

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von Sexualhormonen auf den Altersverlauf und den Schweregrad von dystonen Bewegungsstörungen bei einem Hamstermodell untersucht. Die altersabhängigen Bewegungsstörungen, die autosomal rezessiv vererbt werden, sind durch Streß induzierbar und ähneln in vielen Merkmalen der paroxysmalen Dystonie des Menschen. Da die Schwere der dystonen Bewegungsstörungen etwa zeitgleich mit Einsetzen der Geschlechtsreife abnimmt, ergab sich die Überlegung, den Einfluß von Sexualhormonen zu untersuchen. Entsprechende Untersuchungen über den Einfluß von Sexualhormonen auf die idiopathische Dystonie beim Menschen existieren bislang nicht. Die Bewegungsstörungen wurden nach einem Scoresystem, das von LÖSCHER et al. (1989) entwickelt wurde, beurteilt. Beim Testen in 2- bis 3-tägigem Abstand ergab sich folgender altersabhängiger Verlauf der dystonen Bewegungsstörungen (GRUPPE 1): Männliche und weibliche Hamster hatten gleichermaßen am 21. Lebenstag, dem Tag des Absetzens, hohe Dystoniestadien, die anschließend abnahmen. Zwischen dem 30. und 40. Lebenstag wurden hohe Stadien erreicht. Nach dem 40. Lebenstag nahmen die Schweregrade der Bewegungsstörungen ab, bis am 68. Lebenstag keine dystonen Attacken mehr auslösbar waren. Eine Geschlechtsdisposition war nicht zu erkennen. In der Gruppe 2 wurden an jedem Testtag die Plasmakonzentrationen von Progesteron, Testosteron und Östradiol radioimmunologisch bestimmt. Die Konzentrationen von Testosteron und Östradiol stiegen mit Einsetzen der Geschlechtsreife von weniger als 0,1 ng/ml Testosteron und ca. 40 pg/ml Östradiol auf Werte um 0,7 bis 1 ng/ml Testosteron und zwischen 70 und 130 pg/ml Östradiol an. Die Progesteronkonzentrationen zwischen männlichen und weiblichen dt<sup>SZ</sup>-Hamstern unterschieden sich nicht und lagen im Bereich 0,7 bis 2 ng/ml. Ein Alterseinfluß auf die

Progesteronkonzentrationen zum Zeitpunkt der täglichen Messungen (11<sup>30</sup> Uhr) bestand nicht.

Der Anstieg der Testosteron- und Östradiolkonzentrationen erfolgte bei K-Hamstern (=Hamster ohne die genetisch vererbten dystonen Bewegungsstörungen) eher als bei dt<sup>SZ</sup>-Hamstern. Varianzanalytisch bestand kein Unterschied bei den Hormonkonzentrationen zwischen K- und dt<sup>SZ</sup>-Hamstern. Durch Vaginalzytologie wurde der Zyklusbeginn und der Zyklus bei weiblichen Hamstern bestimmt. Es wurden keine zyklusabhängigen Veränderungen der Schweregrade der Dystonie sichtbar.

Bei männlichen Hamstern nahm die Dystonieschwere mit dem Beginn ansteigender Testosteronkonzentrationen signifikant ab. Die Abnahme der Dystonieschwere bei weiblichen Hamstern vor und nach dem Beginn des Anstieges der Östradiolkonzentrationen war nicht signifikant.

Vergleiche der Körpergewichte mit den individuell maximalen Stadien der Dystonie ergaben keinen Zusammenhang.

In der Gruppe 3 wurden männliche und weibliche dt<sup>SZ</sup>-Hamster am 21. Lebenstag, dem Tag des Absetzens entweder kastriert oder scheinoperiert. Vom 28. Lebenstag an wurden in 7-tägigem Abstand die Hormonkonzentrationen bestimmt. Weder die Schwere, noch der altersabhängige Verlauf wurden durch die Kastration beeinflusst.

Die Progesteronkonzentrationen bei den männlichen, operierten und den weiblichen, kastrierten Hamstern waren niedrig und lagen im Bereich von ca. 0,4 ng/ml. Die Progesteronkonzentrationen bei weiblichen, scheinoperierten Hamstern waren mit etwa 2 ng/ml signifikant höher und entsprachen den Progesteronkonzentrationen bei weiblichen Hamstern der Gruppe 2. Die Progesteronkonzentrationen bei männlichen Hamstern der Gruppe 3 waren niedriger als bei den männlichen Hamstern der Gruppe 2. Durch die Kastrationen wurde der mit Einsetzen der Geschlechtsreife erfolgende Anstieg von Testosteron und Östradiol aufgehoben. Die Testosteronkonzentrationen lagen bei männlichen, kastrierten

Hamstern unter 0,1 ng/ml und bei weiblichen, kastrierten Hamstern um 40 pg/ml.

Die Gruppen 1 bis 3 wurden morgens zu einem Zeitpunkt getestet, an dem bei weiblichen präpubertären Hamstern die Progesteronkonzentrationen am niedrigsten sind.

Um den Einfluß hoher Progesteronkonzentration bei weiblichen präpubertären Hamstern zu im Nachmittag zu untersuchen, wurde eine vierte Gruppe männlicher und weiblicher Hamster von 17<sup>00</sup> bis 20<sup>00</sup> Uhr getestet. Bis zum Beginn der Aktivitätsphase gegen 19<sup>00</sup> Uhr waren keine Unterschiede in der Dystonieschwere zwischen den männlichen und weiblichen dt<sup>SZ</sup>-Hamstern der Gruppe 1 festzustellen. Mit Beginn der Aktivitätsphase nahm die Dystonieschwere zu. Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Hamstern wurden nicht beobachtet.

Beim Vergleich der Dystoniegrade und Hormonkonzentrationen an den Einzeltagen wurden hormonelle Einflüsse in den einzelnen Gruppen nicht sichtbar. Beim individuellem Vergleich vor und nach dem mit der Geschlechtsreife einsetzenden Testosteronanstieg bei den männlichen Hamstern der Gruppe 2 nahm die Dystonieschwere signifikant ab.

Thomas Blanke

**Investigations upon the influence of sex hormones on the dystonic movement disorder in the dt<sup>SZ</sup>-hamster.**

In the present study the influence of sex hormones on time course and severity of dystonic movements was determined in a hamster model. The dt<sup>SZ</sup> mutant hamster shows age-dependent movement disorders, which are transmitted by an autosomal recessive gene. The motor disorder can be initiated by stress or by mild environmental stimuli. The movement disorder shows several features similar to human paroxysmal dystonia.

Since the severity of the dystonic attacks decreases at the time of onset of puberty the purpose of this study was to determine the influence of sex hormones on the severity and the time course of the motor disorders. In humans, such studies have not been carried out.

The severity of the dystonic attacks were graded by a score system, which was elaborated by LÖSCHER et al. (1989). Testing the hamsters every two or three days in the morning (first group), the severity of the dystonic attacks was high in males and females at the 21. day of life (day of weaning). Between the 30. and the 40. day of life the severity of the dystonic attacks reached its maximum and slowly declined thereafter. Finally the dystonic disorders could not be evoked in the dt<sup>SZ</sup>-hamster at an age of 68 days. There were no significant differences in the severity of the attacks between males and females.

In a second group plasma was taken each time of testing and the plasma samples were measured for progesterone, testosterone and estradiol by RIA. Estradiol in the female and testosterone in the male dt<sup>SZ</sup>-hamster increased from values about 40 pg/ml estradiol and 0.1 ng/ml testosterone up to values between 70 to 130 pg/ml estradiol or 0.7 to 1 ng/ml

testosterone, respectively. Progesterone concentrations in male and female dt<sup>SZ</sup>-hamsters were nearly equal, they varied between 0.7 and 2 ng/ml at the time of testing (11.30 a.m.). Progesterone levels didn't change with regard to the age of the animals.

The increase of the concentrations of testosterone and estradiol was seen earlier in K-hamsters (=hamsters without genetically transmitted dystonic attacks) compared to dt<sup>SZ</sup>-hamsters. The 2-way analysis of variance showed no significant differences in the hormone concentrations comparing dt<sup>SZ</sup>-hamsters and K-hamsters.

Vaginal smears were taken in order to determine the onset of puberty and the estrous cycle of the female animals. In female animals no changes in the severity of the dystonic attacks during the estrous cycle were visible.

The individual comparison in male hamsters before and after the onset of increasing testosterone levels showed a significant decrease of the severity of dystonic attacks. The same comparison in females at the onset of increasing estradiol levels showed a non-significant decrease.

There was no correlation with body weight and the severity of the dystonic attacks.

In a third group male and female dt<sup>SZ</sup>-hamsters were either castrated or sham-operated at the day of weaning. Plasma was taken every 7 days, beginning at the 28th. day of life. Castration changed neither the severity, nor the time course of the dystonic attacks. Progesterone concentrations were low in operated, male and castrated, female hamsters (about 0.4 ng/ml).

In the shamoperated female hamsters high progesterone concentrations were seen, which were equal to those, observed in female animals of the second group. In males belonging to the third group, progesterone concentrations were lower than in the second group. Castration was due to the absence of the increase of testosterone in males and of estradiol in females at the onset of puberty. Testosterone values in the castrated,

male hamsters were lower than 0.1 ng/ml and estradiol values in the castrated female hamsters were about 40 pg/ml.

Progesterone values in juvenile, female hamsters are low in the morning, the time of testing of the first three groups. In juvenile female hamsters progesterone concentrations are high in the early evening. Thus we investigated the influence of high progesterone concentrations in female juvenile hamsters in a fourth group of male and female hamsters between 5 p.m. to 8 p.m.

Until the onset of activity (7 p.m.) no differences were seen concerning the severity of the dystonic movements between the hamsters of the fourth and the first group. With the onset of activity the severity of the dystonic movements increased. There were no differences between males and females in this group.

The mutiple comparison of the severity of the dystonic movements and hormone concentrations each time of testing showed no influence of sex hormones on the dystonic movements. The individual comparison, before and after the onset of increasing testosterone levels in male hamsters of the second group a signifikant decrease of the dystonic disturbances was seen with the onset of puberty.