

H. K. Strüder¹, R. Kinscherf², K. Diserens³, H. Weicker[†]

Physiologie und Pathophysiologie der Basalganglien – Einfluss auf die Motorik

Physiology and pathophysiology of basal ganglia – – Impact on motor system function

- 1 Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Trainings- und Bewegungslehre, Köln und Fachgebiet Sport, Philosophische Fakultät der Technischen Universität Chemnitz
2 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Anatomie und Zellbiologie III, INF 307, Heidelberg;
3 Department of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz.

Zusammenfassung

Die Basalganglien (BG) sind eine Gruppe miteinander in Verbindung stehender, subkortikaler Kernregionen, die u.a. in kognitive, mnemonische und motorische Funktionen involviert sind. Für einen effizienten motorischen Ablauf sind sie unersetzlich, da sie zur Planung, Initiierung und Ausführung von Bewegungen maßgeblich beitragen. Sie erfüllen spezifische Aufgaben, die von anderen (sub)kortikalen Kernkomplexen des Cerebrums oder Cerebellums nicht wahrgenommen werden können.

Bei Gesunden erhalten die BG adäquate Informationen über den peripheren motorischen Input, die spinale Propriozeption und Sensomotorik und ihre cerebelläre und thalamische Verarbeitung sowie die Assoziationen des Motorkortex. Im motorischen Netzwerk über die basalganglionären Kernkomplexe modulieren Neurotransmitter, vor allem Dopamin und Acetylcholin, die Intensität der GABAergen Inhibition während der „direkten“ und der „indirekten“ Projektion zu den motorischen Ausgängen in der inneren Pallidumregion und der Substantia nigra pars reticulata. Von hier werden die Impulse über die motorischen Thalamuskern zu den prämotorischen und somatosensorischen Assoziationsarealen weitergeleitet und gelangen über die kortikostriatalen Schleifen zum Striatum, so dass die nachfolgenden Verbindungen erneut angepasst werden können. Außerdem wird der basalganglionäre Ausgang über den Thalamus zur Area 4 und 6 des motorischen Kortex projiziert. Hierdurch werden die basalganglionären Impulse auch in der zentrifugalen Weiterleitung über die Pyramidenbahnen zur Medulla oblongata und zum Rückenmark berücksichtigt.

Insbesondere bei funktionellen Störungen der BG, z.B. beim Morbus Parkinson (MP), lässt sich die Bedeutung der BG für die zentrale und spinale Steuerung der Motorik erkennen. Dies wird bei normaler Funktion in der Regel unterbewertet, da der Effekt auf die Modifikation der Bewegungsausführung beim Gesunden isoliert kaum klar definierbar ist. Dies gilt sowohl für willkürliche als auch für reflektorische Bewegungen und ihre implizite oder explizite Beeinflussung. Aus der Erkenntnis einer Beeinträchtigung primär impliziter nicht aber expliziter Prozesse bei MP können auch Ansätze einer neuen Bewegungstherapie abgeleitet werden.

Schlüsselwörter: Basalganglien, Dopamin, Motorik, Morbus Parkinson, Bewegungstherapie

Summary

Basal ganglia (BG) are a group of connected subcortical nuclei areas, which are involved in cognitive, mnemonic and motor functions. They are indispensable for efficient motor function, as they contribute considerably to the planning, initiation and execution of movements. They fulfill specific tasks, which cannot be done by other (sub)cortical nuclei of cerebrum or cerebellum.

In healthy subjects, BG receive adequate information on the peripheral motoric input, the spinal proprioception and sensorimotor system and its cerebellic and thalamic processing as well as the associations of motor cortex. Within the motor circuit through BG, several neurotransmitters - especially dopamine and acetylcholin - modulate the intensity of GABAergic inhibition during the “direct” and “indirect” projections to motor exits in inner region of the pallidum and substantia nigra pars reticulata. From there, impulses are projected via the thalamus to premotor and somatosensor association areas and then via the corticostriatal loops to the striatum, so that following projections can again be adapted. Additionally, there are projections from the BG exit via the thalamus to area 4 and 6 of the motor cortex. This allows to consider the input of BG also in the centrifugal projections via pyramidal pathways to the medulla oblongata and to the spinal cord.

Particularly the disfunctions of BG, e.g. in morbus Parkinson (MP), reveal the contributions of BG in central and spinal control of the motor system. This impact is often underestimated in healthy subjects, because the impact on modulation of the execution of movements can hardly be defined in an isolated manner. This is the case for voluntary as well as reflex movements and their implicit or explicit influence. The conclusion that in MP there is a primary impairment of implicit but not explicit processes allows derivation of new approaches to movement therapy for these patients.

Key words: Basal ganglia, dopamine, motor functions, morbus Parkinson, movement therapy

Einleitung

Die Großhirnhemisphären enthalten in ihrem Innern Ansammlungen grauer Substanz, die als Basalganglien (Nuclei basales; BG) bezeichnet werden. Sie sind mit dem Kortex, den limbischen, okulomotorischen und zerebellären Zentren in unterschiedlichen Schaltkreisen als parallele Funktionsschleifen verschaltet (1). Diese subkortikale Struktureinheiten stellen wichtige funktionelle Bestandteile der extrapyramidal-motorischen Bahnen dar und sind bei kognitiven und mnemonischen Prozessen involviert (32, 33). Sie dienen der Regulation der zentralen und spinalen Motorik, die bei dem Gesunden allerdings nur schwer von der pyramidalen zentrifugalen motorischen Steuerung abzugrenzen ist. Hingegen ist bei einer ausgeprägten motorischen Störung der BG-Funktion, z.B. beim hypokinetisch-hypertonen (rigiden) Syndrom des Morbus Parkinson (MP) mit einer striatalen Enthemmung bei Degeneration dopamin(DA)erger Neurone oder beim hyperkinetisch-hypotonen Syndrom (Chorea) mit nigraler Enthemmung bei Degeneration γ -Amino-Buttersäure(GABA)erger Neurone, der Stellenwert der basalganglionären motorischen Steuerung der muskulären Haltefunktion und Feinregulation deutlich erkennbar.

In der vorliegenden Arbeit werden zunächst grundlegende Aspekte der Morphologie und Funktion der BG dargestellt. Anschließend werden auf Ätiologie und Symptomatik der Erkrankungen der BG eingegangen und Rückschlüsse auf die Bedeutung der BG für die motorische Regulation gezogen. Aus den Erkenntnissen werden dann Möglichkeiten einer neuen Form der Bewegungstherapie für Parkinson Patienten abgeleitet.

Morphologie und Funktion der BG

Als BG werden alle Kerne unterhalb des Kortex des Vorderhirns zusammengefasst (Abb. 1). Sie liegen im Stammhirn dem Thalamus auf beiden Seiten vorne und seitlich an und bestehen aus mehreren neuronreichen Kernkomplexen, deren Interaktion den zentralen Input auf dem Weg zum motorischen Output reguliert (14, 28, 35, 39, 43). Sie umfassen im engeren Sinne die Kerne Putamen, Pallidum (= Globus pallidus), Nucleus (Ncl.) caudatus, Ncl. accumbens, Tuberculum olfactorium, Corpus amygdaloideum und Claustrum. Diese Kerne werden als Striopallidum bezeichnet. Weitere assoziierte Basalganglienkerne (Ncl. subthalamicus [= Corpus LUYSI], nigraler DA-Komplex, Ncl. tegmenti pedunculo-pontinus) stehen mit dem Striopallidum in enger Verbindung. Putamen und Ncl. caudatus werden zusammen auch als Corpus striatum bezeichnet, Putamen und Pallidum zusammen als Ncl. lentiformis. Zum Pallidumkomplex gehören u.a. der Globus pallidus und die Substantia nigra pars reticulata, wobei sich das Pallidum in ein somatisches, dorsales Pallidum (Hauptmasse von Globus pallidus und Substantia nigra pars reticulata) und ein limbisches, ventrales Pallidum (u.a. subkommissurale Substantia innominata, pallidales Tuberculum olfactorium) gliedert. Das ventrale Pallidum ist Teil der korticoaccumbens-thalamokorticalen Schleife der BG (25). Das

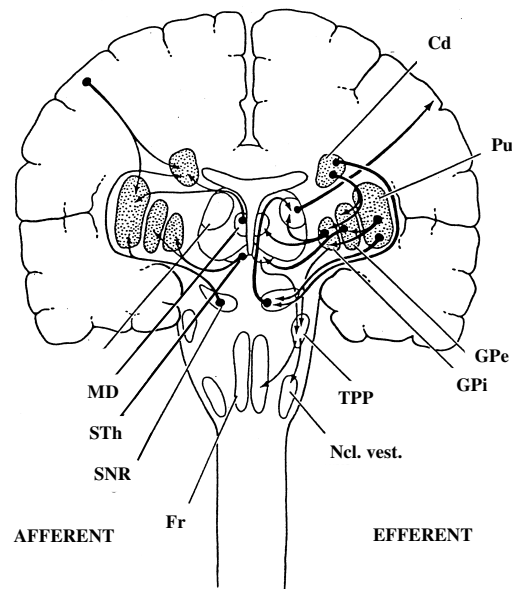


Abbildung 1: Motorische Bahnen in den Basalganglien (BG). Frontalschnitt durch die Kortexhemisphären, den Hirnstamm und das Rückenmark. Die BG bestehen u.a. aus Nucleus (Ncl.) caudatus (Cd), Putamen (Pu) und den äußeren (GPe) und inneren (GPi) Segmenten des Globus pallidus. Die BG erhalten Inputs (linke Seite) von Motorkortex, Substantia nigra, pars reticulata (SNR), Ncl. subthalamicus (STh) und vom Ncl. medialis dorsalis thalami (MD). Sie bilden Ausgänge (rechte Seite) zurück auf dieselben Kerne und den Motorkortex durch den Ventralis-Anterior-Komplex (VA) und den Ncl. ventralis lateralis (Ventralis-Intermedius-Komplex). Weitere Ausgangsbahnen projizieren zum Nucleus vestibularis (Ncl. vest.) und zur medullären Formatio reticularis (Fr) durch den Ncl. tegmenti pedunculo-pontinus (TPP). Modifiziert nach Selemon (44)

Pallidum ist außerdem in ein äußeres (Pallidum externum) und ein inneres Segment (Pallidum internum) unterteilt. Charakteristischerweise hat das Pallidum externum (bestehend aus dem Globus pallidus pars externa und Enkephalin-positiven Bereichen der subkommissuralen Substantia innominata) reziproke Beziehungen zu Ncl. subthalamicus, Striatum (Putamen) und nigralen DA-Komplex (34, 35, 39, 43). Efferente Verbindungen bestehen zu Pallidum internum (Substantia nigra pars reticulata), Ncl. tegmenti pedunculo-pontinus, Ncl. reticularis thalami und Ncl. medialis dorsalis. Das Pallidum internum (bestehend aus Globus pallidus pars interna, Substantia nigra pars reticulata und Substanz P-positiven Bereichen der subkommissuralen Substantia innominata und des Tuberculum olfactorium) als eigentliche output-Station der BG erhält ebenfalls Afferenzen vom Ncl. subthalamicus sowie insbesondere vom Striatum und projiziert zu Thalamus, Amygdala, Colliculus superior und Ncl. tegmenti pedunculo-pontinus (reziprok). Im Gegensatz zum Pallidum externum enthalten striäre Projektionen zum Pallidum internum nicht nur hemmende (GABAerge), sondern auch erregende (Substanz P-positive) Bahnen.

Die vom frontalen Assoziationskortex zu den BG verlaufende komplexe Schleife liefert Informationen (auch über kognitives Verhalten), die die basalganglionäre, motorische Steuerung beeinflussen (12, 28, 34, 35). Unter den kortikalen, efferenten Projektionen zu den BG dürfte die skeletomotorische Schleife bei der extrapyramidalen Bewegungsmodulation am wichtigsten sein. Sie ist von allen kortikalen Projektionen zu den BG am besten untersucht (34). Nachdem

der periphere motorische Input über die spinothalamischen und spinocerebellären Bahnen die motorischen Assoziationsfelder erreicht hat, werden die Assoziationen zum primären motorischen Kortex weitergeleitet. Von der Area 4 und 6 gelangen diese Informationen des zentralen motorischen Outputs über die Pyramidenbahnen zur Medulla oblongata, den spinalen Interneuronen oder dem α -Motoneuron des Rückenmarks. Gleichzeitig erfolgt jedoch auch von dem prämotorischen und somatosensorischen Kortex eine extrapyramidale Weiterleitung zu den BG. Nach erfolgter basalganglionärer Modifikation dieser motorischen Impulse werden sie über das Pallidum internum und die Substantia nigra pars reticulata zum Thalamus projiziert und gelangen wieder zu den motorischen Rindengebieten (12, 34, 35, 43).

Kortikostriatale Erregung der GABAergen Neurone des Striatums

Das Striatum ist eine subkortikale, graue Masse, die von kortikofugalen und kortikopedalen Fasern durchzogen wird und dadurch ein striäres (gestreiftes) Aussehen erhält. Es ist die Hauptrezeptionsstruktur der BG aller Tetrapoden und erhält seine Hauptafferenzen von Kortex, Thalamus und DAergen Neuronen des/der ventralen, tegmentalen Arealen/Substantia nigra pars compacta (45). Die Erregung der Neurone der skeletomotorischen Schleife im prämotorischen und somatosensorischen Kortex bewirkt die Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat aus ihren terminalen Axonen im Striatum und führt zur Freisetzung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA. Die Glutamat und GABA-medierte Neurotransmission wird über verschiedene Typen ionotroper und metabotroper Rezeptoren vermittelt (46), wobei Glutamatrezeptoren bei der Neurotransmission der BG eine wesentliche Rolle spielen und in allen Nuclei der BG vorhanden sind (41). Im ZNS ist der ionotrope non-NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor bevorzugt, da er eine kurze Erregungszeit bei direktem Na^+ -Influx und K^+ -Efflux nach Glutamatstimulation besitzt. Der NMDA-Rezeptor hingegen arbeitet langsamer, da die Mg^{2+} -Blockade des Ionenkanals erst nach Membran-Depolarisation (z.B. nach der Aktivierung der non-NMDA-Rezeptoren) aufgehoben wird, wonach der Na^+ - und Ca^{2+} -Einstrom stattfinden kann. Beide Rezeptoren liegen häufig auf der gleichen postsynaptischen Membran und kooperieren, wobei eine alternierende Rezeptorstimulation eine Langzeitpotenzierung auslösen kann (34, 39, 43).

Neben der Funktion als Ligand der ionotropen Rezeptoren non-NMDA und NMDA an den Projektionsneuronen des

Striatums ist Glutamat auch die Ausgangssubstanz für den inhibitorischen Neurotransmitter GABA, der in diesen Neuronen gespeichert wird (33, 48).

Projektionswege zum motorischen basalganglionären Ausgang

Die kortikostriatale Information wird im Striatum verarbeitet und geht über sogenannte „direkte“ oder „indirekte“ Projektionswege über in output-Kerne der BG, des inneren Segments des Globus pallidus und der Substantia nigra pars reticulata (3). Der „direkte“ und „indirekte“ Projektionsweg der BG dienen als feinabgestimmter Mechanismus zur Bewegungskontrolle (42). Der „direkte“ Projektionsweg ist eine monosynaptische Verbindung, bei der kortikostriatale Informationen direkt vom Striatum zu Substantia nigra und Globus pallidus internus weitergeleitet werden (Neurone der „direkten“ Bahn synthetisieren die Peptide Substanz P und Dynorphin sowie den dopaminergen D1 Rezeptor (u.a. 47, 3)). Der „indirekte“ Projektionsweg ist ein Netzwerk, das eine bi- und trisynaptischen Schleife einschließt, die im Striatum beginnt und bei Primaten über den Globus pallidus externus zu den output-Nuclei der Basalganglien projiziert. Die trisynaptische Bahn beginnt im Striatum, projiziert zum Globus pallidus externus und dann zum Ncl. subthalamicus (3, 9, 41). Neurone der „indirekten“ Bahn synthetisieren das Peptid Enkephalin und den inhibitorischen dopaminergen D2 Rezeptor (47, 3), und projizieren nach GABA-Freisetzung zum Pallidum externum. Von dort werden inhibitorische Impulse zum Ncl. subthalamicus weitergeleitet. Beide striatalen output-

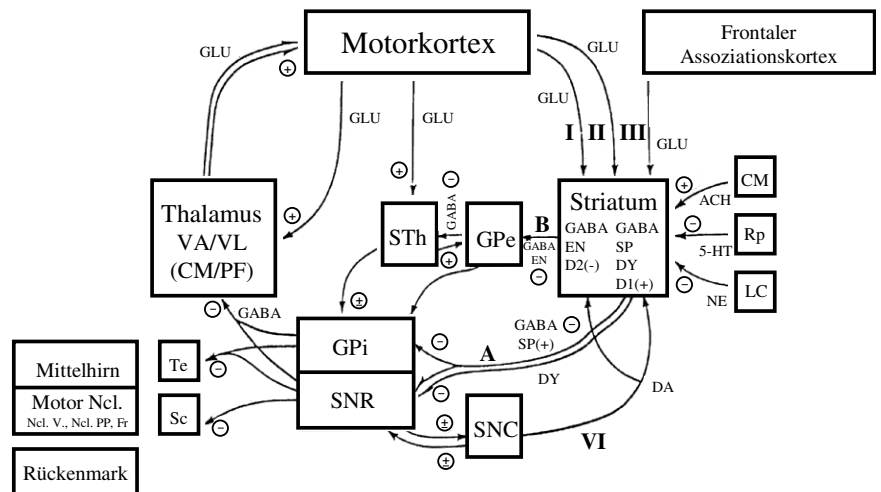


Abbildung 2: Kortikostriataler Input, dopaminerge Modulation des „direkten“ und „indirekten“ Projektionsweges über die Zielneuronen zu dem basalganglionären Output. A „direkter“, B „indirekter“ Projektionsweg von striatalen GABAergen Neuronen zu basalganglionärem Ausgang. GLU = Glutamat, GABA = γ -Aminobuttersäure, EN = Enkephalin, SP = Substanz P, DY = Dynorphin, DA = Dopamin, MC = Motorcortex, ACH = Acetylcholin, RD = dorsale Raphe-Kerne, 5-HT = Serotonin, LC = Locus coeruleus, NE = Norepinephrin, Striatum = Putamen + Nucleus caudatus, GPe = Globus pallidus pars externa, STh = Ncl. subthalamicus, GPi = Globus pallidus pars interna, SNR = Substantia nigra pars reticulata, SNC = Substantia nigra compacta, Te = Tectum (Hirnstamm), SC = Colliculus superiores (Hirnstamm), Ncl. V. = Ncl. vestibularis, Ncl. PP = Ncl. tegmenti pedunculopontis, Fr = Formatio reticularis, VA = Ncl. ventralis anterior thalami (Ventralis-Anterior-Komplex), VL = Ncl. ventralis lateralis thalami (Ventralis-Intermedius-Komplex), CM/PF = Centrum medianum und Ncl. parafascicularis thalami. I: Skeletomotorische Schleife vom prämotorischen und somatosensorischen Kortex zum Striatum. II: Okulomotorische Schleife von den visuellen Zentren des Kortex zum Ncl. caudatus. III: Komplexe Schleife vom frontalen Assoziationskortex zum Striatum. IV: Nigrostriatale Bahnen mit pseudopräsynaptischen Varikositäten der Axone der nigrostriatalen Bahnen.

Projektionswege benutzen GABA als Neurotransmitter. Abbildung 2 zeigt den „direkten“ und „indirekten“ Projektionsweg. Der somatische Anteil des Ncl. subthalamicus erhält exzitatorische Impulse von motorischen Rindengebieten, wobei Glutamat als Neurotransmitter für seine Erregung verantwortlich ist. Er attenuiert die hemmenden GABA- und Enkephalin-Impulse von der äußeren Pallidumregion durch einen exzitatorischen Reiz, der im Feedback wirksam wird. Seine afferente Projektion erregt durch Glutamat die innere Pallidumregion, die mit der Substantia nigra pars reticulata kooperiert und inhibitorische GABAerge Impulse erhält, die durch die Glutamaterregung abgeschwächt werden. Da der Ncl. subthalamicus vom Motorkortex durch Glutamat erregt wird und diese Exzitation auf dem „indirekten“ Weg von den GABAergen Neuronen zu den Thalamuskernen wirksam wird, ist er in der Lage, die primäre kortikostriatale Erregung auch noch während bereits laufender Projektionen von den GABAergen Neuronen zu den motorischen Ausgängen der BG bedarfsgerecht anzupassen (14, 16, 35, 39, 43). Die GABAergen Neurone mit dem exzitatorischen D1 Rezeptor werden ebenfalls durch Glutamat über ionotrope Rezeptoren depolarisiert. Die dadurch ausgelöste GABA- und Neuropeptid-Freisetzung wird auf „direktem“ Weg zu der inneren Pallidumregion und der Substantia nigra pars reticulata wirksam, in denen die Impulse der „direkten“ und „indirekten“ Projektion synergistisch den Output der BG zum Thalamus regulieren (14, 15, 17, 30, 35, 39, 43). Durch die basalganglionäre thalamische Projektion können die motorischen Kerne des Thalamus als Zielneurone durch die GABAergen inhibitorischen oder disinhibitorischen Impulse in ihrer Erregbarkeit beeinflusst werden (12, 13, 24, 34, 43). Dies wirkt sich besonders stark aus, da sie durch eine exzitatorische, kortikale Glutamatstimulation bereits unter einer hohen Ruheaktivität stehen (13, 35, 43). Ob die motorischen Ausgänge der BG einen inhibitorischen oder disinhibitorischen Effekt auslösen, hängt von der Verarbeitung der Impulse in den basalganglionären „direkten“ oder „indirekten“ Projektionen ab und ist für die Intensität der Reizweiterleitung vom Thalamus zur prämotorischen und supplementär-motorischen Region (SMA; supplementary motor area) verantwortlich (12, 13, 24, 43).

Die extrapyramidalen motorischen Informationen der BG, die über den Thalamus zum Motorkortex gelangen, werden auch nach ihrer Verarbeitung in den motorischen Assoziationszentren zu der Area 4, 6 und SMA partiell weitergeleitet. Hierdurch beeinflussen sie auch den zentrifugalen Output über die Pyramidenbahnen zu der Medulla oblongata und dem Rückenmark. Gleichzeitig erfolgen aber auch kortikostriatale Projektionen von den Neuronen des prämotorischen und somatosensorischen Kortex zum Striatum, die Informationen über den abgelaufenen basalganglionären Circuit enthalten und den nachfolgenden entsprechend modifizieren (43).

Neben den motorischen Ausgängen der BG zum Thalamus projiziert die Substantia nigra pars reticulata zu Amygdala, Colliculus superior und Ncl. tegmenti pedunculopontinus (reziprok). Diese Ausgänge sind für die extrapyrami-

dale Regulation der supraspinalen und spinalen Motorik wichtig, wobei neben dem Interneuronensystem des Rückenmarks auch die γ -Motoneurone direkt angesteuert werden. Die GABAergen Neurone des Ncl. caudatus besitzen D1 und D2 Rezeptoren und die entsprechenden Neuropeptide, die denjenigen des Putamens entsprechen. Die Projektionen von den GABAergen Neuronen des Ncl. caudatus laufen ebenfalls über einen „direkten“ und „indirekten“ Projektionsweg zu den basalganglionären motorischen Ausgängen, wobei die modulierende Wirkung von DA für die physiologische Kooperation der Projektionswege essentiell ist.

Dopamin-Neosynthese, -Ausschüttung und -Rückaufnahme

Die Dopamin (DA)-Neosynthese erfolgt in den DAergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta. Die Aminosäure Tyrosin wird nach Passage der Blutliquorschranke als Ausgangssubstanz für die Katecholaminbildung in den DAergen Neuronen aufgenommen. Anschließend hydrolysiert die Tyrosinhydroxylase (TH) Tyrosin zu L-Dopa, welches durch die L-Dopa-Decarboxylase zu DA katalysiert und dann in den präsynaptischen Speichervesikeln aufgenommen wird. Nicht gespeichertes DA wird bevorzugt durch die mitochondriale Monoaminoxidase B zu 3-4-Dihydroxyphenyl-Acetat abgebaut. Ein geringerer Anteil wird über das Enzym Katechol-O-Methyl-Transferase zu 3-Methoxytyramin metabolisiert (u.a. 7). Da die präsynaptischen Speichervesikel der DAergen Neuronen nicht über das Enzym DA- β -Hydroxylase verfügen, wird DA nicht wie in den präsynaptischen noradrenergen Speichervesikeln zu NA umgesetzt. Als Beiprodukt der DA-Neosynthese katalysiert die TH Tyrosin zu Melanin, das in der Substantia nigra abgelagert wird und für ihre Dunkelfärbung verantwortlich ist, die allerdings bei Degeneration DAerger Neurone fehlt (43, 44).

Die phasische DA-Ausschüttung erfolgt nach Stimulation der DAergen Neurone der Substantia nigra aus den nigrostriatalen Bahnen im Striatum. Die kurzfristige phasische DA-Freisetzung aus den nigrostriatalen Pseudosynapsen erfolgt in der Nähe der postsynaptischen Rezeptoren der GABAergen Neurone und erscheint zunächst bedarfsgerechter als der tonische DA-Release, da DA schnell über den synaptischen Spalt die Rezeptoren aktiviert und der DA-Überschuss über DA-Transporter der terminalen Axone der DAergen Neurone rückresorbiert wird. Die Stimulation des präsynaptischen DA-Autorezeptors beeinflusst die DA-Synthese und -Freisetzung. Die DA-Ausschüttung erfolgt nach Erregung der DAergen Neurone, bei denen die Projektionen der Substantia nigra pars reticulata als letzte Station des motorischen Circuits entsprechend der basalganglionären Verarbeitung der kortikostriatalen Impulse für die Intensität der Erregung DAerger Neurone mitverantwortlich ist.

Die tonische DA-Ausschüttung wird über die Glutamatfreisetzung aus den terminalen Axonen der kortikostriata-

len Bahnen nach Erregung ihrer Neurone im Motor- und visuellen Kortex oder frontalen Assoziationskortex ausgelöst. Der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat ist der Ligand des präsynaptischen NMDA-Rezeptors der DAergen Neurone. Die lang anhaltende Aktivierung des NMDA-Rezeptors führt zu tonischer DA-Freisetzung über Minuten bis Stunden. Sie findet ubiquitär im Striatum statt und hat eine weniger bedarfsgerechte Stimulation der DA-Rezeptoren zufolge als die phasische DA-Freisetzung. Die tonische DA-Freisetzung, die nicht direkt im synaptischen Spalt stattfindet, kann jedoch ebenfalls die Rezeptorsensibilität beeinflussen und Up- oder Downregulationen den Bedürfnissen der DA-abhängigen Modulation des motorischen Circuits anpassen.

Die DA-Rückaufnahme aus dem Striatum, die über präsynaptische DA-Transporter an den nigrostriatalen Bahnen stattfindet, wird ebenfalls über die Substantia nigra pars reticulata beeinflusst. Das Neuropeptid Dynorphin gelangt über den „direkten“ Weg zur Substantia nigra pars reticulata und fördert die striatale DA-Rückaufnahme (14, 35, 39, 43). Hierdurch wird eine DA-Überflutung des Striatums vermieden und die DA-Konzentration in den DAergen Neuronen aufrecht gehalten, ohne die DA-Neosynthese zu überlasten. Die Modulation der striatalen Impulse durch DA ist für die GABAerge Wirkung auf beiden Projektionswegen zu den basalganglionären Ausgängen essentiell. Von der inneren Pallidumregion, in Kooperation mit der Substantia nigra pars reticulata, erfolgen sowohl die thalamokortikalen als auch die tektalen, spinalen Projektionen. Dabei spielen die exzitatorischen Impulse des Ncl. subthalamicus, der durch Glutamat erregende Eingänge vom cerebralen Kortex erhält, für die Funktion der inneren Pallidumregion und der Substantia nigra pars reticulata eine entscheidende Rolle.

DA-Rezeptoren der BG

Die Wirkungsweise der unterschiedlichen DA-Rezeptorsubtypen und ihre Lokalisation in den verschiedenen basalganglionären Kerngebieten ist nur partiell aufgeklärt. Von den DA-Rezeptorsubtypen sind die D1 und D2 Rezeptoren an den GABAergen Neuronen des Striatums und ihre Funktion am besten charakterisiert. Der exzitatorische D1 Rezeptor liegt auf den GABAergen Neuronen mit „direkter“ Projektion zu den motorischen basalganglionären Ausgängen der inneren Pallidumregion und der Substantia nigra pars reticulata. Nach der DA-Rezeptorbindung wird über das Gs-Protein das Second Messenger System durch die Adenylatcyclase-Aktivierung mit verstärkter cAMP-Produktion ausgelöst und die Phosphorylierung der Proteinkinasen begünstigt. An den inhibitorischen D2 Rezeptoren, die auf den GABAergen Neuronen liegen, die über den „indirekten“ Weg zu den motorischen Ausgängen projizieren, löst die DA-Bindung am Rezeptor eine Hemmung des Second Messenger Systems über Gi-Protein aus, und es kommt zu einer verminderten cAMP-Produktion bei Inhibition der Adenylatcyclase.

Auf den Projektionswegen von den GABAergen Neuronen zu den motorischen Ausgängen dürften DA-Rezeptorsubtypen ebenfalls eine Rolle spielen, die die inhibitorische GABA Wir-

kung an den Synapsen im Pallidum oder im Ncl. subthalamicus modulieren und den basalganglionären motorischen Output beeinflussen (12, 35, 39). Im Gegensatz zu den striatalen D1 und D2 Rezeptoren liegen hier noch keine abgesicherten experimentellen Ergebnisse vor (15, 35). Jedoch besteht kein Zweifel daran, dass sowohl in den BG als auch in anderen Arealen des Kortex zahlreiche DA-Rezeptoren wichtige Funktionen besitzen, die sich in Subtypen, dem Second Messenger System, der neuronalen Antwort und der Interaktion mit anderen Neurotransmittern unterscheiden (12, 35, 39, 43).

Acetylcholin-Rezeptoren der BG

Im Gegensatz zum ionotropen cholinergen, nikotinischen Rezeptor, z.B. an der motorischen Endplatte, liegen im ZNS vorwiegend muskarinische ACh-Rezeptoren vor, die metabotrop über verschiedene Second Messenger Systeme ihre Wirkung entfalten. Während der ionotrope nikotinische ACh-Rezeptor innerhalb von ms nach ACh Bindung die postsynaptische Membran depolarisiert, benötigt der metabotrope muskarinische ACh-Rezeptor Sekunden bis Minuten, wonach seine postsynaptische Wirkung jedoch länger anhält. Es gibt sehr variable Funktionen der muskarinischen ACh-Rezeptoren. Sie haben verschiedene ACh-Bindungsstellen an den extrazellulären Domänen, die für die Aktivierung der unterschiedlichen Second Messenger Systeme mitverantwortlich sind. Daher lässt sich schwer definieren, wodurch die Modulation der DA-Rezeptoren beeinflusst wird. Die Hypothese, dass der metabotrope muskarinische ACh-Rezeptor bei der cholinergen DAergen antagonistischen Regulation der BG-Funktion der bevorzugte Rezeptortyp ist, der die ACh-Stimulation postsynaptisch umsetzt, scheint aufgrund folgender Überlegung jedoch fraglich. Die molekularbiologische Strukturaufklärung von GABA-Rezeptoren im ZNS ergab eine 25%ige Kanalsequenz-Übereinstimmung mit den ionotropen nikotinischen ACh-Rezeptoren und könnte deshalb der gleichen Rezeptorkanalsuperfamilie angehören. Dieser Befund lässt bei der wichtigen Synapsenfunktion der GABA-Rezeptoren in den BG vermuten, dass hier nicht der nikotinische ACh-Rezeptor aus der gleichen Superfamilie anstelle des muskanischen ACh-Rezeptors die antagonistische exzitatorische Funktion gegenüber dem inhibitorischen GABA-Rezeptor wahrnimmt. Es erscheint naheliegend, dass der schnell reagierende nikotinische ACh-Rezeptor und nicht der muskarinische in der physiologischen BG-Regulation verantwortlich ist.

Neuropeptide der GABAergen Projektionsneurone des Striatums

Das Striatum enthält Projektionsneurone und mehrere Interneuronenpopulationen, wobei 90-95% der striatalen Neurone GABA als Hauptneurotransmitter verwenden und in zwei Hauptpopulationen unterteilt werden können: eine Population projiziert vorzugsweise zu den output-Nuclei der BG und exprimiert (zusätzlich zu GABA) die Neuropeptide Sub-

stanz P, Dynorphin und den D1 Subtyp des DA-Rezeptors. Die zweite Subpopulation projiziert nahezu ausschließlich zum Globus pallidus und exprimiert Enkephalin und den D2 Subtyp des DA-Rezeptors (3). Striatale output-Neurone (engl. 'Medium spiny neurons') projizieren zu zwei Zielarealen, dem Globus pallidus und der Substantia nigra pars reticulata. Diese Neurone verwenden den inhibitorischen Neurotransmitter GABA (9). Die Neuropeptide der GABAergen Neuronen modulieren die inhibitorische Neurotransmission von GABA sowohl auf dem „direkten“ als auch auf dem „indirekten“ Weg zu den motorischen Ausgängen in der inneren Pallidumregion und der Substantia nigra pars reticulata. Das Neuropeptid Enkephalin der GABAergen Neurone des „indirekten“ Projektionswegs unterstützt die Inhibition von GABA auf dem Weg vom Striatum zur äußeren Pallidumregion (14, 15, 17). Bei striatalem DA-Mangel kann es sowohl zur D2 Rezeptor- als auch zur Enkephalin-Upregulation kommen, wobei die inhibitorischen D2 Rezeptoren und das Neuropeptid Enkephalin koexprimiert werden (14). Auf dem „direkten“ Projektionsweg reduziert Substanz P in den GABAergen Neurone den inhibitorischen GABA-Effekt. Bei striatalem DA-Mangel nach Degeneration der DAergen Neurone ist die Substanz P in den GABAergen D1 Neuronen nicht wesentlich vermehrt. Die Stimulation mit D1-Agonisten führt zu einem geringeren Anstieg von Substanz P, während D2-Agonisten keinen Effekt zeigen. Bei dem zweiten Neuropeptid, dem Dynorphin der D1-GABAergen Neurone findet man bei DA-Mangel keine wesentliche Verminderung, jedoch steigt die Dynorphin-Konzentration nach D1 Agonistenstimulation stärker an, als die von Substanz P. Hingegen zeigen die D2 Agonisten bei keinem der Neuropeptide eine Wirkung. Unter diesen Bedingungen bewirkt Dynorphin, das über den „direkten“ Weg von den D1 GABAergen Neuronen zu der Substantia nigra pars reticulata gelangt, eine Steigerung der DA-Rückaufnahme an den präsynaptischen DA Transportern der nigrostriatalen Bahnen. Dynorphin-Impulse werden über Projektionen von der Substantia nigra pars reticulata zur pars compacta oder direkt zum Striatum ausgelöst. Dies führt zu einer DA-Konzentrationszunahme in den Präsynapsen DAerger Neurone, wodurch auch die DA-Neosynthese ökonomisiert und die phasische DA-Freisetzung die DA-Rezeptorstimulation optimiert wird (14, 15, 17, 29, 35).

Ätiologie und Symptomatik der Erkrankungen der BG

Hypokinetisch-hypertones (rigides) Syndrom: Morbus Parkinson

Das hypokinetische, rigide Syndrom des Morbus Parkinson (MP) beruht auf einer striatalen Enthemmung nach Degeneration DAerger Neurone der Substantia nigra pars compacta, die intrazytoplasmatische, alpha-synuclein enthaltende Einschlüsse (Lewy bodies) aufweisen (38, 22). Bereits 1879 beschrieb *J. Parkinson* diese Erkrankung und nannte sie Shaking-Palsy, deren motorische Störungen Tremor, Rigor,

Bradykinesie, Akinesie und orthostatische Disregulation beinhalten. In der angelsächsischen Literatur wurde dieses Krankheitsbild als Parkinson Disease bezeichnet (12, 35, 39, 43). Anfang des 20. Jahrhunderts wurde festgestellt, dass die Degeneration der DAergen Neurone zu einem DA-Mangel im Striatum führt, der für die motorischen Störungen des MP von entscheidender Bedeutung ist. Die physiologische Dunkelfärbung der Substantia nigra durch Melanin (31) war in Autopsiebefunden von verstorbenen MP-Patienten nicht mehr nachweisbar (43). Die ätiologische Bedeutung des DA-Mangels für den MP wurde Anfang des 20. Jahrhunderts vermutet und durch den therapeutisch guten Effekt von DA-Agonisten und der L-Dopa-Applikation mit verstärkter DA-Produktion im Striatum durch die erhebliche Besserung der motorischen BG-Symptome ab 1960 gesichert (12, 14, 35, 39, 43). Bis zur Einführung dieser erfolgreichen medikamentösen Behandlung wurden vorwiegend Anticholinergika eingesetzt, wodurch die Störungen des cholinergen/DAergen Gleichgewichts bei striatalem DA-Mangel vermindert werden konnte.

Ätiologisch liegt bei etwa 15 % der Patienten mit MP eine genetisch bedingte, autosomal-dominante Degeneration der DAergen Neurone vor. Dieser Prozentsatz der familiären Häufigkeit ist nach Untersuchungen von *Brooks* (4) wesentlich höher, wenn man die symptomfreien Familienangehörigen oder Zwillingpartner der Erkrankten mit der ^{18}F -Dopa Positronen-Emissions-Tomographie (^{18}F -Dopa PET) untersucht (4, 5, 6, 39). Dabei wurde bei etwa 10 % asymptomatischer Familienangehörigen von MP Patienten ein DA-Mangel festgestellt, der im Striatum am stärksten ausgebildet war. Die Manifestation des MP wird mit zunehmendem Lebensalter höher und ist zwischen 70 und 80 Jahren am häufigsten, da andere Funktionen bei einer erheblichen Komponente die Progression der Degeneration DAerger Neurone beschleunigen können und zu einer Erhöhung des Prozentsatzes führen (19). Neben der genetisch bedingten oder idiopathischen Form des MP können die Cerebralsklerose, entzündliche Prozesse (z.B. Enzephalitis), toxische Schädigungen (z.B. Kohlenmonoxid), Medikamente (z.B. Neuroplektika) und Drogen (z.B. Kokain) das Krankheitsbild auslösen. Weiterhin wird die Degeneration der DAergen Neurone noch durch freie Radikale sowie die Verminderung der körpereigenen Antioxidantien, z.B. Glutathion, oder Scavenger Aktivität für CO_2 und NO begünstigt (12, 35, 38, 39, 50). Dabei soll oxidativer Stress zur Apoptose der DAergen Neurone führen (8, 10, 11, 36, 51). Die variable Dominanz von Plus- und Minus-Varianten des MP kann bei den ätiologisch verschiedenen MP-Formen unterschiedlich stark ausgeprägt sein (12). Bei der Paralysis agitans, die idiopathisch oder genetisch bedingt sein kann, steht die Plus-Variante etwas mehr im Vordergrund als bei dem postencephalitischen MP. Die toxisch oder medikamentös ausgelösten Verlaufsformen bessern sich auch oft ohne gezielte medikamentöse Antiparkinsontherapie, wenn die Eliminierung der Noxe bereits vor irreversibler Degeneration DAerger Neurone stattgefunden hat (12).

Eine Dominanz der motorischen Symptomatik in einer Körperhälfte spricht für eine bevorzugte kontralaterale Neu-

ronendegeneration in der Substantia nigra pars compacta, was durch PET oder ^{18}F -Dopa PET nachweisbar ist (4, 6, 26, 27). Dies ist besonders für die Indikation bei invasiven Behandlungsmethoden entscheidend, die nach voll ausgeschöpfter medikamentöser Therapie erforderlich sein kann (4, 27). Ein bevorzugter Befall von speziellen Körperarealen, vor allem der Extremitäten oder des Kopfes, dürfte auf die longitudinale Säulenordnung im Striatum zurückzuführen sein, in der die kontralaterale Somatotopie des somatosensorischen Kortex repräsentiert ist. Die Kardinalsymptomatik (s.o.) dürfte auf eine vermindert angepasste D1 und D2 Rezeptorstimulation der GABAergen Neurone bei striatalem DA-Defizit nach DAerger Neuronendegeneration zurückzuführen sein. Hierbei kann die phasische DA-Ausschüttung entscheidender als die ubiquitäre tonische DA-Ausschüttung sein (20, 35). Da der modulierende DA-Einfluss auf die GABAergen, „direkten“ und „indirekten“ Projektionen nicht mehr bedarfsgerecht angepasst ist, stören vor allem die exzitatorischen Impulse des Ncl. subthalamicus sowohl an der äußeren als auch an der inneren Pallidumregion und der Substantia nigra pars reticulata den physiologischen Circuit der BG (Abb. 3, 4). Diese subthalamisch erregenden Projektionen beeinträchtigen die inhibitorische GABA-Wirkung und modifizieren den Neuropeptideffekt, so dass die basalganglionären Ausgänge über die motorischen Thalamuskern zum motorischen Kortex oder über die motorischen Kerne des Hirnstamms zum Rückenmark nicht mehr bedarfsgerecht angepasst werden (12, 13, 24, 28, 35, 43). Neben den Störungen der Bahnen zwischen kortikostriatalem Input und motorischen Ausgängen der BG ist der therapeutisch oft schwer zu beeinflussende Tremor bei MP besonders von Projektionen zwischen dem Ncl. subthalamicus und dem inneren Pallidum

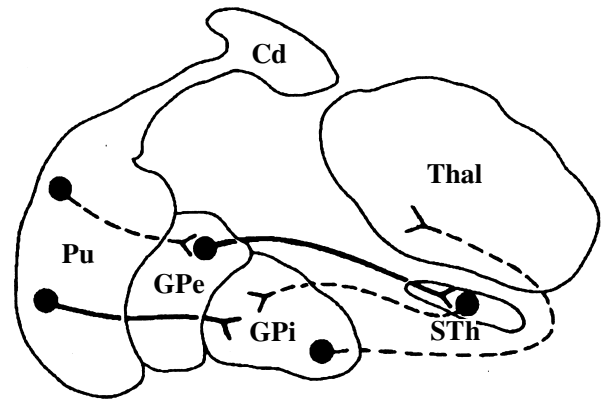


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Basalganglien und umliegenden Strukturen des Diencephalons sowie die wichtigsten neuronalen Verbindungen. Die der Pathophysiologie der Dyskinesie zugrunde liegenden Veränderungen in der neuronalen Aktivität sind wie folgt gekennzeichnet: durchgezogene Linie = abnorme Überaktivität; gestrichelte Linie = abnorme Unteraktivität. Cd = Nucleus (Ncl.) caudatus, Pu = Putamen, GPe = Globus pallidus pars externa, GPi = Globus pallidus pars interna, STh = Ncl. subthalamicus, Thal = Thalamus. Modifiziert nach Crossman (9)

oder Dysfunktion der motorischen Kerne im Thalamus abhängig (16, 25). Bei MP findet man in vielen Fällen die vegetative Symptomatik mit Obstipation, verstärktem Speichelfluss, Hypertonie, orthostatischer Dysregulation und Miktionsstörungen der Blase (12). Bei diesen peripheren Symptomen dürfte die Verschiebung des cholinergen/DAergen Gleichgewichts durch Abnahme der DA-Verfügbarkeit und Zunahme der ACh-Rezeptorstimulation eine wichtige Rolle spielen (12, 43).

Die psychiatrischen Veränderungen von MP-Patienten mit Depressionen, Demenz, Schlafstörungen und Halluzinationen sind auch auf eine verminderte DA-Rezeptorstimulation in anderen Arealen des Gehirns zurückzuführen, da die Substantia nigra nicht nur über die nigrostriatalen Bahnen zum Striatum projiziert, sondern noch andere DA-Rezeptoren aktiviert. Beim MP ist auch die Funktion der kortikostriatalen, komplexen Schleife vom frontalen Assoziationskortex zu den BG und der Feedback zum Neokortex beeinträchtigt, so dass eine Reduktion kognitiver und mentaler Leistungen vorliegen kann. Die verminderte Aktivität besonders des supplementären motorischen Areals mit seiner prädiktiven Funktion auf die Basalganglien bei der Motoriksteuerung beeinträchtigt, sequentielle als auch verschiedene Bewegungen gleichzeitig auszuführen (2).

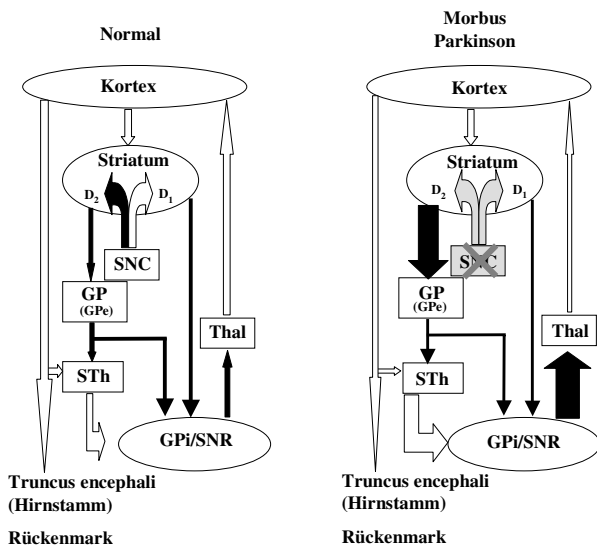


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Projektionswege der Basalganglien (BG). Die linke Seite zeigt die normale Transmission durch die BG. Auf der rechten Seite ist die gestörte Transmission in den BG bei Morbus Parkinson dargestellt. Die schwarzen Pfeile markieren inhibitorische Projektionswege, die weißen Pfeile die exzitatorischen Projektionswege. Die Dicke der Pfeile verdeutlicht die relative Aktivität der jeweiligen Projektion. Thal = Thalamus, SNC = Substantia nigra compacta, GPe = Globus pallidus pars externa, STh = Ncl. subthalamicus, GPi = Globus pallidus pars interna, SNR = Substantia nigra pars reticulata. Modifiziert nach Rouse et al. (42)

Hyperkinetisch-hypotones Syndrom: Chorea

Bei den hyperkinetischen hypotonen Syndromen liegt eine nigrale Enthemmung vor, die auf eine Degeneration GABAerger Neurone im Striatum hinweist, aber auch auf Funktionsstörungen des Ncl. subthalamicus und Ncl. ruber beruhen kann. Die motorischen Störungen verhalten sich spiegelbildlich zu der Symptomatik des MP (12). Bei dem dyskinetischen Syndrom der Chorea major (Huntington) liegt eine Degeneration der GABAergen Neurone im Putamen und Ncl. caudatus vor und geht mit hyperkinetischen, hypotonen, choreatischen Dyskinesien an Hals, Rumpf und Extremitäten einher. Diese Symptomatik findet man auch als unerwünschte Nebenwirkung bei Langzeit-L-Dopa-Behandlung

Bedeutung der BG für die motorische Regulation

des MP, die durch Sensibilitätsstörungen und Hochregulationen der DA-Rezeptoren sowie postsynaptische Mechanismen ausgelöst sein könnten (35, 37, 39). Die Chorea minor (Sydenham; St. Vitus Tanz, rheumatische Encephalitis), die nicht wie die major-Form angeboren ist, kann durch rheumatische Erkrankungen bei Insuffizienz des Immunsystems ausgelöst werden und verläuft mit einer ähnlichen Symptomatik wie bei der Chorea major. Klinisch ist sie durch unwillkürliche Bewegungen, Hypotonie, Dysarthrie, Geisteskrankheiten und seltener durch andere neurologische Manifestationen wie Schwäche, Kopfschmerzen, epileptische Anfälle und sensorische Abnormalitäten gekennzeichnet (18). Sie kann durch eine antirheumatische Behandlung und Stabilisierung des Immunsystems praktisch ausgeheilt werden (12).

Bei dem ballistischen Syndrom, bei dem Läsionen im somatischen Ncl. subthalamicus vorliegen, findet man kontralaterale blitzartige Schleuderbewegungen, die vor allem im Schulter- und Beckengürtel sowie den proximalen Extremitäten auftreten können und so intensiv sind, dass Eigenverletzungen und starke Beeinträchtigung des Stehens oder Gehens auftreten (12). Die myotonische Myoklonie, die auch unter den hyperkinetischen hypotonen BG-Erkrankungen einzuordnen ist, geht mit einer Schädigung des Ncl. ruber einher und projiziert auch zur inneren Olive, so dass sie über die cerbellären Kletterfasern die motorische Steuerung der Purkinje Zellen im Cerebellum beeinträchtigen kann.

Athetose

Die Athetose ist durch eine Läsion der GABAergen Neurone vorwiegend im Ncl. caudatus bedingt und kann noch durch die Läsionen in der äußeren Pallidumregion verstärkt werden. Diese können bei perinatalen Schädigungen, z.B. nach schweren Asphyxien während des Geburtsverlaufs auftreten und gehen mit wurmartigen Kopf-, Körper- und Extremitätenbewegungen einher, die auch noch von abnormalen Zungenbewegungen und Artikulationsstörungen begleitet sein können. Dieses Syndrom kann sowohl auf beiden als auch auf einer Körperseite auftreten und ist durch eine Beeinflussung kortikaler Rindenzonen nach Ausfall der Pallidumpulse mit Störungen der basalganglionären motorischen Ausgänge zum Thalamus zu erklären, die unter emotionaler Belastung zunehmen können.

Dystonisches Syndrom

Bei den dystonen Hyperkinesien liegt in der Regel eine Schädigung des Putamens vor, wodurch die nigrale Enthemmung ohne Feedback der DA-Freisetzung aus der Substantia nigra als auslösende Ursache in Frage kommt. Diese Krankheitsbilder sind gekennzeichnet durch anhaltende tonische Kontraktionen mit zähflüssigen Drehbewegungen des Kopfes, des Rumpfes und der Extremitäten. Die häufigsten Formen sind der Torticollis spasmodicus, bei dem der Kopf langsam zu einer Seite gedreht wird und die Torsionsdystonie, deren Drehbewegung sich auf den ganzen Rumpf und die proximalen Extremitäten ausdehnen kann. Auch der Schreibkrampf oder der Blepharospasmus sind unter den dystonen Syndromen relativ häufig (12).

Das extrapyramidale System der BG hat bei der zentralen und spinalen motorischen Regulation einen hohen Stellenwert. Die motorischen Störungen bei den BG-Erkrankungen bestätigen diese Annahme. Bei der posturalen Haltefunktion in der Stamm- und der großen Extremitätenmuskulatur dürfte der Output von der Substantia nigra pars reticulata zu den motorischen Kerngebieten des Hirnstamms noch wichtiger sein als die Projektionen über den motorischen Thalamus zur SMA und den primären Kortex mit Integration in die motorische zentrifugale Weiterleitung über die Pyramidenbahnen. Von den GABAergen Neuronen des Putamens werden über beide Projektionswege die vestibulären und pontinen Kerne der Formata reticularis direkt angesteuert und spielen sowohl bei der vestibulären als auch der propriozeptiven Gleichgewichtsregulation eine wichtige Rolle. Die Projektionen vom Ncl. caudatus führen über die motorischen Ausgänge in der Substantia nigra pars reticulata zu den Colliculi superiores, die die Okulomotorik und Sakkadenfunktion beeinflussen und für die visuelle Gleichgewichtsregulation mitverantwortlich sind. Hierdurch haben die BG bei der Stabilisierung der vestibulären, visuellen und propriozeptiven, dynamischen und statischen Gleichgewichtsregulation eine entscheidende Bedeutung, die alle in ihrer Integration für die posturalen Haltefunktionen unersetzlich sind. Der Beitrag der BG für die Stabilisierung des Gleichgewichts beim Stehen und Gehen sowie bei Änderungen um die verschiedenen Körperachsen sind beim MP-Patienten erheblich gestört, wie man aus der verstärkten Fallneigung, den Propulsionen beim Gehen und der typischen Vorwärtsneigung des Oberkörpers bei verminderter Haltefunktion der Stammuskulatur erkennen kann.

Hinzu kommt noch die Beeinträchtigung der peripheren feinmotorischen Bewegungsausführung, deren Effizienz entscheidend von einer optimalen posturalen Funktion der Haltemuskulatur abhängig ist. Bei der Propriozeption haben die BG einen wesentlichen Einfluss auf die Muskelspindelfunktion, da sie vor allem für die Erregung der γ -Motoneurone verantwortlich sind. Hierdurch werden die Mechanorezeptoren bei Langzeitüberdehnung durch die isolierte Kontraktion der intrafusalen Fasern nach γ -motorischer Stimulation resensibilisiert und erhalten die Wirkung der γ -Schleifen aufrecht. Dies wirkt sich sowohl auf den Dehnungsreflex als auch auf den Dehnungs- und Verkürzungszyklus bei frequentem Wechsel zwischen exzentrischer und konzentrischer Muskelkontraktion aus, da sowohl die propriozeptive nervale Ia-Afferenz als auch die Freisetzung mechanischer Energie die Effizienz der α -motorischen Erregung steigert. Diese Servofunktion der γ -Schleife kommt der Kraftentwicklung in den motorischen Einheiten zugute, ohne dass zusätzliche motorische Einheiten durch zentrale Rekrutierung von α -Motoneuronen oder Frequenzsteigerung erforderlich werden. Da die basalganglionäre γ -motorische Exzitation beim MP vermindert ist oder fehlt und die α -Motorik über-

wiegt, kommt es zu Veränderungen des Muskeltonus und zur Entwicklung der Rigidität, einem Kardinalsymptom dieser Erkrankung. Sie kann oft schon frühzeitig durch das Zahnradsphänomen bei passiver Gelenkbewegung nachgewiesen werden und ist ein differentialdiagnostisch richtungsweisender Befund.

Der Tremor bei MP hat eine niedrigere Frequenz (4-8 Hz) als der physiologische Tremor, der bei Gesunden während jeder Muskelkontraktion vorhanden ist, jedoch durch die noch nicht synchrone Erregung verschiedener motorischer Einheiten so geglättet wird, dass er nur bei EMG-Verstärkung erkennbar ist. Diese Verminderung der Amplitude findet bei dem grobschlägigen Tremor des MP nicht statt, so dass anzunehmen ist, dass durch den nicht-modulierten, basalganglionären, motorischen Ausgang über den Thalamus zur SMA und dem primären Motorkortex die zentralen α -Motoneuronen synchron erregt werden. Die Impulse werden über die Pyramidenbahnen zu dem spinalen α -Motoneuron weitergeleitet, wonach keine tremorkompensierende Erregung anderer motorischer Einheiten erfolgt und die Amplitude nicht geglättet wird. Bei überwiegender α -Motorik des MP fehlen auch die afferenten korrigierenden Impulse der γ -Schleife und verstärken bei fehlender Servofunktion den pathologischen Tremor. Hieraus ist zu folgern, dass sowohl die gestörte zentrale Stimulation im Motorkortex als auch in den motorischen Kerngebieten des Hirnstamms beim Tremor des MP eine Rolle spielen.

Die motorische Schleife der BG ist ebenfalls für zahlreiche andere extrapyramidale Regulationen der zentralen, supraspinalen und spinalen Motorik mitverantwortlich. Da sie von den Neuronen der kortikostriatalen Bahnen motorische, visuelle und frontal-assoziative Impulse des verarbeiteten peripheren Inputs erhält, aktiviert sie bedarfsgerecht über Glutamatrezeptoren den GABA-Release der striatalen Neurone. Die inhibitorische Wirkung dieses Neurotransmitters wird auf den beiden Projektionswegen zu den motorischen Ausgängen moduliert, wobei DA die entscheidende Funktion hat.

Sowohl die Intensität des kortikostriatalen Inputs als auch die Modifikation auf dem Weg zum motorischen Output der BG sind für die Stimulation der motorischen Kerne des Thalamus und des Hirnstamms entscheidend. Sie spielen daher bei der zentralen und spinalen Regulation der peripheren Motorik eine wichtige Rolle. Die BG sind in der Lage auch die Effizienz des pyramidalen Systems zu steigern, da sie schnelle und zielgerichtete motorische Bewegungsausführungen anpassen können, wodurch die pyramidale Steuerung optimiert wird. Auch die Effizienz der peripheren feinmotorischen Bewegungsausführungen wird hierdurch beeinflusst. Die extrapyramidalen Erregungen der BG des γ -Motoneurons sind für die Resensibilisierung der Mechanorezeptoren in den intrafusalen Fasern der Muskelspindel bei Langzeitdehnung ausschlaggebend und steigern die Funktion der γ -Schleife, ihre Servofunktion und die propriozeptive Ia-Erregung an den α -Motoneuronen. Hierdurch wird eine feinnivellierte Kraftzunahme in den motorischen Einheiten ermöglicht (49). Neben diesen oben erwähnten bekannten

Mechanismen hat der kortikostriatale Bypass von motorischen und visuellen Rindenfeldern oder vom frontalen Assoziationskortex durch die basalganglionären Bahnen zu den motorischen Ausgängen noch zahlreiche Möglichkeiten, die zentrale, supraspinale und spinale Motorik für eine optimale Bewegungsausführung anzupassen. Verschiedene Neurotransmittersysteme und ihre spezifischen Rezeptoren modifizieren In- und Output, wodurch die neuronale Plastizität bei der Interaktion an den zahlreichen Kernkomplexen der BG gesteigert werden kann.

MP und explizite und implizite motorische Störungen

Die Kardinalsymptomatik der oben angesprochenen motorischen Störungen beim MP wird durch die Störungen der impliziten Lern- und Gedächtnisfunktionen im Striatum beeinflusst. Im Gegensatz zu dem expliziten Lernen und Gedächtnis, bei denen eine synchrone Stimulation von zwei unterschiedlichen Glutamatrezeptorpopulationen im Hippocampus eine Impulspotenzierung auslöst, liegt bei den impliziten Funktionen eine Impulsreduktion vor. Der implizite Lern- und Gedächtnisvorgang ist im Gegensatz zu dem expliziten jedoch kaum aufgeklärt. Er scheint aber auch über striatale Glutamatrezeptoren beeinträchtigt zu werden. Zusätzlich zu dem impliziten Defizit ist bei MP mit zunehmender Dauer oft eine cerebrale Demenz nachweisbar, wodurch die Kompensation der impliziten Leistungsminderung zusätzlich noch eingeschränkt wird. Vor allem bei zunehmender Bradyphrenie wird die Antizipationsleistung des frontalen Assoziationskortex und seine Weiterleitung über die frontal-striatalen Bahnen zu den assoziativen sensomotorischen Arealen mit Verbindung zu dem Motorkortex (Area 4), von dem die zentrifugalen pyramidalen Leitungen ausgehen, beeinträchtigt. Dieser Prozess begünstigt die Verminderung des motorisch antizipativen Verhaltens im Kortex und reduziert die Flexibilität der Bewegungsausführung und ihre Automatisierung. Die DAerge Neuronendegeneration der Substantia nigra pars compacta und zusätzliche implizite und sekundäre Gedächtnisdefizite bei Dementia cerebri nach langem Krankheitsverlauf potenzieren in verschiedenen Arealen die motorische Leistungsverminderung. Eine zusätzliche Beeinträchtigung der Fluktuation in der motorischen Bewegungsausführung sowohl bei zentripetalen als auch zentrifugalen Impulsen können bei MP weder willkürlich noch reflektorisch korrigiert werden. Sie intensivieren generell die motorischen Defizite extrapyramidalen und pyramidalen Regulationen.

Bei Nicht-MP-Patienten können passagere motorische und nervale oder posttraumatische Erkrankungen bei einer gezielten Physiotherapie meistens das Endziel der Bewegungsmöglichkeit vor der Erkrankung anstreben. Beim MP hingegen ist es unmöglich, eine optimale Endstufe anzustreben, da die synergistischen, mehrfachen und gleichzeitig ablaufenden Bewegungen nicht parallel, sondern nur hintereinander ausgeführt werden können. Eine konsekutive Be-

wegungsautomatisation, bestehend aus mehreren Einzelbewegungen ist in der Regel nicht zu erreichen. Sowohl das implizite Lern- als auch das Gedächtnisdefizit verhindert den optimalen Erfolg und erfordert eine Unterstützung durch explizite Handlungen und Verbalisierungen. Dies kann die beeinträchtigte implizite Leistungsfähigkeit günstig beeinflussen. Auch die präfrontalen Antizipationen mit ihrer Übertragung auf die assoziativen Großhirnareale sind beim motorischen Verhalten besonders bei der Bradyphrenie des MP gestört. Sie vermindern eine Optimierung der zentralen Assoziationen. Sie reduzieren die motorische Effizienzsteigerung und die Regulierung des zentrifugalen Out- und zentripetalen Inputs, in dem auch die extrapyramidale Modulation verwertet werden kann.

Das systematische Ansprechen motorischen Verhaltens durch ein spezielles physiotherapeutisches Programm kann sich auf die Symptomatologie des MP mit beeinträchtigten motorischen Bewegungsausführungen trotz Tremor, Rigor, intensiver unregelmäßiger Fluktuationen und motorischer Dysfunktionen günstig auswirken. Dies ermöglicht dem Patienten Bewegungsabläufe auszuführen, die ohne Schulung durch ein gezieltes Programm nicht möglich wären. Die extrapyramidale Symptomatik kann (besonders bei ausgeprägten impliziten motorischen Bewegungsstörungen) z.T. durch explizite Lern- und Gedächtnisfunktionen kompensiert werden. Die Bewegungsstörung nimmt bei klarer mentaler Bewegungszielsetzung deutlich ab, verstärkt sich jedoch nach Erreichen des angesteuerten Ziels, da in dieser Phase die explizite Korrektur des motorischen Verhaltens weniger wirksam wird.

Gezielte Schulung der präfrontalen Assoziationen und eine konsekutive Steigerung der zentral-motorischen Verhaltensassoziationen können eine Besserung der cerebralen Automatisierungseffekte bewirken, die auch bei langbestehender MP-Erkrankung Einfluss auf die extrapyramidalen motorischen Störungen haben und die striatale Dysfunktion symptomatisch günstig beeinflussen. Parallel kann bei erfolgreicher medikamentöser Behandlung ein explizit deklarativer Lernprozess kombiniert mit einem physiotherapeutisch spezifischen Motorikprogramm den Aktionsradius des Patienten auch für die Alltagsfähigkeit deutlich steigern. Beim motorischen Lernen von MP-Patienten muss jede motorische In- und Outputstufe und ihre zentrale Repräsentation isoliert abgeprüft werden und in dieser Phase korrigiert werden, um eine Fehlersummation in der abschließenden Phase so klein wie möglich zu halten. Eine spezielle didaktische Lernmethode mit zahlreichen Kontrollen ist deshalb erforderlich. Sie versagt jedoch, wenn bei der Progredienz des MP die mentale Funktion nachlässt, da sich eine cerebrale Demenz entwickelt hat.

Implizite Lern- und Gedächtnisbeeinträchtigung, präfrontale Antizipation im Assoziationskortex und seine Weiterleitung zu zentralen Assoziationsarealen sollten zukünftig durch klinische und experimentelle Untersuchungen speziell in ihrer Wertigkeit für die motorische Parkinsonsymptomatik weiter charakterisiert werden. Diese Studien müssten mit verschiedenen Behandlungsmethoden vergli-

chen werden, und eine spezielle Physiotherapie für MP-Patienten systematisch aufgebaut werden. Neben der rein auf die Motorik gezielten Physiotherapie sollten in den bis jetzt vorliegenden Programmen für diese Patienten auch die motorischen und kognitiven Verhaltensstörungen und ihr impliziter Lern- und Gedächtnisdefekt berücksichtigt werden. Die interdisziplinäre Therapie auch unter Einbezug von Physio-, Ergotherapeuten, Logopäden, Neuropsychologen und Sportwissenschaftlern bedeutet eine wesentliche Ergänzung zur konventionellen Therapie dieser Patienten und ist spezifischer auf den komplexen Pathomechanismus und die Symptomatologie des extrapyramidalen Syndroms abgestimmt.

Literatur

1. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia to cortex. *Annu Rev Neurosci* 9 (1986) 357-381.
2. Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Marsden CD: Simple and complex movements off and on treatment in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50(3) (1987) 296-303.
3. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD: Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* 196 (2000) 527-542.
4. Brooks DJ: PET studies on basal ganglia and cortical function in Parkinson's disease. In: Olanow CW, Obeso JA, editors. *Beyond the decade of the brain. Volume 2. Dopamine agonists in early Parkinson's disease*. Kent, UK: Wells Medical Limited. 1997, 79-101.
5. Brooks DJ: Imaging basal ganglia function. *J Anat* 196 (2000) 543-554.
6. Burn DJ, Mark MH, Playford ED, Maraganore DM, Zimmerman TR Jr, Duviviosin RC, Harding AE, Marsden CD, Brooks DJ: Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 42 (1992) 1894-1900.
7. Charlton CG, Crowell B: Effects of dopamine metabolites on locomotor activities and on the binding of dopamine: relevance to the side effects of L-dopa. *Life Sci* 66 (2000) 2159-2171.
8. Claus R, Russwurm S, Meisner M, Kinscherf R, Deigner HP: Modulation of the ceramide level, a novel therapeutic concept? *Curr Drug Targets* 1 (2000) 185-205.
9. Crossman AR: Functional anatomy of movement disorders. *J Anat* 196 (2000) 519-525.
10. Deigner H-P, Haberkorn U, Kinscherf R: Apoptosis modulators in the therapy of neurodegenerative diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 9 (2000) 747-764.
11. Deigner H-P, Kinscherf R: Modulating apoptosis: current applications and prospects for future drug development. *Curr Med Chem* 6 (1999) 399-414.
12. Delank HW: *Neurologie*, 6. Auflage. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1991.
13. Deniau JM, Chevalier G: Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res* 334 (1985) 227-233.
14. Gerfen CR: Dopamine function in the striatum: Implications for dopamine receptor agonist treatment of Parkinson's disease. In: Olanow CW, Obeso JA, editors. *Beyond the decade of the brain. Volume 2. Dopamine agonists in early Parkinson's disease*. Kent, UK: Wells Medical Limited, 1997, 55-79.
15. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ Jr, Sibley DR: D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striato-nigral and striatopallidal neurons. *Science* 250 (1990) 1429-1432.
16. Gerfen CR, Keefe KA, Gauda EB: D1 and D2 dopamine receptor function in the striatum: coactivation of D1 and D2 dopamine receptors on separate populations of neurons results in potentiated immediate early gene response in D1 containing neurons. *J Neurosci* 15 (1995) 8167-8176.
17. Gerfen CR, McGinty JF, Young WS: Dopamine differentially regulated dynorphin, substance P, and enkephalin expression in striatal neurons: in situ hybridization histochemical analysis. *J Neurosci* 11 (1991) 1016-1031.
18. Goldenberg J, Ferraz MB, Fonseca AS, Hilario MO, Bastos W, Sachetti S: Sydenham chorea: clinical and laboratory findings. Analysis of 187 cases. *Rev Paul Med* 110 (1992) 152-157.

19. Gomez-Mancilla B, Bédard PJ: Effect of D1 and D2 agonists and antagonists on dyskinesia produced by L-Dopa in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 259 (1991) 409-413.
20. Grace AA: Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsiveness: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41 (1991) 1-24.
21. Jenner P, Olanow CW: Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 47 (1996) S161-170.
22. Johnson WG: Late-onset neurodegenerative diseases - the role of protein insolubility. *J Anat* 196 (2000) 609-616.
23. Kita H, Kitai ST: Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons in rat neostriatum: their morphological types and populations. *Brain Res* 447 (1988) 346-352.
24. Kitya H, Chang HT, Kitai ST: Pallidal inputs to subthalamus: intracellular analysis. *Brain Res* 264 (1983) 255-265.
25. Kretschmer BD: Functional aspects of the ventral pallidum. *Amino Acids* 19 (2000) 201-210.
26. Lahinen A, Ruottinen H, Rinne J-O, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Koskenvuo M, Marttila R, Rinne UK: Risk for Parkinson's disease: twin studies for the detection of asymptomatic subjects using [18F]6-fluorodopa PET. *J Neurol* 247 (2000) Suppl 2II 110-113.
27. Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P, Perani D, Brooks DJ, Sager H, Jones T, Marden CD, Frackowiak RS: The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 47 (1990) 1290-1298.
28. Levy R, Hazrati LN, Herrero MT, Vila M, Hassani OK, Mouroux M, Ruberg M, Asensi H, Agid Y, Feger J, Obeso JA, Parent A, Hirsch EC: Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. *Neuroscience* 76 (1997) 335-343.
29. Li SJ, Jiang HK, Stachowiak MS, Hudson PM, Owyand V, Nanry K, Tilson HA, Hong JS: Influence of nigrostriatal dopaminergic tone on the biosynthesis of dynorphin and enkephalin in rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res* 8 (1990) 219-225.
30. Luquin MR, Guillen J, Martinez-Vila E, Laguna J, Martinez-Lage JM: Functional interaction between dopamine D1 and D2 receptors in PDTP monkeys. *Eur J Pharmacol* 253 (1994) 215-224.
31. Michel PP, Hefti F: Toxicity of 6-hydroxydopamine and dopamine for dopaminergic neurons in culture. *J Neurosci Res* 26 (1990) 428-435.
32. Middleton FA, Strick PL: Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 42 (2000) 183-200.
33. Middleton FA, Strick PL: Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 31 (2000) 236-250.
34. Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG: Vom Neuron zum Gehirn. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1995.
35. Obeso JA, Linazasaro G, Gorospe A, Rodriguez MC, Lear G: Complication associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. In: Olanow CW, Obeso JA, editors. *Beyond the decade of the brain. Volume 2. Dopamine agonists in early Parkinson's disease.* Kent, UK: Wells Medical Limited, 1997, 11-37.
36. Offen D, Ziv I, Barzilai A, Gorodin S, Glater E, Hochman A, Melamed E: Dopamine-melanin induces apoptosis in PC12 cells; possible implications for the etiology of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 31 (1997) 207-216.
37. Ogawa N: Neuroprotection with dopamine agonists. In: Olanow CW, Obeso JA, editors. *Beyond the decade of the brain. Volume 2. Dopamine agonists in early Parkinson's disease.* Kent, UK: Wells Medical Limited, 1997, 195-201.
38. Olanow CW: Rationale for dopamine agonists in early Parkinson's disease therapy. In: Olanow CW, Obeso JA, editors. *Beyond the decade of the brain. Volume 2. Dopamine agonists in early Parkinson's disease.* Kent, UK: Wells Medical Limited, 1997, 37-55.
39. Olanow CW, Obeso JA: *Beyond the decade of the brain. Volume 2: Dopamine agonists in early Parkinson's disease.* Kent: Wells Medical Limited, 1997.
40. Olanow CW, Tatton WG: Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 22 (1999) 123-144.
41. Ravenscroft P, Brotchie J: NMDA receptors in the basal ganglia. *J Anat* 196 (2000) 577-585.
42. Rouse ST, Marino MJ, Bradley SR, Awad H, Wittmann M, Conn PJ: Distribution and roles of metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit: implications for treatment of Parkinson's Disease and related disorders. *Pharmacology Therapeutics* 88 (2000) 427-435.
43. Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*, 28. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1990.
44. Selemon LD, Goldman-Rakic PS: Longitudinal topography and interdigitation of cortico-striatal projections in the Rhesus monkey. *J Neurosci* 5 (1982) 776.
45. Smeets WJ, Marin O, Gonzalez A: Evolution of the basal ganglia: new perspectives through a comparative approach. *J Anat* 196 (2000) 501-517.
46. Smith Y, Charara A, Hanson JE, Paquet M, Levey A-J: GABA(B) and group I metabotropic glutamate receptors in the striatopallidal complex in primates. *J Anat* 196 (2000) 555-576.
47. Steiner H, Gerfen CR: Role of dynorphin and enkephalin in the regulation of striatal output pathways and behavior. *Exp Brain Res* 123 (1998) 60-76.
48. Stryer L: *Biochemistry*. Heidelberg: Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, 1990, 1062-1063.
49. Wenning GK, Odin P, Morrish P, Rhencrona S, Widner H, Brundi P, Rothwell JC, Brown R, Gustavii B, Hagell P, Jahnhshahi M, Sawle G, Bjorklund A, Brooks DJ, Marsden CD, Quinn NP, Lindvall O: Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 42 (1997) 95-107.
50. Yoshikawa T, Minamiyama Y, Naito Y, Kondo M: Antioxidant properties of bromocriptine, a dopamine agonist. *J Neurochem* 62 (1994) 1034-1038.
51. Ziv I, Offen D, Barzilai A, Haviv R, Stein R, Zilkha-Falb R, Shirvan A, Melamed E: Modulation of control mechanisms of dopamine-induced apoptosis - a future approach to the treatment of Parkinson's disease? *J Neural Transm. (Suppl.)* (1997) 49195-49202.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Heiko K. Strüder
Fachgebiet Sport, Philosophische Fakultät
Technische Universität Chemnitz
03107 Chemnitz