

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
1. EINLEITUNG.....	1
2. LITERATURÜBERSICHT	4
2.1. Die Basalganglien: Physiologische Funktionen und pathophysiologische Bedeutung für die Dystonie.....	4
2.1.1. Neuroanatomie der Basalganglien und ihre Bedeutung für die Motorik.....	4
2.1.2. Nervenzellen des Striatums.....	7
2.1.2.1. Striatale Projektionsneurone (MSNs)	7
2.1.2.2. Striatale Interneurone	8
2.2. Das cholinerge Neurotransmittersystem	10
2.2.1. Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Acetylcholin	10
2.2.2. Das cholinerge System innerhalb der Basalganglien	13
2.2.3. Acetylcholinrezeptoren	15
2.2.3.1. Nikotinerge ACh-Rezeptoren.....	15
2.2.3.2. Muskarinerge ACh-Rezeptoren	16
2.2.4. Allosterische Modulation.....	20
2.3. Dystonien.....	22
2.3.1. Definition und Bedeutung	22
2.3.2. Einteilung und Genetik der Dystonie.....	23
2.3.2.1. Die Early-onset-Torsionsdystonie (TD).....	27
2.3.3. Pathophysiologie primärer Dystonien	29
2.3.3.1. Bedeutung des TorsinA für die Early-onset-TD	31
2.3.4. Therapie der primären Dystonien	33
2.3.4.1. Medikamentöse Therapien.....	33
2.3.4.2. Operative Therapien.....	35
2.4. Tiermodelle für primäre Dystonien.....	36
2.4.1. Phänotypische Tiermodelle	37
2.4.1.1. Der <i>dt^{sz}</i> -Hamster	38
2.4.1.1.1. Klinisches Erscheinungsbild	39
2.4.1.1.2. Befunde zur Neuropathologie sowie zur neuronalen Aktivität bei der <i>dt^{sz}</i> -Mutante	40

2.4.1.1.3. Neurochemische und neuropharmakologische Befunde beim dt^{sz} -Hamster.....	42
2.4.2. Ätiologische Tiermodelle: Das DYT1-Mausmodell	44
2.5. Fragestellung der vorliegenden Arbeit	50
2.5.1. Zielstellung und Arbeitshypothese	50
2.5.2. Untersuchungen im dt^{sz} -Hamster	51
2.5.2.1. Pharmakologische Manipulationen von mAChR	51
2.5.2.2. Rezeptorautoradiographische Untersuchungen von mAChR	55
2.5.3. Untersuchung in der DYT1-Maus	55
2.5.3.1. Pharmakologische Manipulationen von mAChR	56
2.5.3.2. Immunhistochemische Untersuchung von striatalen cholinergen Interneuronen und Westernblot-Analysen zur Expression der Cholinacetyltransferase in verschiedenen Gehirnstrukturen	57
3. MATERIAL UND METHODEN	60
3.1. Material	60
3.1.1. Versuchstiere	60
3.1.1.1. dt^{sz} -Hamstermutante	60
3.1.1.2. DYT1-Mausmodell	60
3.1.2. Haltung und Fütterung	61
3.1.2.1. dt^{sz} -Hamster	61
3.1.2.2. DYT1-Maus	61
3.1.2.3. Versuchstiere post operationem	61
3.1.3. Verwendete Substanzen und Geräte	62
3.2. Methoden	64
3.2.1. dt^{sz} -Hamster	64
3.2.1.1. Induktion und Beurteilung der paroxysmalen Dystonie	64
3.2.1.2. Systemische pharmakologische Manipulation von mAChR	68
3.2.1.2.1. Einmalige systemische intraperitoneale Applikation.....	68
3.2.1.2.2. Chronischer Versuch über einen Zeitraum von 21 Tagen	68
3.2.1.3. Striatale Mikroinjektionen von Stoffen mit Wirkung auf mAChR.....	69
3.2.1.3.1. Stereotaktische Implantation der Führungskanülen	69
3.2.1.3.2. Mikroinjektionstechnik	71
3.2.1.3.3. Perfusion und histologische Untersuchungen zur Bestimmung der Lokalisation der Führungskanülen	72

3.2.1.4. Rezeptorautoradiographische Analyse der mAChR-Subtypen M1 und M2/M4	74
3.2.2. DYT1-Maus	75
3.2.2.1. Genotypisierung	75
3.2.2.2. Untersuchungen zur Vitalität und Motorik	76
3.2.2.3. Pharmakologische Manipulation von mAChR im DYT1-Mausmodell	81
3.2.2.3.1. Einmalige systemische intraperitoneale Applikation	82
3.2.2.3.2. Chronischer Versuch über einen Zeitraum von 21 Tagen	83
3.2.2.4. Striatale Mikroinjektionen	84
3.2.2.4.1. Stereotaktische Implantation der Führungskanülen	84
3.2.2.4.2. Mikroinjektionstechnik	84
3.2.2.4.3. Perfusion und histologische Untersuchungen zur Bestimmung der Lokalisation der Führungskanülen	84
3.2.2.5. Immunhistochemische Untersuchung striataler cholinergischer Interneurone bei DYT1-Mäusen	85
3.2.2.6. Westernblot-Analyse der Cholinacetyltransferase	88
3.3. Statistische Versuchsauswertung	92
3.3.1. Untersuchungen im dt^{sz} -Hamster	92
3.3.1.1. Pharmakologische Manipulationen beim dt^{sz} -Hamster	92
3.3.1.2. Rezeptorautoradiographische Untersuchungen im dt^{sz} -Hamstermodell	93
3.3.2. Untersuchungen im DYT1-Mausmodell	93
3.3.2.1. Pharmakologische Manipulationen im DYT1-Mausmodell	93
3.3.2.2. Immunhistochemische Untersuchungen	94
4. ERGEBNISSE	95
4.1. dt^{sz}-Hamster	95
4.1.1. Pharmakologische Manipulation von mAChR im dt^{sz} -Hamster	95
4.1.1.1. Systemisch akuter Versuch	96
4.1.1.1.1. Einmalige systemische Applikation von Tropicamid in Kombination mit Trihexyphenidyl	97
4.1.1.1.2. Einmalige systemische Applikation von Pirenzepin	98
4.1.1.2. Systemisch chronischer Versuch über einen Zeitraum von 21 Tagen	100
4.1.1.2.1. Tägliche systemische Applikation von Trihexyphenidyl	100
4.1.1.2.2. Tägliche systemische Applikation von Tropicamid und Trihexyphenidyl	102
4.1.1.2.3. Tägliche systemische Applikation von Pirenzepin	105

4.1.1.3. Striatale Mikroinjektionen	107
4.1.1.3.1. Striatale Mikroinjektionen von Trihexyphenidyl	107
4.1.1.3.2. Striatale Mikroinjektionen von Tropicamid und Trihexyphenidyl	108
4.1.1.3.3. Striatale Mikroinjektionen von VU0152100	109
4.1.2. Rezeptorautoradiographische Untersuchungen	112
4.2. DYT1-Maus	115
4.2.1. Genotypisierung	115
4.2.2. Pharmakologische Manipulation des cholinergen Systems	115
4.2.2.1. Einmalige systemische Applikation von Pilocarpin	116
4.2.2.2. Tägliche systemische Applikation von Pilocarpin über einen Zeitraum von 21 Tagen	123
4.2.2.3. Striatale Mikroinjektionen von Pilocarpin	129
4.2.3. Immunhistochemische Untersuchung striataler cholinergischer Interneurone in DYT1-Mäusen	132
4.2.4. Westernblot-Analyse der Cholinacetyltransferase	139
5. DISKUSSION	141
5.1. Aspekte zur Methodik	141
5.1.1. Untersuchungen im dt^{sz} -Hamster	141
5.1.1.1. Induktion und Beurteilung der Bewegungsstörungen beim dt^{sz} -Hamster ...	141
5.1.1.2. Tägliche systemische Applikation über einen Zeitraum von 21 Tagen	142
5.1.1.3. Striatale Mikroinjektionen beim dt^{sz} -Hamster	142
5.1.1.4. Rezeptorautoradiographische Untersuchungen	144
5.1.2. Untersuchungen in der DYT1-Maus	145
5.1.2.1. Genotypisierung	145
5.1.2.2. Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der Vitalität und Motorik von DYT1-Mäusen	146
5.1.2.3. Pharmakologische Manipulationen	149
5.1.2.4. Immunhistochemische Untersuchung striataler cholinergischer Interneurone bei DYT1-Mäusen	153
5.1.2.5. Westernblot-Analyse der Cholinacetyltransferase	154
5.2. Ergebnisse	156
5.2.1. dt^{sz} -Hamster	156
5.2.1.1. Pharmakologische Manipulation von mAChR im dt^{sz} -Hamster	156
5.2.1.1.1. Einmalige systemische Applikation der mAChR-Antagonisten Tropicamid und Trihexyphenidyl	156

5.2.1.1.2. Systemische Applikationen von mAChR-Antagonisten über einen Zeitraum von 21 Tagen	158
5.2.1.1.3. Striatale Mikroinjektionen von mAChR-Antagonisten.....	160
5.2.1.1.4. Striatale Mikroinjektionen des positiven allosterischen Modulators VU0152100	162
5.2.1.1.5. Akute und chronische systemische Applikationen von Pirenzepin	163
5.2.1.2. Rezeptorautoradiographische Untersuchungen.....	164
5.2.2. DYT1-Maus	166
5.2.2.1. Pharmakologische Manipulation des cholinergen Systems	166
5.2.2.1.1. Einmalige systemische Applikation von Pilocarpin	166
5.2.2.1.2. Tägliche systemische Applikation von Pilocarpin über einen Zeitraum von 21 Tagen	168
5.2.2.1.3. Striatale Mikroinjektionen von Pilocarpin	169
5.2.2.2. Immunhistochemische Untersuchungen striataler cholinерger Interneurone in DYT1-Mäusen	172
5.2.2.3. Westernblot-Analyse der Cholinacetyltransferase	174
5.3. Schlussbetrachtungen	175
6. ZUSAMMENFASSUNG	178
7. SUMMARY	180
8. LITERATURVERZEICHNIS	182
9. TABELLARISCHER ANHANG	221
PUBLIKATIONSLISTE	267
DANKSAGUNG	268
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	270