

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit dienten der neuropharmakologischen Charakterisierung einer Mutante Syrischer Goldhamster, die mit dem Gensymbol dt^{SZ} bezeichnet wird. Die altersabhängigen, anfallsweise auftretenden Bewegungsstörungen dieser Hamstermutante, die autosomal rezessiv vererbt werden, sind durch Streß induzierbar und ähneln in vielen Merkmalen der paroxysmalen dystonen Choreoathetose (paroxysmale Dystonie) des Menschen. Aufgrund des Fehlens histopathologischer Befunde wird angenommen, daß die dystonen Störungen der dt^{SZ} -Hamster auf einer biochemischen Dysfunktion beruhen könnten. Vorangegangene pharmakologische Studien lieferten einige Hinweise auf eine pathogenetische Beteiligung des GABAergen Systems. Demnach könnte den Bewegungsstörungen ein angeborenes Defizit dieses Neurotransmitters zugrunde liegen. Zur weiteren Abklärung sollten Versuche mit chronischer Behandlung der dt^{SZ} -Hamster durchgeführt werden, um zu prüfen, ob durch Manipulation des GABAergen Systems die Ausbildung der dystonen Bewegungsstörungen verändert werden kann. Chronisch wurden bisher nur Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit wurde die chronische Wirkung von Phenobarbital und Aminooxyessigsäure (AOAA) auf den Schweregrad der dystonen Störungen untersucht.

Zur Vermeidung einer applikationsbedingten Auslösung dystoner Attacken wurden die Wirkstoffe über das Trinkwasser verabreicht. Untersuchungen der Pharmakokinetik von Phenobarbital und der dosisabhängigen Erhöhung der corticalen GABA-Konzentration durch AOAA dienten der Ermittlung geeigneter Wirkstoffkonzentrationen für die chronischen Versuche.

Die dt^{SZ} -Hamster wurden ab dem 21. Lebenstag (Tag des Absetzens) alle zwei bis drei Tage getestet, d.h. nach Einwirkung von Stressoren einer dreistündigen Beobachtung unterzogen. Die Bewertung der dystonen Störungen erfolgte nach einer Rangskala von sechs Schweregraden. Bei unbehandelten Tieren (Kontrolle) erreichten die Bewegungsstörungen zwischen dem 31. und 40. Lebenstag maximale Ausprägung. Danach zeigte sich eine allmähliche Abnahme der Anfallsstärke bis zum Verschwinden der Symptome am 66. Lebenstag. Zwei Gruppen der dt^{SZ} -Hamster erhielten vom 21. Lebenstag an Phenobarbital (PhB), wobei die initiale Konzentration von 0,5 mg PhB/ml Trinkwasser innerhalb der ersten Behandlungstage zum Ausgleich einer metabolischen und funktionellen Toleranz erhöht wurde. Eine Gruppe erhielt vom 28. Lebenstag an eine Wirkstoffkonzentration von 1,75 mg/ml (Gruppe Ia). Da bei dieser Konzentration erhebliche Nebenwirkungen auftraten, bekam die andere Gruppe vom 24. Lebenstag an nur 1,3 mg PhB/ml Trinkwasser (Gruppe Ib). Beide Gruppen erreichten zwischen dem 21. und 68. Lebenstag im Vergleich zu der Kontrolle signifikant höhere Schweregrade dystoner Bewegungsstörungen. Die Zunahme der dystonen Bewegungen war bei Aufnahme höherer Dosierungen (Gruppe Ia) signifikant stärker ausgeprägt. Eine weitere Gruppe (Gruppe II) wurde vom 1.-21. Lebenstag über die Muttermilch behandelt. Dazu erhielten die laktierenden Weibchen während der Aufzuchtperiode 0,5-2,0 mg PhB/ml Trinkwasser. Nach dem Absetzen vom Muttertier wurden die Hamster der Gruppe II wie Gruppe Ib behandelt. Obgleich die Hamster der Gruppe II vom 21. bis zum 68. Lebenstag vergleichbare Dosen wie

Gruppe Ib aufgenommen hatten, trat eine signifikant stärkere Zunahme der Bewegungsstörung auf. Die chronische Behandlung mit Phenobarbital hatte bei allen Gruppen eine deutliche Verzögerung der altersgebundenen Reduktion dystoner Symptome zur Folge. Dieser Effekt war bei höheren Dosen und neonataler Verabreichung stärker ausgeprägt. Nach dem Absetzen von Phenobarbital nahm der Grad der Bewegungsstörungen innerhalb kurzer Zeit deutlich ab. Bei erneutem Einsatz nach einer einwöchigen Behandlungspause zeigten sich wieder schwere dystone Attacken. Untersuchungen der akuten Wirksamkeit von Phenobarbital (20 mg/kg i.p.) in Abhängigkeit vom Alter ergaben, daß die akuten antidystonen Effekte am 31. signifikant stärker als am 21. Lebenstag waren. Während Phenobarbital somit akut antidyston wirksam war, zeigte sich bei chronischer Behandlung paradoxerweise ein prodystoner Effekt.

AOAA erwies sich bei chronischer Verabreichung (1,5 mg/ml) vom 21. bis zum 70. Lebenstag gegen die dystonen Störungen als unwirksam. Bei akuter Behandlung (20 mg/kg i.p.) hatte AOAA am 21. Lebenstag keine Wirkung, bei Verabreichung am 31. Lebenstag bewirkte AOAA hingegen eine signifikante Reduktion der Anfallsstärke. Die fehlende Ansprechbarkeit auf eine chronische AOAA-Behandlung könnte möglicherweise auf einer unzureichenden Wirkstoffaufnahme beruhen.

SUMMARY

Angelika Richter

The dt^{SZ} mutant hamster as an animal model for idiopathic dystonia: chronic effects of phenobarbital and aminooxyacetic acid

In the present study, a mutation of the Syrian golden hamster with the genetic symbol dt^{SZ} was characterized by neuropharmacological investigation. The dt^{SZ} mutant hamster shows age-dependent, paroxysmal motor disturbances, which are transmitted by an autosomal recessive gene. The movement disorder can be initiated by stress and shows several features in common with human paroxysmal dystonic choreoathetosis (paroxysmal dystonia). Lack of histopathological alterations indicated that a biochemical dysfunction may be the cause of the dystonic movements. Previous pharmacological studies suggested that an inborn deficiency of the GABAergic system is involved in the dystonic syndrome. For further elucidation the animals should be chronically treated to examine if manipulations on the GABAergic system may influence the development of dystonic disturbances. Previously, chronic experiments have been carried out only for benzodiazepine receptor agonists and antagonists. The present study investigated the chronic effects of phenobarbital and aminooxyacetic acid (AOAA) on the severity of dystonic attacks.

The hamsters were treated via drinking water in order to avoid an induction of attacks as a result of application. In order to determine suitable drug concentrations in chronic experiments it had been necessary to investigate the pharmacokinetics of phenobarbital and to analyse the dose-dependent increase of cortical GABA level by AOAA.

The dt^{SZ} mutant hamsters were tested every second to third day, starting from the 21. day of life (day of weaning). Each test session consisted in watching the animals for three hours after the influence of stress. The stress-induced dystonic attacks were rated according to a six-point scale. In the group of untreated hamsters (control) the severity of the disturbances reached its maximum between 31 and 40 days of life and slowly declined thereafter. With the age of 66 days the animals had completely lost their susceptibility to induction of dystonic disturbances. Phenobarbital (PhB) was administered to two groups of dt^{SZ} mutant hamsters starting with the 21. day of life. To counterbalance the development of tolerance, the initial drug concentration of 0.5 mg PhB per ml drinking water had to be increased during the first days of treatment. One group (group Ia) received from the 28. day on a drug concentration of 1,75 mg/ml. Since this concentration caused serious side effects, the other group (group Ib) got a maximum concentration of 1,3 mg PhB/ml from the 24. day of life. Between the 21. and 68. day of life both treated groups showed significantly enhanced dystonic disturbances in relation to the control-group. After administration of higher doses (group Ia), the increase of severity was significantly more marked. Furthermore, one group was treated neonatally (group II). During the 1.-21. day of life the offspring was treated via the breast

milk. Therefore the littermates received 0,5-2,0 mg PhB per ml drinking water during the period of breeding. After weaning, the hamsters were treated like group Ib. Although both groups attained comparable doses between 21. and 68. day of life, the animals of group II showed significantly higher severity of motor disturbances than group Ib. The chronic administration of phenobarbital caused, for all treated groups, a notable delay of the age-dependent regression of the dystonic symptoms. The severity was enhanced more when the hamsters were treated early and received higher doses. After withdrawal the disturbances declined very rapidly. When phenobarbital was readministered one week later, the hamsters again showed severe dystonic attacks. Examining the age dependent acute antidystonic efficacy of phenobarbital (20 mg/kg i.p.) it became evident that phenobarbital was significantly more effective on day 31 than on day 21 of life. Thus phenobarbital showed antidystonic effect under acute application, whereas the chronic administration paradoxically enhanced severity of dystonic disturbances.

AOAA, in chronic treatment, from day 21-70 of life in a concentration of 1,5 mg/ml drinking water, seemed to be ineffective. The acute administration of AOAA (20 mg/kg i.p.) on 21. day of life was without any effect, whereas on day 31. AOAA significantly reduced the severity of the dystonic movements of the dt^{SZ}-hamsters. An explanation for the lack of chronic antidystonic efficacy may lie in insufficient drug intake.