

6. Zusammenfassung

Spontanes Drehverhalten kann durch ein funktionelles, dopaminerges Ungleichgewicht zwischen den beiden Seiten des Gehirns, insbesondere im Bereich der nigrostriatalen Verschaltungen, verursacht werden. Unilaterale Läsionen nigraler, dopaminerges Neurone rufen Drehverhalten in die Richtung hervor, in der die striatale Dopamin- (DA) Aktivität geringer ist (Ungerstedt-Modell).

Die hier beschriebene Rattenmutante (*ci2*) zeigt spontanes Drehverhalten, das sich unter Streßeinfluß und systemischer Amphetamingabe intensiviert. In den meisten Fällen läßt sich für das einzelne Tier eine bevorzugte Drehrichtung festlegen. Neurochemische Untersuchungen an Hirnhomogenaten von *ci2*-Ratten zeigten, daß die Mutanten im Striatum einen signifikant geringeren Gehalt an DA und dessen Metaboliten auf der Seite ipsilateral zur bevorzugten Drehrichtung aufwiesen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde mittels Mikrodialyse der Frage nachgegangen, ob während des Rotationsverhaltens der *ci2*-Ratten eine bilaterale Imbalance der striatalen DA-Freisetzung vorliegt. Die Mikrodialyse wurde einschließlich einer geeigneten HPLC-Analytik dazu am Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover etabliert. Striatales DA, die Metaboliten Dihydroxyphenylacessigsäure (DOPAC) und Homovanillinsäure (HVA) und der Serotonin-Metabolit 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) wurden bilateral bei drehenden *ci2*-Ratten (*ci2/ci2*) und Kontrolltieren (nicht drehende Geschwistertiere: *ci2/co* und normale Lewis-Ratten, Lew/Man: *co*) gemessen. Unter basalen Bedingungen, wenn *ci2/ci2* kein Drehverhalten zeigte, und in Phasen mit intensiven Rotationen, die durch Streß („Handling“) ausgelöst wurden, konnten keine bilateralen Unterschiede an DA, DOPAC und HVA bei Mutanten beiderlei Geschlechts gefunden werden. Unter der striatalen Amphetaminapplikation zeigten sich bei weiblichen *ci2*-Ratten signifikant höhere DA- und HVA-Werte auf der Seite kontralateral zur bevorzugten Drehrichtung. Bei den männlichen *ci2/ci2*-Tieren und bei den Kontrollratten beiderlei Geschlechts (*ci2/co* und *co*) waren diese Unterschiede zwischen den Seiten nicht feststellbar. Der Vergleich zwischen den Tiergruppen ergab unter Amphetamin bei den

weiblichen *ci2/co*-Ratten verglichen mit *ci2/ci2* und *co* signifikant höhere striatale DA-Gehalte. Die striatalen DOPAC-Gehalte waren bei weiblichen *ci2/co*-Ratten in Ruhe- und Streßphase tendentiell höher. Die männlichen *ci2/ci2*-Ratten hatten über die gesamte Versuchsdauer im Vergleich zu *ci2/co* und *co* tendentiell geringere HVA-Gehalte. Die extrazellulären 5-HIAA-Gehalte waren im Vergleich zu den Kontrolltieren bei weiblichen *ci2/ci2*-Ratten in der Streßphase und bei männlichen *ci2/ci2*-Tieren unter Amphetamin tendentiell geringer.

Darüber hinaus wurden weitere Untersuchungen an histologischen Präparaten zur Klärung der Pathophysiologie der *ci2*-Ratte durchgeführt. Die Bestimmung der Dichte dopaminerger Neurone in verschiedenen Subregionen der Substantia nigra pars compacta (SNc) und des ventralen Tegmentums (VTA) bei drehenden *ci2*-Ratten mit dem optischen Disektor ergab keine bilateralen Unterschiede. Mittels Bildanalyse wurden auditorische (Nc. cochlearis) und vestibuläre (Vestibularkerne) Kerngebiete von *ci2*-Ratten morphometrisch untersucht. Dabei waren keine bilateralen Unterschiede festzustellen. Der mediale Vestibularkern hatte bei den *ci2/ci2*-Ratten verglichen mit *ci2/co* signifikant geringere, der ventrale Nc. cochlearis und der spinale Vestibularkern tendentiell geringere Ausmaße. Neuronenmessungen im anterioren, ventralen Nc. cochlearis deuteten darauf hin, daß die Neurone der *ci2*-Ratten dort signifikante Formveränderungen (rundere Form) der Zellen aufweisen.

Im Gegensatz zum Ungerstedt-Modell kann das Drehverhalten der *ci2*-Ratten nicht auf eine unilaterale Neurodegeneration dopaminerger Neurone in SNc oder VTA zurückgeführt werden. Da *ci2*-Mutanten beiderlei Geschlechts ausgeprägtes Drehverhalten zeigen, sich die extrazellulären, striatalen Neurotransmitter aber unterschiedlich verhalten, kann eine funktionelle, dopaminerge Imbalance nicht die Hauptursache für das Circlingverhalten dieser Mutante darstellen. Möglicherweise bestehen Dysfunktionen in anderen Hirnregionen (Nc. subthalamicus, Nc. entopeduncularis), die für die Bewegungsstörung verantwortlich sind. Die histologischen Untersuchungen auditorischer und vestibulärer Kerngebiete deuten auf (bilaterale) Degenerationen in diesen Bereichen hin, so daß auch Einflüsse aus diesen Regionen eine Rolle spielen könnten.

Summary

Maren Fedrowitz

Investigations of the pathophysiology of circling- (*ci2*) rats: a new mutant rat with spontaneous circling behavior

Spontaneous circling behavior can be caused by a functional dopaminergic (DA) imbalance on the two sides of the brain, particularly a dysfunction of nigrostriatal pathways. Unilateral lesions of nigral DA neurons provoke circling towards the side of lower striatal DA activity (Ungerstedt-model). In the mutant circling (*ci2*) rat both genders exhibit spontaneous circling behavior which is more intensive when the animals are exposed to stress. In previous studies administration of amphetamine increased the number of full rotations in mutants compared to pre-drug data. Neurochemical determinations in brain homogenates showed that mutants have significantly lower concentrations of DA and its metabolites in the striatum ipsilateral to the preferred direction of circling.

In this study bilateral measurements of extracellular DA levels and its metabolites (DOPAC and HVA) and the serotonin metabolite 5-HIAA by microdialysis in the striatum of freely moving *ci2*-rats and non affected control rats (non-circling littermates, *ci2/co* and Lew/Han-rats,*co*) were undertaken in order to examine if circling behavior is accompanied by bilateral imbalances of the DA system. Microdialysis and the HPLC-system were established at the department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy. Under basal conditions, when *ci2*-rats did not exhibit circling behavior, and during periods of intensive circling provoked by stress (handling), there were no bilateral differences of DA and the metabolites or the serotonin metabolite 5-HIAA in mutant rats of both genders. Amphetamine, administered locally by perfusion via the dialysis probes (100 and 500 μ M), caused a significantly higher increase of DA and HVA on the contralateral side of female *ci2*-rats. In male *ci2*-rats, these differences were not obvious.

Female *ci2/co*-rats compared with *ci2/ci2* and *co* had higher DOPAC-concentrations during resting and stress phases. HVA concentrations in male *ci2/ci2*-rats were

lower compared to the other groups. The extracellular 5-HIAA contents were lower in female *ci2/ci2*-rats during stress and in male *ci2/ci2*-rats during the amphetamine application.

Further studies of histological brain sections were undertaken to investigate the pathophysiology of *ci2*-rats. The densities of DA neurons, determined by the optical disector in different subregions of the substantia nigra pars compacta and the ventral tegmental area, did not point to bilateral differences. Morphometrical studies of auditory (nc. cochlearis) and vestibular regions (nc. vestibularis) showed that the size of the nc. cochlearis and the vestibular nuclei did not differ comparing the two sides of the brain, but in *ci2*-rats the ventral cochlear Nc. and the spinal vestibular nucleus were minor, the medial vestibular nucleus was significantly smaller compared to *ci2/co*. The measurement of the neurons in the anterior part of the ventral cochlear nucleus resulted in different shapes of neurons for the *ci2*-rats.

In contrast to the Ungerstedt-model circling behavior of *ci2*-rats is not caused by a neurodegeneration of DA neurons in the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area. Mutants of both genders show intensive circling behavior, but the extracellular neurotransmitters did not behave the same way. Therefore, a functional, DA imbalance might not be the main reason for the rotational behavior in the *ci2*-rats. There might be dysfunctions in other regions of the brain (subthalamic nucleus, entopeduncular nucleus) that can be responsible for the movements. The histological studies of auditory and vestibular regions point to degenerations, thus there might be influences from these nuclei.