

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit dienten der weiteren Charakterisierung des df^{sz} -Hamsters, eines Tiermodells mit genetisch bedingter idiopathischer nicht-kinesiogener dystoner Choreaathetose (PDC), einer Form der paroxysmalen Dystonie. In dieser Hamsternutante wird die dystone Bewegungsstörung autosomal rezessiv vererbt. Die dystonen Attacken sind durch Streß induzierbar und zeigen einen altersabhängigen Verlauf. Da pathohistologische Veränderungen im ZNS der Hamster fehlen, wird eine biochemische Dysfunktion als Ursache der Dystonie angenommen. In früheren pharmakologischen Untersuchungen fanden sich Anzeichen für eine mögliche Beteiligung des dopaminergen Systems an der Pathogenese dieser Erkrankung beim df^{sz} -Hamster. In der Dopaminrezeptor-Autoradiographie, der Messung der 2-Deoxyglucoseaufnahme und in elektrophysiologischen Untersuchungen wurden Veränderungen innerhalb des dorsomedialen Striatums gefunden. Es schien möglich, daß der Dystonie bei df^{sz} -Hamster eine erhöhte Dopamin (DA)-Freisetzung im dorsomedialen Striatum zugrunde liegen könnte. Zur Abklärung einer möglichen pathogenetischen Beteiligung des dorsalen Striatums an der Manifestation der Dystonie in diesem Tiermodell sollten die Auswirkungen von bilateralen Neuroläsionen des dorsalen Striatums auf die Dystonie untersucht werden. Zur Untersuchung einer Beteiligung des striatalen dopaminergen Systems an der Manifestation der Dystonie wurden systemisch und auch bilateral lokal striatal selektive D_1 - und D_2 -Rezeptoragonisten und -antagonisten appliziert und deren Auswirkungen auf den Schweregrad der dystonen Attacken beurteilt.

Die Ergebnisse der striatalen Neuroläsionen zeigten, daß sich der altersabhängige Verlauf der dystonen Attacken nicht signifikant von dem Verlauf scheinläsionierter Tiere unterschied. Auch beim Vergleich mit einer naiven Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Dystonie gesehen werden.

In den pharmakologischen Untersuchungen zur Wirksamkeit von systemisch oder bilateral lokal striatal applizierten dopaminergen Substanzen wurden df^{sz} -Hamster und nicht-dystone Kontrollhamster einbezogen. Bei systemischer Applikation wurden deutliche prodystone Wirkungen auf den Schweregrad der dystonen Attacken bei

Amphetamin (5,0 – 20,0 mg/kg) und dem D₂-Rezeptoragonisten Quinpirol (0,02 – 10,0 mg/kg) gefunden; der D₁-Rezeptoragonist SKF38393 hatte nur in hohen Dosierungen (40,0 mg/kg) eine moderate prodystone Wirkung. Die Kombination der selektiven DA-Agonisten konnte keine synergistischen Wirkungen zeigen. Bei Verabreichung von selektiv antagonistisch auf DA-Rezeptoren wirkenden Substanzen konnten bei dem D₁-Rezeptorantagonisten SCH23390 (3,0 mg/kg) und dem D₂-Rezeptorantagonisten Racloprid (5,0 mg/kg) moderate antidystone Wirkungen in diesem Tiermodell beobachtet werden. Die Kombination der DA-Antagonisten hatte einen synergistischen antidystonen Effekt auf den Schweregrad der Dystonie, so daß 0,5 bzw. 3,0 mg SCH23390 kombiniert mit 1,0 bzw. 5,0 mg Racloprid die Dystonie zum Teil sogar ganz unterdrücken konnten. Bei der lokalen striatalen Manipulation hatte nur Quinpirol (3,0 µg je Hemisphäre) eine signifikante prodystone Wirksamkeit. 5,0 µg SCH23390, 10,0 µg Racloprid, 3,0 µg SKF38393, 40,0 µg Amphetamin und 20,0 µg DA je Hemisphäre waren ohne signifikanten Effekt auf die Dystonie. Auch in der striatalen Mikroinjektion hatte die Kombination der DA-Antagonisten (5,0 µg SCH23390 und 10,0 µg Racloprid je Hemisphäre) einen signifikant antidystonen Effekt.

Während die Befunde der Auswirkung der Neuroläsion des dorsalen Striatums auf den Schweregrad der Dystonie beim *α²*-Hamster nicht für eine primäre Beteiligung dieser Region an der Manifestation der Dystonie zu sprechen scheinen, liefern die pharmakologischen Befunde – insbesondere die Wirkung der DA-Antagonistenkombination nach striataler Mikroinjektion – klare Hinweise, daß eine erhöhte striatale dopaminerge Aktivität kritisch in die Pathogenese der Dystonie in diesem Tiermodell involviert sein könnte.

Eine zufällig gefundene veränderte Verlaufsform der dystonen Attacken, bei der es zu einem abnorm langen Auftreten von dystonen Attacken kam und die nur bei bestimmten Würfen von *α²*-Hamstern und deren Nachkommen auftrat, scheint auf einer vererbaren erhöhten Expressivität des Dystoniegens zu beruhen.

6. Summary

Jan Hinnerk Rehders

Investigations of the pathophysiological involvement of the striatal dopaminergic neurotransmission in dystonia in the genetically dystonic dt^{ex} hamster.

The present study was performed to further characterize the dt^{ex} hamster, a genetic animal model for non-kinesigenic paroxysmal dystonic choreoathetosis (PDC), a form of paroxysmal dystonia. In this hamster model dystonic attacks are transmitted by an autosomal recessive gene. The movement disorder can be initiated by stress and shows an age-dependent time course of dystonic attacks. The lack of any pathohistological alterations indicates that biochemical dysfunctions may lead to dystonia in the hamsters. Previous pharmacological investigations suggested an involvement of the dopaminergic system in the dystonic syndrome. Striatal alterations, namely in the dorsomedial part of the striatum, were found in a dopamine receptor autoradiography, where the D_1 and D_2 receptor binding was found to be decreased, a 2-deoxyglucose-uptake study and in electrophysiological investigations. To investigate the involvement of the dorsal part of the striatum in the manifestation of dystonia in dt^{ex} hamsters, we tested the effects of bilateral neurolesions of the dorsal striatum. Furthermore the effects of systemic and bilateral local striatal applications of selective dopamine (DA) receptor agonists and antagonists on the severity of dystonic attacks were determined in order to investigate the involvement of the striatal dopaminergic system in the pathophysiology of dystonia in the hamsters.

The effects of the striatal neurolesions show that the time course of dystonic attacks is unaltered in comparison to the time courses of sham-operated or untreated dt^{ex} hamsters.

In the pharmacological investigations selective dopaminergic compounds were tested in dystonic hamsters and genetically not related non-dystonic control hamsters.

By systemical administration marked prodystonic effects with amphetamine (5.0-20.0 mg/kg) and the D_2 agonist quinpirole (0.02-10.0 mg/kg) were found, whereas the D_1

agonist SKF38393 (40.0 mg/kg) showed just a moderate prodystonic efficiency. The combination of these DA agonists showed no synergistic effects on severity of dystonia. The dopamine D₁ antagonist SCH23390 (3.0 mg/kg) and the D₂ antagonist raclopride shew a moderate antidystonic efficiency when administrated alone. But in combination a dramatic antidystonic effect was found. 0.5 or 3.0 mg SCH23390 in combination with 1.0 or 5.0 mg/kg raclopride were partly able to prevent the hamsters from dystonic attacks.

By striatal microinjections significant prodystonic effects could only be detected after application of 3.0 µg of quinpirole per hemisphere, whereas 10.0 µg raclopride, 3.0 µg SKF38393, 5.0 µg SCH23390, 40.0 µg amphetamine, 20.0 µg DA or the combination of the selective DA agonists were without significant effects on dystonic attacks. The combination of the selective DA antagonists again showed a marked antidystonic effect on the severity of dystonia.

While the results of the striatal neurolesions do not seem to support the hypothesis of an primary involvement of the dorsal striatum in the manifestation of dystonia, the results of the pharmacological manipulations strongly point out that an enhanced striatal dopaminergic activity could be critically involved in pathophysiology of dystonia in the *df^{+/+}* hamsters.