRKLUND u. LINDVALL 1984) entsprechen die Bezeichnungen a) mesostriatal und b) mesolimbokortikal genauer den Projektionsverhältnissen und sollten deshalb als neue Terminologie geführt werden. Es wird auch eine Dreiteilung in a) nigrostriatal, b) mesolimbisch und c) mesokortikal beschrieben (DUNNETT u. ROBBINS, 1992).

In Tabelle 1 wird ein Überblick der einzelnen Systeme mit Ursprungs- und Terminalgebiet gegeben.

**Tabelle 1** Ursprungs- und Terminalgebiete dopaminerger Systeme im ZNS (modifiziert nach BJÖKLUND u. LINDVALL, 1984)

<b>System</b>	<b>Ursprungsgebiet</b>	<b>Terminalregion</b>
<b><i>Mesotelenzephales System</i></b>		
➤ Mesostriatales System	SN, VTA Area retrorubralis	Ncl. caudatoputamen, Ncl. accumbens, Tuberculum olfactorium, Globus pallidus, Ncl. subthalamicus
➤ Mesolimbokortikales System	SN, VTA Area retrorubralis	Kortex, limbisches System (piriformer Kortex, entorhinaler Kortex, Bulbus olfactorius, Amygdala, u.s.w.)
<b><i>Dienzephales System</i></b>		
➤ Dienzephalospinales System	Hypothalamus, Thalamus, Zona incerta	Rückenmark
➤ Periventrikuläres System	Periaquäduktales Grau (Mesenzephalon), periventrikuläres Grau (kaudaler Thalamus)	Periaquäduktales Grau, medialer Thalamus, Hypothalamus
➤ Incertohypothalamisches System	Zona incerta, Hypothalamus	Zona incerta, Hypothalamus, Septum
➤ Tuberohypophyseales System	Hypothalamus	Eminentia mediana, Hypophyse (Pars nervosa, Pars intermedia)
<b><i>Periglomeruläres System</i></b>	Bulbus olfactorius	Glomeruli olfactorii
<b><i>Retinales System</i></b>	Retina (innere Körnerschicht)	Retina (innere und äußere plexiforme Schicht)

### 2.1.3. Das Striatum

Das STR ist ein bilateral angelegtes Kerngebiet, welches im tiefsten Teil der zerebralen Hemisphären gelegen ist und zugehörig zum BG-Komplex die Funktion eines zwischengeschalteten Prozessors innerhalb kortiko-striato-thalamo-frontaler Schleifen erfüllt.

#### 2.1.3.1. Das Striatum im Basalgangliensystem

Die BG, zugehörig zum extrapyramidal-motorischen System, umfassen nach heutiger Auffassung das STR, den Globus pallidus (GP), und aufgrund der engen anatomischen und funktionellen Verbindung auch den Ncl. subthalamicus (STN), die Substantia nigra (SN) (HEIMER et al., 1995) und die VTA (CHESSELETT u. DELFS, 1996).

Bei Säugetieren wird allgemein eine Zweiteilung des BG-Komplexes anerkannt:

##### 1. das dorsale striatopallidale System

Dazu gehören a) das **dorsale STR** (synonym auch Neostriatum), bestehend aus Ncl. caudatus und Putamen bei Primaten und Feliden bzw. aufgrund der weniger ausgeprägten Trennung durch die Capsula interna aus Caudate-Putamen bei anderen Säugetieren einschließlich Ratten sowie b) das **dorsale Pallidum**. Dieses wiederum setzt sich bei Primaten aus dem dorsalen Teil des Globus pallidus externus (GPe) und dem Globus pallidus internus (GPi) bzw. bei Nichtprimaten aus dem dorsalen Globus pallidus (GP) und Ncl. entopeduncularis (EPN) zusammen.

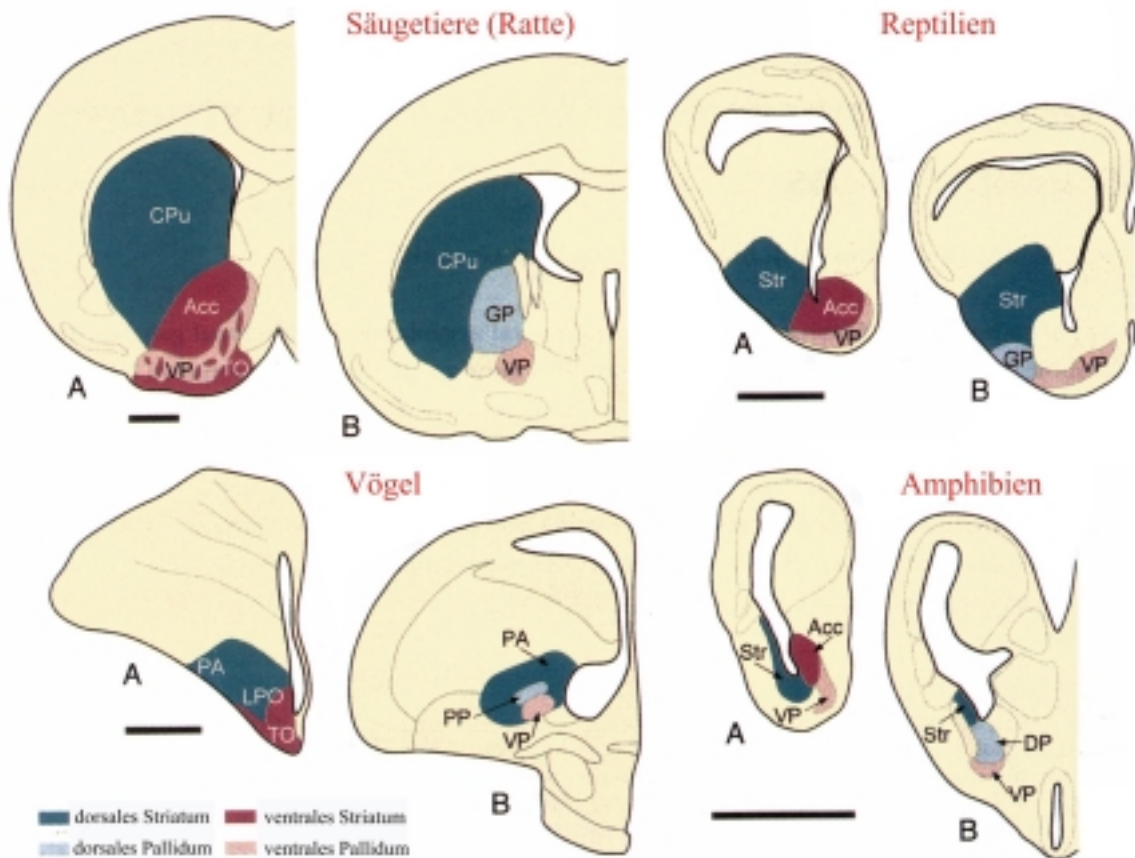
##### 2. das ventrale striatopallidale System

Dieses umfasst a) das **ventrale STR**, welches aus dem Ncl. accumbens (Nacc), Teilen des Tuberculum olfactorium, und dem ventromedialen Teil des dorsalen STR besteht und b) das **ventrale Pallidum**. (HEIMER et al., 1995; GROENEWEGEN et al., 1991, 1993; GERFEN, 1992; DEUTCH et al., 1993). Zum ventralen Pallidum zählt der ventrale Teil des GPe bzw. GP, der durch fingerartige Ausdehnungen mit dem Tuberculum olfactorium verbunden ist (HEIMER et al., 1995).

Abbildung 1 gibt einen allgemein vergleichenden Eindruck der BG-Organisation bei Säugetieren, Vögeln, Reptilien und Amphibien.

## Abbildung 1

### Das dorsale und ventrale striatopallidale System



**Das dorsale und ventrale striatopallidale System:** Die BG sind bei allen Tetrapoden in einem dorsalen und ventralen striatopallidalen System organisiert. Die Abbildung zeigt für jede Wirbeltierklasse zwei Transversalschnitte (A: rostral; B: kaudal), welche die Lage von striatalen und pallidalen Strukturen illustrieren. In der Literatur werden für homologe Strukturen unterschiedliche Termini verwendet, zur vergleichenden Identifikation kennzeichnen gleichartige Farben vergleichbare Regionen. Balken: 1 mm

CPu: Caudate-Putamen; DP: dorsales Pallidum; GP: Globus pallidus; LPO: Lobus parolfactorius; Acc: Ncl. accumbens; PA: Paleostriatum augmentatum; PP: Paleostriatum primitivum; Str: Striatum; TO: Tuberculum olfactorium; VP: ventrales Pallidum

Abbildung nach MARIN et al. (1998)

Die in den 70-er Jahren noch vorherrschende Meinung, dass den BG ausschließlich motorische Funktion zukommt, konnte in den vergangenen Jahren widerlegt werden. Danach werden heute eine Rolle bei „High-Level-Prozessen“, wie z.B. kognitive Funktionen, postuliert. Läsionsstudien führten zu Defiziten des räumlichen Gedächtnisses oder Verhaltensstörungen, wie sie auch bei Erkrankungen wie dem MP, Chorea Huntington oder Zwangshandlungen auftreten (CONRAD, 1996). Der Fakt, dass das neuronale System der BG Gedächtnis sowie motivationsbedingte und emotionale Aspekte

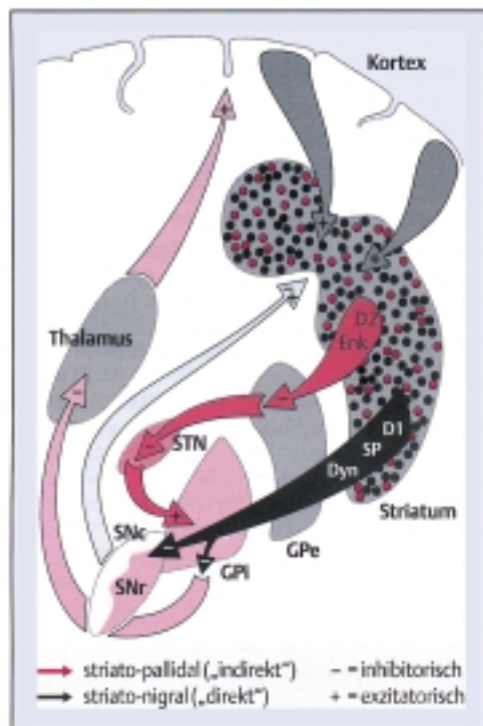
motorischen Verhaltens bestimmen, resultiert aus der herausragenden Bedeutung des STR innerhalb dieses Systems. Das STR erhält Informationen aus allen kortikalen Gebieten sowie limbischen Regionen des ZNS (GERFEN, 1992).

### **2.1.3.2. Die Basalganglienschleife**

Das STR wird aufgrund seiner Afferenzen von Neuronen der gesamten Hirnrinde, vom Thalamus und den monoaminergen Regionen des Hirnstamms auch als „Eingangsstation“ des BG-Systems bezeichnet. Nach heutiger allgemein akzeptierter Auffassung erfolgt die intrinsische Informationsverarbeitung zu den Ausgangsstrukturen, der SN und dem GPi, auf zwei Hauptwegen: der **direkten striatonigralen** und **indirekten striatopallidalen** Projektion. Der direkte Weg verläuft monosynaptisch zu SN und GPi, dem indirekten Weg sind GPe und STN zwischengeschaltet. SN Pars reticulata (SNr) und der GPi projizieren als gemeinsamer Ausgangskomplex zum Thalamus und dieser zurück zum frontalen Kortex. In den Ausgangsstrukturen treffen somit direkter und indirekter Projektionsweg zusammen. Die Balance beider sich gegensätzlich verhaltender Projektionen wird als Grundlage für eine optimale Informationsfortleitung an Thalamus und Kortex gesehen und eine Imbalance für motorische Dysfunktionen verantwortlich gemacht (GERFEN, 1992; 1995; PARENT u. HAZRATI, 1995a). Nach dieser Auffassung ist bei hypokinetischen Syndromen (z.B. MP) mit dem Verlust von striatalem DA die Transmission des indirekten Weges verstärkt; für hyperkinetische Störungen (z.B. Chorea Huntington) wird im Gegensatz dazu ein Überwiegen des direkten Weges, mit Folge einer erhöhten kortikalen Erregung, postuliert.

Abbildung 2 zeigt schematisch die BG-Schleife mit indirekter und direkter striataler Projektion.

**Abbildung 2**



**Die Basalganglienschleife mit Darstellung von direktem und indirektem Projektionsweg**

Der Kortex erreicht exzitatorisch die GABA-ergen striatalen Projektionsneurone (PN), die den Anfangspunkt von direktem und indirektem Projektionsweg innerhalb der BG bilden. Die PN zeichnen sich durch die Expression jeweils unterschiedlicher DA-Rezeptoren sowie die Kolokalisation unterschiedlicher Peptide aus. Der indirekte Weg nimmt über den STN einen exzitatorischen, der direkte Weg einen inhibitorischen Einfluss auf den Ausgangskomplex (SNr, GPi). Dieser projiziert inhibitorisch zum Thalamus, der mit exzitatorischer Wirkung auf den Kortex die Projektionsschleife schließt. Innerhalb dieser Projektionen ist die Inhibition GABA-, die Exzitation Glutamat-vermittelt. Dargestellt ist weiterhin die dopaminerge nigrostriatale Projektion, ausgehend von der SNc, die über zwei DA-Rezeptorsubtypen sowohl exzitatorisch, als auch inhibitorisch auf die striatalen PN wirkt.

GPe: Globus pallidus externus; GPi: Globus pallidus internus; SNc: Substantia nigra pars compacta; SNr: Substantia nigra pars reticulata; STN: Ncl. subthalamicus; D<sub>1</sub>/ D<sub>2</sub>: DA-Rezeptoren; Dyn: Dynorphin; Enk: Enkephalin; SP: Substanz P; Abbildung nach CONRAD (1996)

Kritische Anmerkungen zum BG-Modell

Ergebnisse anatomischer und elektrophysiologischer Studien der letzten Jahre führten zu einem sich ständig komplexer gestaltenden Bild der BG-Funktion, welches die Auffassung von direktem und indirektem Projektionsweg und damit auch das Modell kinetischer Erkrankungen immer mehr in Frage stellt. In den letzten Jahren entwickelten mehrere Autoren einen kritischen Standpunkt zum etablierten BG-Modell, mit dem Hintergrund, dass in erster Linie Projektionen und ihre mögliche funktionelle Bedeutung ausgespart werden sowie die Ergebnisse neuerer Studien sich nicht in das Modell einfügen. So wird z.B. die klassische Auffassung von einfachen Relayfunktionen von GPe und STN in Frage gestellt. Weiterhin wird kritisch festgehalten, dass auch klinische Phänomene in Verbindung mit einer MP-Therapie nicht mit dem klassischen BG-Modell in Übereinstimmung stehen (PARENT u. CICCHETTI, 1998; LEVY et al., 1997; ALBIN, 1995; MARSDEN u. OBESO, 1994). ALBIN (1995) unterstreicht die Notwendigkeit einer drastischen Verbesserung des zur Zeit noch relativ primitiven Verständnisses der BG-Funktion. Und während LEVY et al. (1997) ein erweitertes BG-Modell entworfen haben, ziehen PARENT u. CICCHETTI (1998) die Konsequenz, sich für eine gewisse Zeit von jeglicher Modellvorstellung fernzuhalten, da die für Modelltheorien nötige Einfachheit wiederum nur fehlerbehaftet sein kann.

### **2.1.3.3. Striatale Hauptverknüpfungen**

Die kortikostriatale Projektion stellt die massivsten Afferenzen des STR. Die bedeutsame Stellung des STR im BG-Komplex wird daraus ersichtlich, dass die gesamte Hirnrinde mit all ihren funktionellen Gebieten zu dieser Projektion beiträgt (PARENT u. HAZRATI, 1995a). Der Kortex nimmt mit Glutamat als Neurotransmitter einen exzitatorischen Einfluss auf die striatalen Zielzellen (GERFEN, 1990; SPENCER, 1986).

Zu weiteren Hauptafferenzen gehört die thalamostriatale Projektion, die ebenfalls Glutamat-vermittelt exzitatorischen Charakter besitzt (KITAI et al., 1976). Die dopaminergen Eingänge entspringen den im Mittelhirn gelegenen dopaminergen Zellgruppen: der Area retrorubralis, SNc und VTA (FALLON u. MOORE, 1978; BJÖKLUND u. LINDVALL, 1984). Der serotonerge Input entstammt dem dorsalen (DRN) und medianen Raphekern (MRN) (SOGHOMONIAN et al., 1989).

Im Gegensatz zu der Vielzahl an Afferenzen projiziert das STR zu einer relativ restriktiven Zahl efferenter Strukturen. Die Hauptprojektionswege beschränken sich auf die BG-Strukturen. Das STR sendet Projektionen zu beiden Segmenten des Pallidum (GPe u. GPi bzw. GP u. EPN), zur SNr, zum Teil auch zur SNc und zur VTA (PARENT u. HAZRATI, 1995a,b). Sowohl Eingangs-, als auch Ausgangsprojektionen des STR stehen in einem bestimmten topographischen Bezug, der sich in einer Kompartimentstruktur und regionalen Gliederung widerspiegelt (HEIMER et al, 1995; PARENT, 1990).

### **2.1.3.4. Striatale Kompartimentierung und territoriale Gliederung**

In Bezug auf die vorhandene Neuronenpopulation erscheint das STR als relativ uniform, nicht aber auf Ebene von Enzym- und Peptidgehalten, Rezeptordichten und Projektionen. So konnte mit Hilfe histochemischer Verfahren eine Kompartimentstruktur erkannt werden, die auf eine ausgesprochen komplexe Funktion des STR innerhalb der BG-Schleife schließen lässt. Das STR von Säugetieren enthält demnach eine regionale Zweiteilung in Patch- (Striosomen-) und Matrixregionen. Die Patchareale sind als labyrinthartige Struktur untereinander verbundener Schläuche in die Matrix eingebettet und umfassen speziesübergreifend (Ratte, Rhesusaffe, Mensch) 15 % des striatalen Volumens (JOHNSTON et al., 1990). Es wird ersichtlich, dass im STR getrennte Ein- und



Ausgänge aufrechterhalten werden, die sowohl in engem Bezug zur laminären Struktur des Kortex als auch zur funktionellen Zweiteilung der SN stehen. Die Bedeutung dieser Kompartimentierung ist bisher allerdings weitgehend ungeklärt. Es wird vermutet, dass diese Organisation mit limbischen und sensomotorischen Funktionen verbunden ist sowie Interaktionen dieser Kompartimente weitere Mechanismen ermöglichen, die Balance zwischen striatopallidalem und striatonigralem System modulierend zu regulieren (GERFEN, 1992; JOHNSTON et al., 1990).

Neuere Studien zeigen auch eine Heterogenität innerhalb der Matrix. Die striatalen Zellen der Matrix liegen in Klustern zusammen, welche als „Matrisomen“ bezeichnet werden (GRAYBIEL, 1990). Diese könnten funktionelle Module repräsentieren mit der Aufgabe, verschiedenen kortikalen Signalen auf striataler Ebene eine neue Art der Rekombination zu ermöglichen (PARENT u. HAZRATI, 1995a).

Entsprechend der Organisationsform der kortikostriatalen Projektion widerspiegelt sich eine striatale Topographie von drei funktionellen Sektoren (PARENT, 1990). Dazu gehört das assoziative, das sensomotorische sowie limbische STR. Es wird angenommen, dass die Verrechnung dieser Informationen auf striataler Ebene in getrennter Weise erfolgt (PARENT u. HAZRATI, 1995a).

Diese Art der Dreiteilung ähnelt der Auffassung einer strikt parallelen Architektur der BG-Schleife, welche 1986 erstmals durch ALEXANDER et al. formuliert wurde. Danach verläuft die Informationsverarbeitung verschiedener kortikaler Gebiete in Form getrennter paralleler Leitungen (Mini-loops) über longitudinale Zonen innerhalb des STR, die vermittelt durch den Thalamus wieder auf das Frontalhirn zurück projiziert werden. Gegensätzlich zur Parallelverarbeitung steht die Hypothese der „Informationstrichterung“. Diese Hypothese vermutet eine massive Zusammenführung kortikaler Informationen auf Ebene des STR bzw. der BG und betrachtet die zum Kortex zurückprojizierte Information als eine komplexe Mischung (PARENT u. HAZRATI, 1995a; PERCHERON u. FILION, 1991).