

**Das dopaminerge System im Gehirn des Menschen:
molekulare Grundlagen, Anatomie, Physiologie und Pathologie**

Abschlussarbeit im Postgradualstudium Toxikologie und
Umweltschutz der Universität Leipzig

vorgelegt von

Jan Rillich

Grundstudienrichtung: Biologie

Leipzig

04.12.2019

1. Einführung	4
1.1 Botenstoffe im Gehirn	4
1.2 Neuromodulatoren	5
1.3 Dopamin	5
1.4 Motivation	6
1.5 Belohnung	7
1.6 Belohnungsvorhersagefehler	7
1.7 Verlangen und Mögen	9
1.8 Dopaminfreisetzung	10
1.9 Dopaminrezeptoren	11
1.10 Dopaminerge Zellgruppen im Gehirn	12
<i>kurzer Steckbrief zu den dopaminergen Zellgruppen</i>	<i>13</i>
<i>Dopamin im peripheren Nervensystem</i>	<i>16</i>
1.11 Die verzögerte Reifung	16
1.12 Entscheidungsfindung in der Basalganglienschleife (motorische Ebene)	17
2. Der nigrostriatale Pfad	18
2.1 Substantia nigra Pars compacta	19
2.2 Die Basalganglien	20
<i>Disinhibition</i>	<i>22</i>
2.3 Das dorsale Striatum	23
<i>Medium Spiny Neuron (MSN) und die synaptische Triade</i>	<i>24</i>
2.4 Die Rolle von Dopamin	25
<i>Rezeptorantworten in den MSNs</i>	<i>27</i>
<i>Die Aktivierung von D1-Rezeptoren fördert die neuronale Aktivität</i>	<i>28</i>
<i>Die Aktivierung von D2-Rezeptoren senkt die neuronale Aktivität</i>	<i>28</i>
<i>Das Basalganglienmodell und die komplexe Wirklichkeit</i>	<i>28</i>
<i>Klinische Symptome</i>	<i>29</i>
2.5 Parkinson's Krankheit	30
<i>Diagnose und Symptome</i>	<i>31</i>
<i>Fortgeschrittenes und spätes Stadium</i>	<i>32</i>
<i>Medikamentöse Behandlung</i>	<i>32</i>
<i>Risikofaktoren, genetische Komponenten und Umwelteinflüsse</i>	<i>33</i>
<i>Warum sterben dopaminerge Zellen schneller?</i>	<i>34</i>
<i>Parkinson und MSNs</i>	<i>36</i>
3. Die mesocorticolimbischen Projektionsbahnen	37
3.1 Entscheidungsfindung in der Basalganglienschleife (Verhaltensebene)	37
3.2 Das ventrale Tegmentum	38
3.3 Der Nucleus accumbens	39

<i>Eingänge</i>	40
<i>Medium Spiny Neurons (MSNs)</i>	40
<i>Kern- und Schalenregion im Nucleus accumbens</i>	41
3.4 Signalwege in den Basalganglien	42
<i>CA3-VTA Schleife</i>	44
<i>Accumbens-VTA Schleife</i>	44
<i>Der Einfluss des mesolimbischen Systems auf die Schlaf-Wach-Phase</i>	44
3.5 Gedächtnisbildung	45
3.6 Semantische und episodische Gedächtnisbildung	45
3.7 Der Hippocampus	46
<i>Langzeitpotenzierung und Gedächtniskonsolidierung</i>	48
<i>Der Neuigkeiten-Detektor</i>	48
<i>Die hippocampale-VTA Schleife</i>	49
3.8 Die Amygdala	49
<i>Dopamineffekte in der Amygdala</i>	51
<i>Angst</i>	51
3.9 Suchtverhalten	52
<i>Drogenabhängigkeit</i>	52
<i>Sucht</i>	52
<i>Neuroadaptation, pharmakodynamische Toleranzbildung</i>	55
<i>Regulation der Genexpression bei Drogensucht</i>	56
<i>Pharmakokinetische Toleranzentwicklung</i>	57
3.10 Drogen und ihre Wirkung	57
3.11 Kokain	58
3.12 Amphetamine	59
3.13 Opiate	60
<i>Das Endorphinsystem</i>	62
3.14 Alkohol	62
4. Der mesocorticale Projektionspfad	64
4.1 Der präfrontale Cortex	64
<i>Anatomische und funktionelle Unterteilung</i>	66
<i>Dopamin und Noradrenalin unter Stressbedingungen</i>	67
<i>Die Robustheit von Arbeitsgedächtnisrepräsentationen</i>	69
4.2 Schizophrenie	70
<i>Wege zur Entkopplung von der Realität</i>	71
4.3 Antipsychotika	72
4.4 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	73
5. Tuberoinfundibuläre Projektionsbahn	74

6. VERTIEFENDE TEXTE	77
6.1 Die Synapse	77
<i>Elektrische Synapse</i>	78
<i>Die chemische Synapse</i>	78
<i>Aufbau und Funktion (allgemein)</i>	78
<i>Transmitterfreisetzung an der Präsynapse</i>	79
<i>Synaptic Clearance</i>	79
<i>Exzitatorisches postsynaptisches Potential</i>	79
<i>Inhibitorisches postsynaptisches Potential</i>	80
6.2 Neuroplastizität	80
<i>Langzeitpotenzierung</i>	80
<i>Strukturelle Plastizität</i>	82
6.3 Gedächtnis	84
<i>Neuroanatomische Korrelate für das Arbeitsgedächtnis</i>	85
<i>Langzeitgedächtnis</i>	86
<i>Modalitätsspezifische und amodale Repräsentation</i>	86
7. VERTIEFENDE TEXTE ZU DOPAMIN	87
7.1 Dopaminsynthese	87
7.2 Dopaminabbau	88
7.3 D1-Rezeptor-Familie	89
7.4 D2-Rezeptor-Familie	90
<i>Signalkaskade via Adenylatcyclase</i>	91
<i>Regulation der Genexpression</i>	92
<i>Signalkaskade via Phospholipase C</i>	92
<i>Weitere Signalkaskaden</i>	93
7.5 Effekte von Dopamin im PFC	94
8. STECKBRIEFE VON KERNGEBIETEN	96
8.1 Das Mittelhirn	96
8.2 Substantia nigra Pars reticulata	97
8.3 Die laterale Habenula	97
8.4 Der rostromediale tegmentale Nucleus	98
8.5 Die Hippocampus-Formation	98
8.6 Die Raphekerne	99
8.7 Bed Nucleus und Stria terminalis	100
9. Literatur	101
Selbständigkeitserklärung	115

1. Einführung

Diese Arbeit ist Teil des *Toxnetz*-Projekts des Fachbereichs Toxikologie an der Universität Leipzig. Für diesen 3D-Explorer, der in seiner finalen Form den ganzen Menschen abbilden wird, sollen toxikologische und verwandte wissenschaftliche Themen so aufgearbeitet werden, dass sie als Lernhilfe und Wissensspeicher von den Studierenden der Toxikologie verwendet werden können. Die vorliegende Arbeit behandelt Themen rund um den Botenstoff Dopamin. Es wurden dafür Texte und Essays zu Funktionen, Mechanismen und Krankheitsbildern mit Steckbriefen zu Hirnarealen und ausführlichen Erläuterungen zu den vier dopaminergen Projektionsbahnen zusammengestellt. Ich habe versucht, diese Themen ohne viel *Fachjargon* leicht verständlich zu präsentieren, um Toxikologen aus sehr unterschiedlichen und sich nicht überlappenden Fachbereichen ein basales Wissen zu vermitteln. Als Abschlussarbeit müssen die Texte jedoch auch wissenschaftlichen Ansprüchen und Prüfungskriterien genügen und den derzeitigen Stand der Forschung abbilden. Diese Arbeit versucht den Spagat aus diesen gegensätzlichen Ansprüchen und Wünschen, in dem aufeinanderfolgende Texte zu bestimmten Schwerpunkten in ihrer Komplexität zunehmen und diese Texte später virtuell als höhere Wissensniveaus über Extraklicks und Verlinkungen vom Anwender selbst gewählt werden können. Die vorliegende Form einer Monografie ist also nicht der wahre Weg der Präsentation. Viele erklärende und vertiefende Texte finden sich erst am Ende der Arbeit.

1.1 Botenstoffe im Gehirn

Anfang der 1970er Jahre war klar, dass in den Nervensystemen aller Tiere eine Vielzahl von sehr heterogenen Botenstoffen freigesetzt wird [1]. Die Liste dieser Transmitter enthält heute neben Aminosäuren und biogenen Aminen (u.a. Glutamat, GABA, Dopamin, Norepinephrin, Serotonin, Glycin) auch Neuropeptide (u.a. Endorphine, Enkephaline, Substanz P), Endocannabinoide und Gase (u.a. Stickstoffmonoxid). Obwohl die Vielfalt dieser Signalmoleküle die Neurobiologen der damaligen Zeit sicherlich faszinierte, wurde ihre Wirkung auf neuronale Schaltkreise und letztlich auf das Verhalten lange unterschätzt. Die frühen Elektrophysiologen waren in ihrem Verständnis eher Elektroingenieure, die in Nullen und Einsen dachten und versuchten, aus identifizierten Nervenzellen ein biologisches Äquivalent eines elektronischen Schaltplans zu konstruieren. Heute wissen wir, dass Struktur und Funktion aller Nervensysteme durch einige dieser Substanzen, wie z.B. Dopamin, stark verändert werden können (Neuromodulation und -plastizität) und unsere Gehirne nicht aus fest verdrahteten (*hard-wired*) Reflexbögen bestehen. Neuromodulatoren können die Erregbarkeit/ Aktivität einzelner Neurone wie auch ganzer Hirnareale beeinflussen, indem sie deren zelluläre Eigenschaften und die Stärke ihrer synaptischen Verbindung verändern (Link: Neuroplastizität, strukturelle Plastizität).

1.2 Neuromodulatoren

Neuromodulatoren wie Dopamin, Noradrenalin und Serotonin verändern die Art und Weise, wie Nervenzellen miteinander kommunizieren. In der Summe vieler kleiner Änderungen können sie die Dynamik und Aktivitätsmuster anatomisch klar definierter Netzwerke ohne großen Aufwand konfigurieren [2]. Eve Marder, die in ihrer gesamten wissenschaftlichen Laufbahn den Einfluss von Neuromodulatoren auf kleine Netzwerke untersuchte, vermutet, dass die Signalübertragung einer jeden Synapse unter dem Einfluss von Neuromodulatoren steht [2]. Eine durch Neuromodulatoren veränderte Menge des ausgeschütteten Neurotransmitters (pro Aktionspotential) und eine veränderte Rezeptordichte auf der Postsynapse können Prozesse wie Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) unterstützen oder ihnen entgegenwirken [3] und langfristig die Größe der synaptischen Kontaktfläche verändert und entscheidend sein, ob eine Synapse abgebaut oder neugebildet wird. Donald O. Hebb [4] beschreibt in seiner Lernregel wie die neuronale Aktivität zweier Neurone ihre Verbindung beeinflusst (*what fires together, wires together*). Der Satz wurde später erweitert [5]: „*Neurons that fire together wire together, as long as they get a burst of dopamine.*“, womit eine wichtige Rolle von Dopamin treffend umschrieben wurde. interne Links: Synapse, elektrische und chemische Synapse, Langzeitpotenzierung, Neuroplastizität

1.3 Dopamin

Dopamin ist einer der bedeutendsten Neuromodulatoren in unserem Gehirn, der im Zusammenspiel mit dem eher erregend wirkenden Noradrenalin und dem eher dämpfend wirkenden Serotonin (Abb. 1) die treibende Kraft für Bewegungen, Koordination, Orientierung, Lernen, Konzentration und Motivation ist [6].

Das menschliche Gehirn enthält je nach Alter zwischen 400.000 bis 600.000 dopaminerge Neuronen - etwa 590.000 bei Vierzigjährigen und etwa 350.000 bei Sechzigjährigen [7, 8]. Dies ist bei etwa 100 Milliarden Neuronen im menschlichen Gehirn eine sehr geringe Zahl. Da es sich aber bei der überwiegenden Zahl der dopaminergen Neurone um Projektionsneurone handelt, die mit ihren langen und weit verzweigten Fortsätzen über Hunderttausend Synapsen ausbilden und dadurch zeitgleich ganze Zellgruppen in vielen unterschiedlichen Hirnregionen beeinflussen können [9, 10], ist ihre Wirkung auf neuronale Prozesse und unser Verhalten immens.

Dopamin ist das globale Signal für Belohnungen und steuert über diesen Kontext unser Verhalten. Es ist essentiell für motivationale Prozesse, zielgerichtetes Lernen, Verlangen (und süchtig machende Substanzen) und willkürliche motorische Bewegungskontrolle. Eine optimale Menge an Dopamin im präfrontalen Cortex ist essentiell für ein funktionierendes Arbeitsgedächtnis und als Neurohormon steuert es die Freisetzung des Hormons Prolaktin aus der Hypophyse.

Pharmaka, die dopaminerge Aktivität und deren Wirkung verändern, werden im täglichen klinischen Alltag eingesetzt, um neurologische Störungen zu behandeln. Unser heutiges

Verständnis von der Rolle Dopamins im Gehirn ist eng mit der therapeutischen Wirkung dieser Substanzen verbunden. Dopaminerge Drogen können die Symptome und Krankheitsbilder bei Schizophrenie [11], Parkinson Krankheit [12, 13], Huntington-Krankheit [14], Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [15], Tourette und Suchterkrankungen [16] lindern. Eine Vielzahl von Studien deuten darauf hin, dass sowohl ein Dopaminmangel als auch ein Überschuss Konsequenzen auf unseren Körper haben [11]. Extreme Schädigungen der Bahnen oder das Absterben ganzer Zellpopulationen, wie bei der Parkinson-Krankheit, führen zu einem massiven Verlust der motorischen Kontrolle und Koordination [12, 13]. interne Links: Synthese, Abbau, synaptische Freisetzung, Wiederaufnahmemechanismen

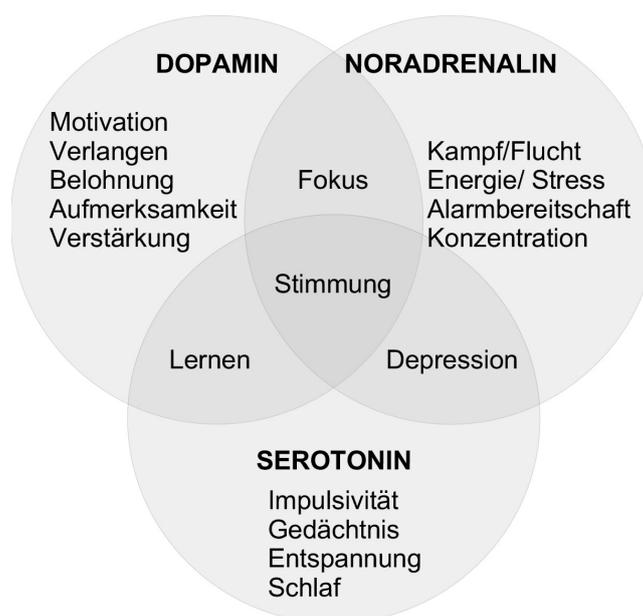


Abb. 1: Die Rolle von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin im Verhalten

1.4 Motivation

Im Gehirn wird oft von einem Moment zum Nächsten entschieden, welche Aufgaben oder Aktionen anzugehen sind. Viele unserer Verhaltensweisen laufen nicht selbständig ab, sondern es bedarf des Überwindens innerer Handlungsschwellen [17]. Die Motivation bestimmt, ob und mit wie viel Energie ein Verhalten betrieben wird. Motivation führt zu einem zielgerichteten Verhalten und wird oft als ein Antriebszustand definiert, in dem wir mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit bereit sind, eine spezifische Verhaltensweise durchzuführen. Ob wir eine Aktion durchführen, ist zu einem großen Teil von unserer emotionalen Bewertung abhängig. Motivation entsteht durch positive und belohnende Erfahrungen. Dieser Kontext wird von den mesolimbischen und mesocorticalen dopaminergen Projektionsbahnen geliefert. Dopamin wird allgemein mit dem Gefühl des Verlangens verknüpft. Der basale Dopaminspiegel in vielen Zielgebieten korreliert stark mit motivationaler Aktivität [18] und gilt als ein Handlungsmotivator. Pharmaka, die eine lange hohe

Dopaminfreisetzung bewirken (z. B. Amphetamine), verbessern die psychomotorische Aktivierung. Dopamin-Rezeptorblocker wirken hingegen eher dämpfend auf die Motivation.

1.5 Belohnung

Die Belohnung ist ein fundamentales entwicklungsgeschichtlich sehr altes Prinzip von Verhaltenssteuerung. Belohnungen fördern die Entscheidungsfindung [5]. Das mesolimbische, mesocorticale und nigrostriatale System und speziell die dopaminergen Neurone des Mittelhirns geben geplanten Aktionen einen Kontext über die zu erwartende Belohnung. Dieses System ist von zentraler Bedeutung für die menschliche Willensbildung und entscheidend für das Suchtverhalten von Drogenkonsumenten. Nahezu alle Missbrauchsdrogen aktivieren direkt oder indirekt den dopaminergen Signalweg im Nucleus accumbens und präfrontalen Cortex.

Eine Belohnung wird nicht allein durch ihre physikalischen Eigenschaften definiert und es gibt auch keinen spezifischen Sensor, der motivationale Eigenschaften von Belohnungen erfassen kann. Belohnungen werden über das Verhalten definiert, das sie auslösen. Belohnungen besitzen eine Aufmerksamkeits- und Wertkomponente, die sie zu einem attraktiven Ziel machen und Annäherungs- und/oder Konsumverhalten auslösen (Abb. 2). Jeder Reiz, der ein Individuum dazu veranlasst, für mehr zurück zu kommen, ist per Definition eine Belohnung. Eine belohnende Wirkung kann durch so unterschiedliche Erfahrungen wie den Genuss von Süßigkeiten, elterliche Zuneigung und einen Marathon erzeugt werden. Auch eine Schmerzlinderung wirkt belohnend und Lokalanästhetika erhöhen die Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens [5].

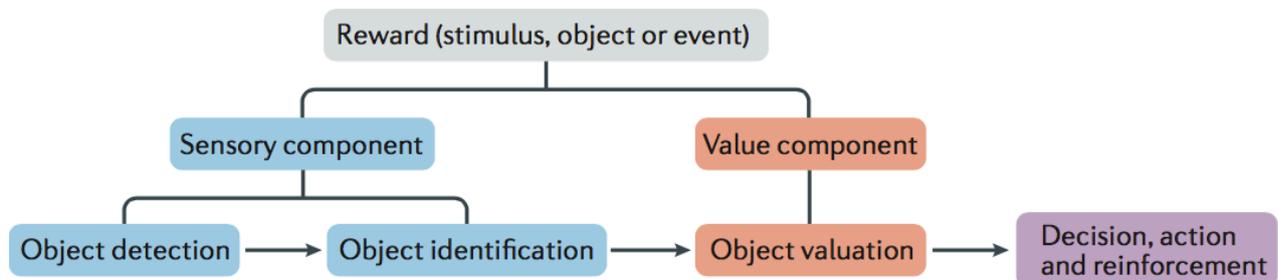


Abb. 2: Belohnungskomponenten [Abbildung entnommen aus 19]

1.6 Belohnungsvorhersagefehler

Der subjektive Wert einer Belohnung spiegelt sich in der Aktivität von dopaminergen Nervenzellen wieder. Die meisten dopaminergen Neuronen werden durch unerwartete primäre Belohnungen wie Nahrung und Wasser kurz und stark aktiviert [20]. Auch auf neue Reize und in einer neuen Umgebung erhöht sich die Ausschüttung von Dopamin [novelty detector 21, 22]. Der Nucleus accumbens und der präfrontale Cortex als dopaminerge Zielgebiete fördern Verhaltensweisen, die durch natürliche Belohnungen und andere starke Anreize hervorgerufen werden.

Durch Erfahrung und Lernen verändert sich die Antwort auf Belohnungen. Es findet eine Trennung zwischen tatsächlicher Belohnung und Belohnungserwartung statt. Die Aktivität der dopaminergen Neurone steigt nicht mehr an, wenn ein belohnendes Ereignis eintritt, sondern, wenn eine Belohnung erwartet wird oder man sich an eine Belohnungssituation erinnert. Das bedeutet aber auch, dass der subjektive Wert einer Belohnung nicht konstant ist, sondern sich der Erwartung anpasst (Abb. 3). Eine unerwartete Belohnung empfindet man vielleicht als Glück. Wenn man jedoch etwas Großes erwartet, dann kann dieselbe Belohnung eine Enttäuschung sein.

Die Antworten der dopaminergen Neurone im Mittelhirn (ventrales tegmentales Areal, VTA; Substantia nigra Pars compacta, SNc) auf Belohnungen ähneln einem Belohnungsvorhersagefehler, der die Differenz zwischen der empfangenen Belohnung und der erwarteten Belohnung angibt [23]:

- positiver Vorhersagefehler: Wenn eine Belohnung größer ist als vorhergesagt, weisen dopaminerge Neurone eine hohe Aktivität als Antwort auf.
- negativer Vorhersagefehler: Wenn eine Belohnung kleiner als vorhergesagt ist oder zum angegebenen Zeitpunkt nicht auftritt, werden dopaminerge Neurone gehemmt. Die *laterale Habenula* (und der *rostromedialen tegmentalen Kern*), der anteriore cinguläre Cortex und die Insula scheinen hierbei die Hauptkomponenten des hemmenden Schaltkreises zu sein.
- Nullvorhersagefehler: Wenn eine Belohnung vollständig vorhersehbar ist, zeigen Dopamin-Neuronen keine oder nur eine kleine Antwort.

Das gleiche Prinzip gilt für neue Hinweise, die Informationen über zukünftige Belohnungen liefern. Wenn es Hinweise auf eine die Erwartung übertreffende Belohnung gibt, sind die dopaminergen Neurone hoch aktiv, während durch neue Informationen, die auf eine verringerte Belohnung hindeuten, die Aktivität gesenkt wird. Hinweise über sofortige, größere und wahrscheinlichere Belohnungen werden ebenfalls in den dopaminergen Belohnungsvorhersagen in einer relativ höheren Aktivität kodiert. Die Antwort einiger Neurone im VTA und SNc legen nahe, dass der erwartete Wert einer Belohnungen auch mit dem Risiko, der Verzögerung und der erforderlichen Anstrengung verrechnet wird [24]. VTA und SNc codieren in ihrer Aktivität möglicherweise den Wert der auf dem Spiel stehenden Belohnung abzüglich des Aufwands, der investiert werden soll, um die gewünschte Belohnung zu erhalten [24]. Diese antizipierte Kosten-Nutzen-Rechnung beeinflusst daraufhin die Auswahl der „lohnenderen“ Aktion.

Dopaminerge Freisetzung ist entscheidend für die Schaffung eines Motivationszustandes, um nach Belohnungen zu streben, um Erinnerungen an die Belohnungsassoziationen zu etablieren und um motivierenden Handlungen mit "gewollt" zu assoziieren [25].

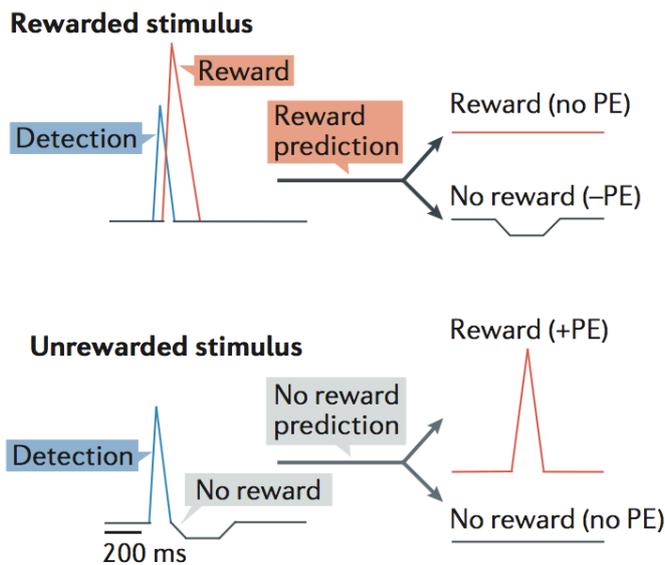


Abb. 3: Schematische Darstellung, wie sich Vorhersagefehler (prediction error, PE) in der Aktivität von dopaminergen Signale widerspiegeln. Nachdem ein belohnungsvorhersagender Stimulus eine Erkennungsreaktion (detection) erzeugt, löst eine Belohnungsabgabe, die keinen Vorhersagefehler (kein PE) induziert, auch keine Dopaminaktivität aus. Ohne Belohnungsgabe wird ein negativer Vorhersagefehler (-PE) induziert, der zu einer Abnahme der Dopaminaktivität führt. Ein nicht belohnter Stimulus erzeugt zuerst eine Erkennungsreaktion, die sich dann zu einer

Dopamin-Depression entwickelt. Eine überraschende Belohnung führt zu einem positiven Vorhersagefehler (+ PE) und eine Dopamin-Aktivierung. Bleibt die Belohnung wieder aus, erfüllt sich die Vorhersage und erzeugt keine Dopamin-Antwort [Abbildung entnommen aus 19].

1.7 Verlangen und Mögen

Das Gefühl des Verlangens ist die Emotion, die uns zum Handeln motiviert und Verhalten aktiv auf bekannte Belohnungen lenkt. In der Suchtforschung [5, 26] unterscheidet man bei der Wirkung von Belohnungen zwischen Mögen (*Liking* - zum Vergnügen) und Wollen (*Wanting* - Verlangen). Das Wollen ist keine inhärente Eigenschaft. Der Lernprozess, der einem lohnenden Reiz das Attribut „Verlangen“ oder „Wollen“ verleiht, wird *Incentive Saliency* (*motivierende Anreiz*) genannt. *Incentive Saliency* verwandelt die bloße Sinneserfahrung eines Reizes in etwas Auffälliges, das Aufmerksamkeit erregt und appetitives Verhalten auslöst. Das Mögen ist die eher passive Erfahrung des Vergnügens, welches sich unmittelbar aus dem Erwerb oder Verzehr einer empfangenen oder erwarteten Belohnung ergibt.

Wollen und Mögen wird in unterschiedlichen neuronalen Prozessen verarbeitet. Körpereigene Opiate (Endorphine, Enkephaline), Serotonin und Oxytocin vermitteln ein Hochgefühl und Lust und haben schmerz- und stressmindernde Funktionen. Das Bindungshormon Oxytocin festigt nicht nur die Beziehung zwischen Mutter und Kind, sondern wird auch beim Geschlechtsverkehr ausgeschüttet, um Paare aneinander zu binden. Positive Emotionen werden auch über das mesolimbische System vermittelt. Dopamin vermittelt eher das Wollen und weniger den Lustgewinn [27, 28]. Tiere, denen experimentell die mesolimbische Bahnen durchtrennt wurde, zeigen kein Verlangen mehr nach Futter, aber wenn man es ihnen aber auf die Zunge legt, kann man sehen, dass sie es nach wie vor mögen. Ihnen fehlte die innere Motivation, nach Futter zu suchen.

Negative Gefühle werden auch durch spezifische Botenstoffe vermittelt. Substanz-P(ain) vermittelt Schmerzsignale und erhöht den allgemeinen Erregungszustand. Das Corticotropin-releasing Hormon löst über die Produktion von ACTH und Cortisol Stressgefühle aus und Noradrenalin erhöht die Aufmerksamkeit bei Stress. Cholezystokinin kann Panikattacken auslösen.

1.8 Dopaminfreisetzung

tonische Freisetzung

Dopaminerge Neurone besitzen zumeist Schrittmachereigenschaften und generieren permanent Aktionspotentiale in niedrigen Frequenz von 1-8 Hz. Jedes diese Aktionspotentiale führt zu einer Dopaminfreisetzung an der Synapse [tonische Hintergrund-Aktivitäten 29, 30]. In den nachgelagerten neuronalen Strukturen wie im Nucleus accumbens wird so ein konstantes Dopaminlevel im nanomolaren Bereich (4-10nM) erzeugt, das hinreichend ist um hoch-affine D2-Rezeptoren zu aktivieren, aber zu gering, um weniger affine D1-Rezeptoren zu stimulieren. Diese Aktivierung erscheint unerlässlich, um normale Funktionen in neuronalen Schaltkreisen durchzuführen [29, 30]. Im präfrontalen Cortex sind diese tonischen Level essentiell für das Arbeitsgedächtnis (Abb. 4). Experimente mit schwachen niederfrequenten Hirnstimulationen deuten zudem an, dass ein basales Dopaminlevel hinreichend ist, um eine Reiz-induzierte Langzeitdepression (LTD) in eine Langzeitpotenzierung (LTP) umzuwandeln [3, 5].

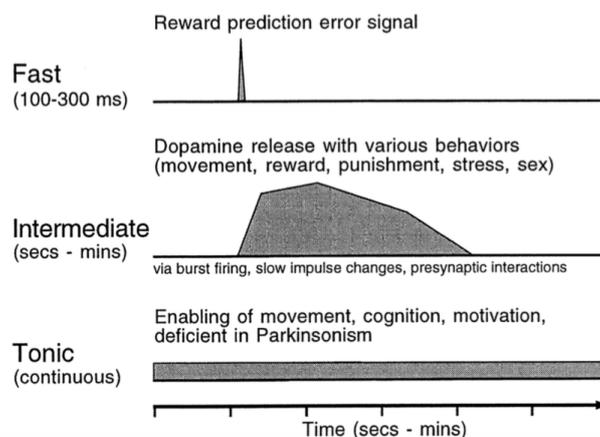


Abb. 4: zeitliche Modi der Dopaminfreisetzung und ihre Funktionen [Abbildung entnommen aus 31]

phasische Freisetzung

Dopaminerge Neurone der SNc und VTA erhalten ihre erregenden Eingänge von einer Vielzahl corticaler und subcorticaler Strukturen und kodieren in ihren schnellen phasischen Antworten in erster Linie belohnungsbezogene Signale [23, 31, 32], aber zum Teil auch überraschende und neuartige Ereignisse (Abb. 4). Bei einer phasischen Antwort auf einen Belohnungsreiz erhöhen sich die Feuerraten kurz (Salve von Aktionspotentialen >15 Hz, Dauer: 100-500 ms) und erzeugen so für einige Sekunden einen sehr hohen Dopaminspiegel in den

Zielgebieten, der hinreichend ist, Signalkaskaden über wenig affine D1-Rezeptoren auszulösen [33]. Die phasische Freisetzung, die zeitlich relevante Informationen kodiert, fördert die Langzeitpotenzierung (LTP) im Striatum, Hippocampus und präfrontalen Cortex. Phasische Dopamin-Antworten sind als Anreiz- und Lehrsignal an der Motivationskontrolle und Lernprozessen beteiligt [3, 34]. Das Dopamin-Signal wird durch die Wiederaufnahmemechanismen in das präsynaptische Neuron oder durch eine Desaminierung durch Monoamin-Oxidasen zeitlich begrenzt. Link: LTP, Abbau, Kokain, Amphetamine

1.9 Dopaminrezeptoren

Neuromodulatoren entfalten ihre Wirkung über metabotrope Rezeptoren, die über Signalkaskaden und *second messenger* (Sekundäre Botenstoffe) langfristig Zelleigenschaften verändern. Die Wirkung von Dopamin auf ein Zielneuron hängt davon ab, welche Rezeptorsubtypen auf der Membran dieses Neurons vorhanden sind und welche Signaltransduktionskaskade (*second messenger Kaskade*) in diesem Neuron ausgelöst wird [35-37]. Dopaminrezeptoren gehören zur Klasse der G-protein gekoppelten Rezeptoren. Sie werden durch sieben hydrophobe Transmembran-überspannende Regionen charakterisiert, die über eine funktionelle intrazelluläre Schleife an G-Proteine gekoppelt sind und so intrazellulär eine Signalkaskade auslösen können.

Dopaminrezeptoren werden in zwei Familien unterteilt, je nachdem ob eine Rezeptor-Aktivierung, die Produktion des *second messenger* cyclisches Adenosin 3'5'-Monophosphat (cAMP) durch die Adenylatcyclase anregt (D1-*like*, D1-Familie) oder inhibiert (D2-*like*, D1-Familie). D1-*like* und D2-*like* Rezeptoren wirken in dieser Signalkaskade antagonistisch und dieser Antagonismus lässt sich auch in einer gewissen Art und Weise in der Modulation der Zielzellen im Striatum wiederfinden.

Medium spiny Neurone (MSN) des direkten striatonigralen Signalwegs exprimieren D1-Rezeptoren und ihre Erregbarkeit wird durch Dopamin gefördert, während Zellen des indirekten striatopallidalen Signalwegs, die D2-Rezeptoren exprimieren, durch Dopamin in ihrer Aktivität gehemmt werden. Im Detail wird die Stärke der synaptischen Übertragung von benachbarten glutamatergen Synapsen moduliert. Um eine volle dopaminerge Wirkung auf Motorik und Motivation zu erreichen und z.B. eine neuronale Bahn für eine spezielle Bewegung oder Aktion selektiv zu fördern, ist es nötig, dass beide Rezeptor-Familien auf unterschiedlichen Neuronen stimuliert werden. D2-modulierte Effekte werden dabei erst sichtbar, wenn auch D1-Rezeptoren aktiviert sind. Zusammen werden erwünschte Bewegungen selektiv gefördert, während unerwünschte Bewegungen unterdrückt werden.

Auch wenn man heute aufgrund von strukturellen Eigenschaften (Peptidsequenzen), pharmakologischen Profilen (Affinität für Dopamin und Pharmaka) und weiteren Signaltransduktionskaskaden (PLC-, ERK1 / 2- und Akt / GSK-3 β -Signalwege) von 5 Rezeptor-

Subtypen ausgeht, ist die Einteilung der Familien in *D1-like* (D1-, D5-Rezeptoren) und *D2-like* (D2-, D3- und D4-Rezeptoren) von Bestand.

Im menschlichen Gehirn sind D1-Rezeptoren die häufigsten Dopamin-Rezeptoren, gefolgt von D2-Rezeptoren. D3-, D4- und D5-Rezeptoren sind in deutlich niedrigeren Konzentrationen vorhanden. Die Verteilung der einzelnen Rezeptor-Subtypen ist innerhalb der vier dopaminergen Hauptbahnen sehr unterschiedlich, was auch zur Komplexität der dopaminergen Signalgebung im Gehirn beiträgt [38]. Interner Link zu detaillierten Beschreibungen und Abbildungen: D1-Rezeptoren, D2-Rezeptoren, Signalkaskade *via* Adenylatcyclase, Regulation der Genexpression, Signalkaskade *via* Phospholipase C

1.10 Dopaminerge Zellgruppen im Gehirn

Dopamin wurde im Jahre 1958 wissenschaftlich nachgewiesen und 1975 gelang die Identifikation seiner verschiedenen Rezeptoren [8]. Die Identifizierung von dopaminergen Neuronen wurde ursprünglich mit der Falck-Hillarp-Histofluoreszenz-Methode durchgeführt. Dopamin (und anderer Monoamine) bilden bei der Fixierung mit Formaldehyd ein Fluorophor [7]. Heute werden dopaminerge Neurone anhand spezifischer Gen- oder Proteinexpression identifiziert und selektiv markiert. Zum derzeitigen wissenschaftlichen Stand geht man von elf Zellgruppen aus, die Dopamin synthetisieren. Die zum Teil sehr kleinen Zellgruppen wurden von A8 bis A16 nummeriert [39]. Zwei weitere kleine Zellgruppen werden A9 (rostral im Zentralen Grau, Mittelhirn) und telencephalische Gruppe genannt [39].

Aufgrund ihrer Verteilung wird bei den großen Gruppen A8, A9 und A10 oft von dopaminergen Mittelhirn-Neuronen gesprochen, obwohl sie bei genauer Betrachtung nicht auf das Mittelhirn beschränkt sind und sich auch auf ventrale diencephale Gebiete (Zwischenhirn) erstrecken [40]. Die Gruppen A11 bis A15 werden auch als hypothalamische oder diencephale Gruppe bezeichnet und bei der Zellgruppe A16 handelt es sich um wenige dopaminerge Neurone im Bulbus olfactorius (Riechkolben). In den neueren Veröffentlichungen wird eine kleine Gruppe von dopaminergen Zellen der Retina als A17 bezeichnet [41].

Die Projektionsneurone des ventralen Mittelhirns [7, 8], die sich im ventralen tegmentalen Areal (VTA; größtenteils identisch mit A10) und in der Substantia nigra Pars compacta (SNc, größtenteils identisch mit A9) befinden, sind die Hauptquellen von Dopamin im Cortex und den meisten subcorticalen Arealen (Abb. 5). Zusammen machen sie etwa 90% aller dopaminergen Neurone aus [7, 8]. Die Gruppe A8 befindet sich in der *Formatio reticularis mesencephali dorsolateral* der Substantia nigra und projiziert größtenteils in dieselben Regionen [42]. Da VTA und die SNc unmittelbar nebeneinander liegen und teilweise fließende anatomische Übergänge besitzen, wurden sie und ihre gesamten Projektionen zum mesotelencephalischen Dopamin-System zusammengefasst. Das stetig wachsende Wissen über die Differenzierung innerhalb dieser Gruppen zeigte jedoch, dass es nicht ein gesamtes dopaminerges System gibt, sondern

mehrere, unabhängige anatomisch-physiologische Systeme mit Dopamin als kleinstem gemeinsamen Nenner.

Die Axone der dopaminergen Neurone bündeln sich auf dem Weg zu ihren unterschiedlichen Zielgebieten und es wird aufgrund der Zielgebiete heute von drei Projektionsbahnen im Mittelhirn ausgegangen: das Nigrostriatale, Mesolimbische und Mesocorticale. Zusammen mit den hypothalamischen Neuronen der Gruppe A12, deren Axone ebenfalls über eine kurze Strecke gebündelt durch das Gehirn verlaufen und als Tuberoinfundibular-System bezeichnet werden, findet man vier Projektionsbahnen im menschlichen Gehirn. Die Projektionsneurone im Mittelhirn eint, dass sie mit ihren langen weit verzweigten Fortsätzen zeitgleich Kerngebiete in ganz unterschiedlichen Hirnregionen beeinflussen können, also eine globale Wirkung im Gehirn besitzen. Die Zellgruppen A11-A15 befinden sich im caudalen Hypothalamus und mit Ausnahme A12 bilden sie keine Axonbündel [43]. Die Axone der einzelnen Neurone ziehen eher verstreut in die Richtung ihrer Zielgewebe [39].

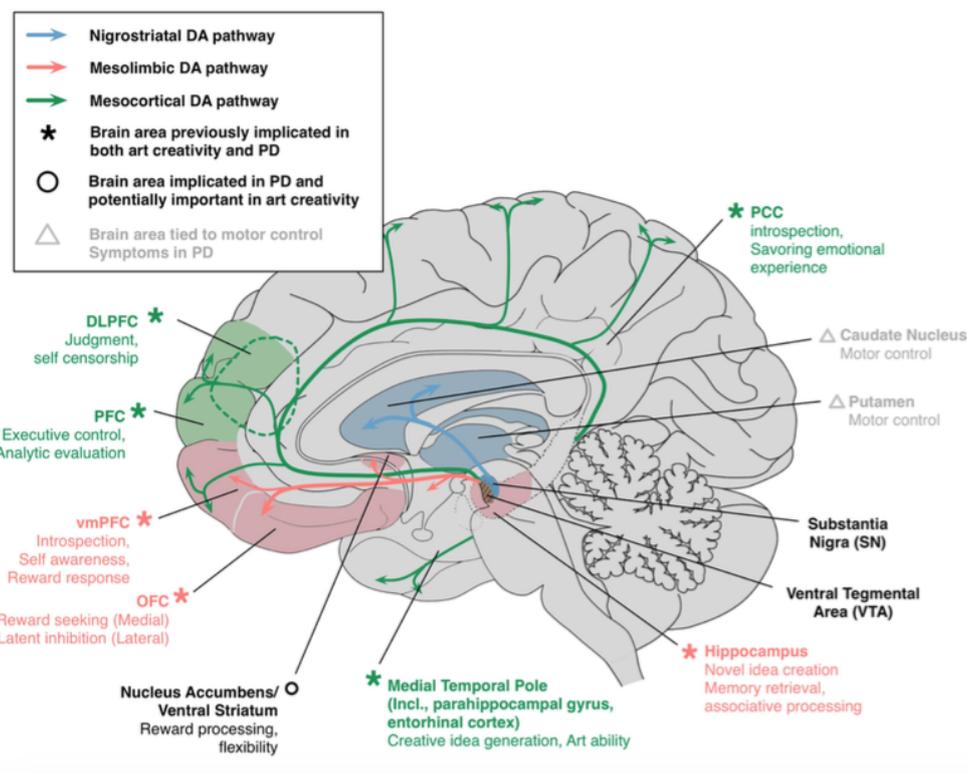


Abb. 5:

Schematische Darstellung der dopaminergen Projektionsbahnen des Mittelhirns und ihre Funktionen [Abbildung entnommen aus 44]

kurzer Steckbrief zu den dopaminergen Zellgruppen

Die nigrostriatale Projektionsbahn setzt sich aus Zellen der Gruppen **A8 und A9** zusammen [45]. Um die Dimensionen der Reichweite dieser dopaminergen Neurone begreiflich zu machen, sei kurz erwähnt, dass ein typisches Axon beim Menschen eine Gesamtlänge von ca. 4m hat und auf seinem Weg durch das Gehirn bis zu einer Million Synapsen ausbildet [9]. Die

Hauptbahn verläuft von der Substantia nigra Pars compacta (SNc) als Hauptquelle des Dopamins zum Nucleus caudatus und Putamen, die zusammen das dorsale Striatum bilden (Abb. 5 & 6). Die Aktivität der dopaminergen Neurone vermittelt einen auf Belohnungen bezogenen Kontext und sie sind als Teil der Basalganglien-Motorschleife an der Auswahl, Auslösung und Koordination von willkürlichen Bewegungen beteiligt. Störungen und Schäden in dieser Bahn werden als Hauptursache für die Parkinson-Krankheit und Chorea Huntington angesehen. Die nigrostriatale Projektionsbahn ist zudem an der Ausbildung von Gewohnheiten im Suchtverhalten beteiligt [7, 13].

Das ventrale tegmentale Areal (VTA, **A10**) ist der Ursprung des mesocorticolimbischen Verstärkungssystems, durch dessen Einfluss sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer bestimmten Verhaltensweise verändert. Die dopaminergen Neurone sind Neuigkeits-Detektoren, die unsere Lern- und Gedächtnisprozesse beeinflussen und sie signalisieren mit ihrer Aktivität eine zu erwartende Belohnung. Sie geben in den Zielregionen, wie den Basalganglien, geplanten Aktionen einen positiven Kontext und verstärken neuronale Bahnen, die Verhaltensweisen auslösen, die zu Belohnungen führen. Neben dem belohnungsbezogenen Lernen und einer Vermittlung von *Wollen* (Anreiz-Salienz, *Wanting*) und *Mögen* (Genuss, *Liking*) vermitteln sie auch negativ assoziierte aversive Kontexte. Störungen innerhalb dieses Systems werden mit Suchtverhalten, ADHS und Schizophrenie in Zusammenhang gebracht. Aufgrund der Projektionen der Neurone findet eine Unterteilung statt:

Die mesolimbische Projektionsbahn vermittelt Motivation, Belohnung, Verlangen und ist beteiligt an assoziativen Lernprozessen, Entscheidungsfindung und Auswahl einer Aktion (action selection), zielgerichtetem Verhalten und Wahrnehmung. Die Hauptprojektionsbahnen ziehen vom VTA zum ventralen Striatum (Nucleus accumbens und Tuberculum olfactorius), zum Hippocampus und zur Amygdala (Abb. 5 & 6).

Die mesocorticale Projektionsbahn hat eher exekutive und kognitive Funktionen und ist an Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, emotionalem Verhalten (und Lernen), Impulskontrolle und Planung beteiligt. Der Hauptprojektionsweg führt vom VTA zum Präfrontalen Cortex (Abb. 5 & 6).

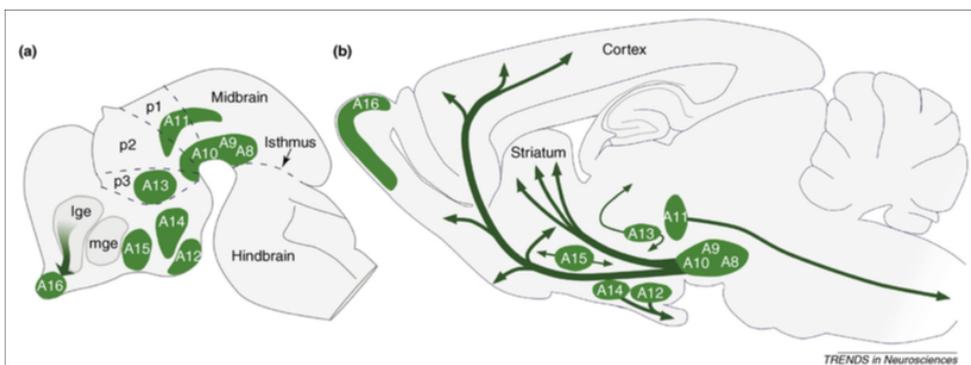


Abb. 6: Schematische Darstellung der dopaminergen Zellgruppen im (a) embryonalen und (b) adulten Rattenhirn [Abbildung entnommen aus 8]

Die dopaminergen Zellen der Gruppe **A11** (posteriores Areal im Hypothalamus, intermediärer, posteriorer periventriculärer Nukleus) projizieren in das Rückenmark (Abb. 6). Dort sind sie an der Regulation von Schmerzsignalen beteiligt [46]. Es gibt Hinweise darauf, dass Schädigungen in diesem Bereich beim Restless-Legs-Syndrom eine wichtige Rolle spielen könnten, aber die Studien sind nicht eindeutig [47].

Die dopaminergen Neurone der Gruppe **A12** (Nucleus infundibularis, Nucleus arcuatus, Hypothalamus) bilden den Ursprung der tuberoinfundibulären Projektionsbahn. Ihre Axone projizieren als Bündel auf die Kontaktzone der mittleren Eminenz (Abb. 6). Dopamin wird dort in hypothalamo-hypophysiale Blutgefäße ausgeschieden und gelangt über den Blutfluss in die Hypophyse. Dopamin wirkt dort als Neurohormon an lactotropen Zellen. Die Prolaktin produzierenden lactotropen Zellen, scheiden in Abwesenheit von Dopamin kontinuierlich Prolaktin aus und lösen so die Milchproduktion in den Brustdrüsen aus. Dopamin hemmt diese Sekretion und wird deshalb in diesem Zusammenhang auch Prolaktin-inhibierender Faktor (PIF), oder Prolaktostatin genannt [48, 49].

Die dopaminergen Zellen der Zona incerta (**A13**, Mammillo-thalamischer Trakt) projizieren in mehrere Bereiche des Hypothalamus und sind an der Steuerung des Gonadotropin-Releasing-Hormons beteiligt (Abb. 6). Das Gonadotropin-Releasing-Hormon steuert die Veränderungen der Geschlechtsorgane nach der Pubertät. Von den dopaminergen Neuronen der Zona incerta wird auch angenommen, dass sie an der Verarbeitung der angeborenen Angst beteiligt sind [50].

Die dopaminergen Neurone der Gruppe **A14** befinden sich im periventriculären Kern des Hypothalamus (Abb. 6) und ihre Axone enden im Zwischenlappen (intermediate lobe) der Hypophyse [48].

Die Zellgruppe **A15** [40, 51, 52] befindet sich im rostralen Teil des Zwischenhirns um die Sehnervkreuzung (Abb. 6). Über die Funktion der Zellpopulation ist nicht viel bekannt. Die Zellen projizieren hauptsächlich auf andere Gebiete des Zwischenhirns.

Der Riechkolben (Bulbus olfactorius) als erstes Verarbeitungszentrum für Geruchsinformationen beinhaltet dopaminerge Neurone der Zellgruppe **A16** (Abb. 6), die bei der Anpassung des Geruchs-Netzwerks an äußere Bedingungen eine zentrale Rolle spielen [53]. Eine Aktivierung von D2-Rezeptoren auf der Präsynapse der Geruchsrezeptorneurone unterdrückt z.B. deren Kommunikation mit Mitralzellen, die Geruchsinformationen weiterverarbeiten [54]. Die Rolle der dopaminergen Neurone ist jedoch weitaus komplexer. Sie setzen neben Dopamin auch GABA als Co-Transmitter frei, sind also *per se* Neurone mit hemmender Wirkung, wirken aber auf

Zielzellen gleichzeitig auch über D1-Rezeptoren mit einer Verzögerung erregend, was zu biphasischen Antwortmustern führt [53].

Dopaminerge amakrine Zellen in der Netzhaut werden von einigen Autoren als Zellgruppe **A17** bezeichnet. Sie sind für die Umschaltung von Zapfen-Sehen auf Stäbchen-Sehen verantwortlich. Die Kopplung der Horizontalzellen wird vom Umgebungslicht moduliert: Bei sehr schwachem und starkem Licht ist die Kopplung reduziert, während bei mittleren Helligkeiten die Kopplung maximal ist [55]. Dopamin reduziert *via* D1-Rezeptor die Horizontalzell-Kopplung, indem Connexine durch Proteinkinase A phosphoryliert und dadurch die Pore geschlossen wird.

Die Gruppe **Aa9** ist eine sehr kleine dopaminerge Zellgruppe bei Primaten, die sich in der rostralen Hälfte des periaquäduktalen Grau (Substantia grisea periaquaeductalis, zentrales Höhlengrau) des Mittelhirns befindet [39].

Die **telencephalische** Gruppe besteht bei Primaten aus einigen 1000 dopaminergen Neuronen pro Hemisphäre [56]. Über die Funktion ist wenig bekannt, aber aufgrund ihrer Lage in und um den frontalen Cortex und das Striatum wird angenommen, dass sie mit ihren lokalen Projektionen die gleichen Zielzellen wie dopaminerge Neurone des Mittelhirns innervieren.

Dopamin im peripheren Nervensystem

Dopamin ist die Vorstufe von Noradrenalin und Adrenalin und das im Nebennierenmark produzierte Dopamin wird meist direkt umgewandelt. Nichtsdestotrotz fungiert Dopamin auch außerhalb des Nervensystems in mehreren Teilen des Körpers als lokaler Botenstoff [57]. Im peripheren Nervensystem fördert Dopamin über D1-Rezeptoren die Durchblutung der Niere und des Darms. In sehr geringen Mengen ist es an der Kontrolle der Herzfrequenz beteiligt. Dopamin verengt Blutgefäße (Vasodilator) in der Haut und Muskulatur. Medizinisch wird Dopamin als Infusion genutzt, um bei durch Schock ausgelöstem drohenden Nierenversagen die Nierendurchblutung und die Kontraktionskraft des Herzens zu erhöhen. Es moduliert die Darmaktivität und im Immunsystem verringert es die Aktivität der Lymphozyten. Dopamin, das in den peripheren Systemen lokal synthetisiert wird, wirkt sich auf benachbarte Zellen aus (Ausnahme: Blutgefäße).

1.11 Die verzögerte Reifung

Die Gehirnentwicklung ist bei Geburt nicht abgeschlossen. Das kindliche Gehirn ist einer hoch dynamischen Entwicklung ausgesetzt. Das Zusammenspiel von Genen und Umweltfaktoren (z.B. Stressoren) beeinflusst die Gehirnentwicklung und die Reifung einzelner neuronaler Netzwerke sehr stark. Beim Menschen gibt es sensible/kritische Phasen in der vorschulischen und

frühen Schulzeit, die mit der Reifung der dopaminergen Bahnen assoziiert werden [58, 59]. Dopamin-vermittelte Signale spielen eine essentielle Rolle bei der Differenzierung und Funktion des Gehirns, und das obwohl die dopaminergen Bahnen und ihre jeweiligen Projektionen in weit entfernte Gehirnbereiche im Vergleich zu anderen Transmitter-Systemen besonders langsam reifen. In einigen Modellen werden die Axone von einigen dopaminergen Neuronen mit all ihren finalen Verzweigungen und Co-Lateralen auf ca. 4m geschätzt [9]. Diese axonalen Bahnen und ihre Projektionsflächen wachsen innerhalb von mehreren Jahren. Beginnend bei den Ursprungskernen im Mittelhirn innervieren ihre Projektionen zunächst das limbische System und das Striatum und erreichen im präfrontalen Cortex erst im erwachsenen Alter von etwa 20 Jahren ihre volle Entfaltung (Abb. 7). Viele Funktionen, wie das Sozialverhalten, Handlungsplanung, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnisleistungen sind erst in diesem Alter voll abrufbar. Jede innervierte Hirnregion erhält durch den Einfluss von Dopamin ein eigenes Zeitfenster der nachgeburtlichen Entwicklung, die mit Reifungsphasen eines jeden Kindes einhergehen. In diesen kritischen Phasen sind Kinder besonders sensibel gegenüber positiven wie negativen Reizen. Verzögerungen in der Reifung werden mit Symptomen wie Hyperaktivität (Basalganglien), Emotionsstörungen (Amygdala), Konzentrationsschwäche (parietaler/ temporaler Cortex) und Lernschwäche (Hippocampus) verknüpft. Link: ADHS

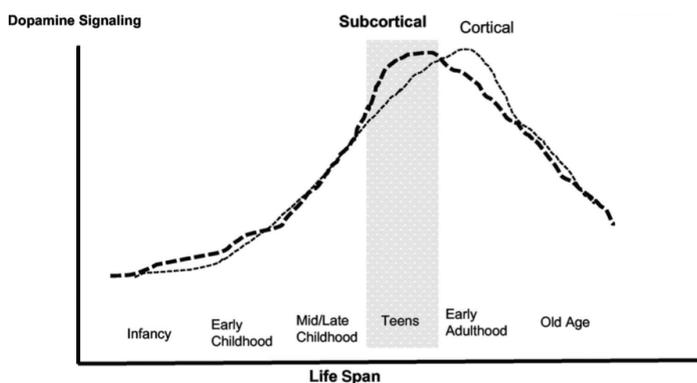


Abb. 7: Schematische Darstellung der subcorticalen und corticalen Dopaminaktivität über die Lebensdauer [Abbildung entnommen aus 60]

1.12 Entscheidungsfindung in der Basalganglienschleife (motorische Ebene)

klassisches Modell zur Planung und Auslösung von willkürlichen Bewegungen [61-64]

In der Neurobiologie werden Aktionspotentiale und neuronale Aktivitätsmuster gemessen. Man misst keine Gedanken, Wünsche, Pläne oder Ideen. Es gibt keine eindeutige neurobiologische Entsprechung für geistige Prozesse. Dennoch dürfen neuronale Aktivitätsmuster mit Vorsicht als Planung oder Entscheidung interpretiert werden, wenn sie mit einem bestimmten Verhalten korreliert auftreten.

Eine willkürliche Bewegung wird im **prämotorischen Cortex** und dem **supplementär-motorischen Areal** geplant [65]. Die Ausführung wird in anderen Arealen des motorischen Cortex ausgelöst, indem entsprechende Signale an **Rückenmark** und letztlich an Muskelgruppen weitergeleitet werden (Abb. 8). Das Kleinhirn (**Cerebellum**) erhält permanent sensorische

Informationen über die Lage und Stellung des Körpers im Raum und vergleicht diese Informationen mit der zuvor geplanten Bewegungen (Efferenzkopie). Bei Abweichungen nimmt es Einfluss auf die auszuführenden Bewegungen und erhöht somit die Feinabstimmung von Bewegungsabläufen.

Die **Basalganglien** erhalten ihre Eingangssignale und motorischen Informationen direkt vom Cortex (Abb. 8) und optimieren das Starten und Stoppen von Bewegungen [61]. Ob sich aus einem corticalen Aktivitätsmuster im prämotorischen Cortex eine willkürliche Bewegung ausbildet, entscheidet sich in den Basalganglien durch deren direkte Einflussnahme auf die Aktivität des Thalamus. Die erregende Wirkung des Thalamus auf Teile des motorischen Cortex (präfrontales, prämotorisches und supplementär-motorisches Areal) tragen dazu bei, das sich unter anderem Neurone des corticospinalen und corticobulbären Trakts synchronisieren und so Signale an das Rückenmark (*motor command*) ausgelöst werden, die eine *erwünschte* Bewegung ausführen. Umgekehrt können *unerwünschte* Bewegungen durch eine verstärkte Hemmung des Thalamus durch die Basalganglien unterdrückt werden. Die dopaminergen Neurone der SNc innervieren die Eingangsstrukturen der Basalganglien. Dopamin als globales Belohnungssignal reduziert auf direktem und indirektem Pfad die Hemmung auf den Thalamus. Es senkt somit die Handlungsschwelle zur Ausführung von Bewegungen.

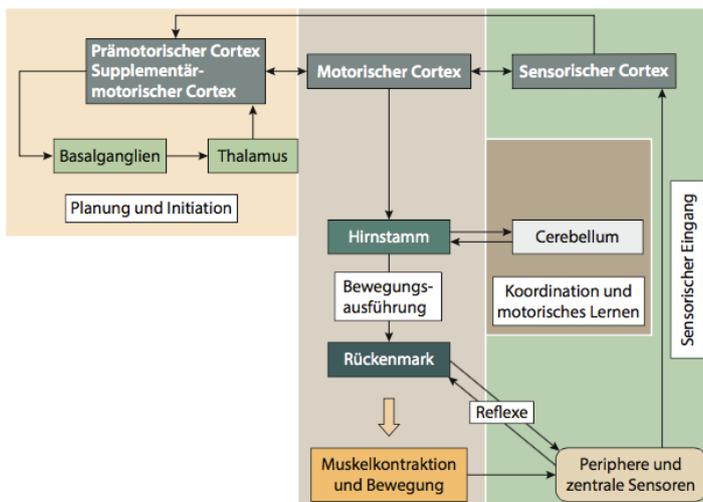


Abb. 8: Schematische Darstellung der neuronalen Kontrolle der Motorik [Abbildung entnommen aus 66]

2. Der nigrostriatale Pfad

Die nigrostriatale Projektionsbahn (Abb. 9) entspringt der Substantia nigra Pars compacta (SNc) im Mittelhirn und seine axonalen Endigungen zielen hauptsächlich auf Neurone im dorsalen Striatum [62]. Dort moduliert Dopamin den Informationsfluss zwischen motorischem Cortex und Basalganglien und beeinflusst so, ob und in welchem Mass willkürliche Bewegungen ausgelöst werden. Er gibt „geplanten Aktionen“ einen Kontext, aus dem sich erwünschte (lohnende) von unerwünschten (nicht-lohnenden) Bewegungen herausfiltern lassen [67]. Schädigungen des nigrostriatalen System führen zu starken Bewegungsstörungen, wie sie für die Parkinson-Krankheit typisch sind [13].

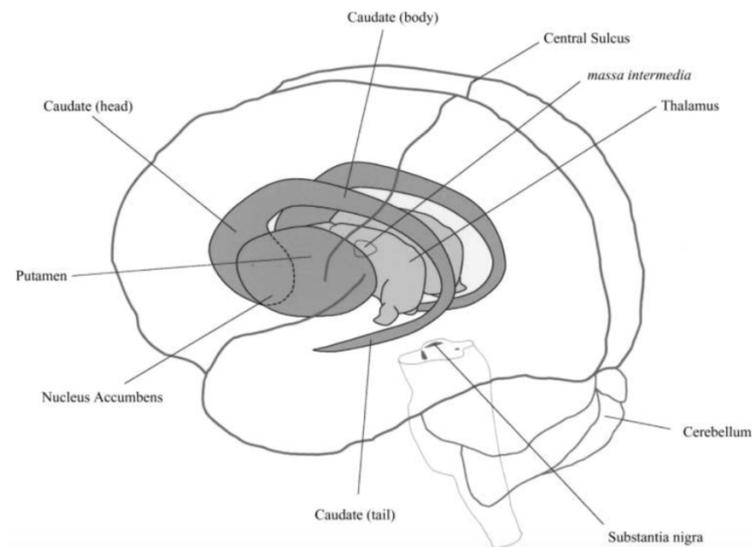


Abb. 9: Schematische Darstellung der Substantia nigra und des Striatums im menschlichen Gehirn
[Abbildung entnommen aus 68]

2.1 Substantia nigra Pars compacta

Mehr als 70% aller dopaminergen Neurone (ca. 400.000 bei jungen Menschen) befinden sich in der Substantia nigra Pars compacta [SNc, Gruppe A9, 69]. Sie ist das am dichtesten gepackte Kerngebiet dopaminergere Zellen im Gehirn (Abb. 10) und erscheint aufgrund eines hohen Spiegels von Eisen und Neuromelanin dunkler als benachbarte Areale („schwarze Substanz“). Das Kerngebiet liegt im ventralen Mittelhirn (Link: Tegmentum, Mesencephalon) und spielt eine wesentliche Rolle bei der Einleitung von willkürlichen Bewegungen. Die dopaminergen Neurone der SNc haben eine einzigartige axonale Architektur und „überfluten“ mit ihrem dichten Netzwerk die Zielregionen im dorsalen Striatum mit Dopamin [70]. Im Striatum bilden dopaminerge Fasern alle $4 \mu\text{m}$ *en passant* Synapsen. Bei einer Halbwertszeit von etwa 75ms, kann Dopamin bis zu $12 \mu\text{m}$ von seiner Freisetzungsstelle entfernt diffundieren [11]. Das bedeutet, dass die gesamte Region von Dopamin komplett beeinflusst wird. Die Gesamtzahl der Synapsen ist um mindestens eine Potenz höher als bei den meisten „gewöhnlichen“ Neuronen (ca. 10.000). In einigen Modellen wird sogar von etwa einer Million Synapsen pro SNc-Neuron ausgegangen [9]. Die dopaminergen Projektionsneurone signalisieren Belohnungen und modulieren die Eingangsregion der Basalganglien im dorsalen Striatum (Putamen und Nucleus caudatus) und sind damit wesentlich an der Auslösung von erwünschten und der Unterdrückung von unerwünschten Bewegungen (Bewegungsstart) beteiligt. Eine Zunahme ihrer Aktivität signalisiert, dass eine Belohnung höher ausfällt als erwartet, und eine Abnahme, dass sie niedriger ist als vorhergesagt. Informationen erhält die SNc hauptsächlich über Eingänge (*Afferenzen*) aus dem *präfrontalen Cortex* (anteriore Region: Area 9-12; posteriore Region: Area 4-6) und dem *lateralen Hypothalamus*, der für biologisch motivierte Bewegungen wichtig ist [71]. Der frühe Zelltod dieser Neuronen und ein

dadurch hervorgerufener Dopaminmangel stehen in direktem Zusammenhang mit der Parkinson-Krankheit [70]. Wenn bei einem Patienten die Parkinson-Krankheit diagnostiziert wird, sind meist bereits 70-80% der nigralen dopaminergen Neurone gestorben und typische Krankheitssymptome wie Bewegungsarmut, Tremor und Muskelsteifheit werden sichtbar [64].

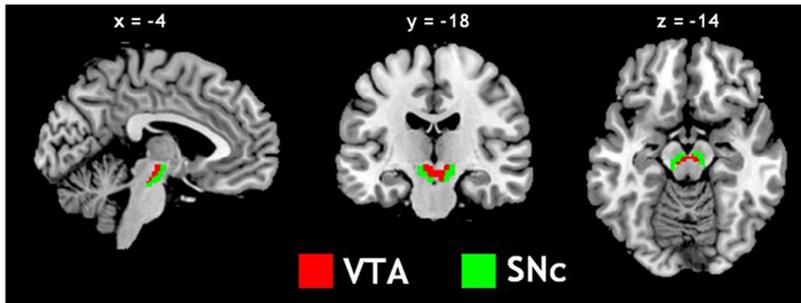


Abb. 10: MRT-Aufnahmen des ventralen tegmental Areals (VTA) und die Substantia nigra pars compacta (SNc) [Abbildung entnommen aus 72].

2.2 Die Basalganglien

Unter dem Begriff Basalganglien (Abb. 11 & 12) werden mehrere subcortical gelegene Kerngebiete zusammengefasst [61-64]. Fünf der sieben Kerngebiete wirken vorwiegend über **GABA**erge Neurone hemmend auf die nachgelagerten Kerngebiete und nur eines der Kerngebiete wirkt erregend *via* **Glutamat**. Die Substantia nigra Pars compacta (SNc) wirkt in diesem Ensemble modulierend *via* Dopamin:

- Die primäre Eingangsstruktur der Basalganglien ist das dorsale **Striatum** (Abb. 11 & 12), das sich aus zwei Kerngebieten, dem **Putamen** und **Nucleus caudatus** zusammensetzt. Die GABAergen Neurone hemmen bei einer corticalen Aktivierung nachgeschaltete Kerngebiete.
- Eine direkt nachgeschaltete Struktur ist der ebenfalls hemmend wirkende **Globus pallidus** (Abb. 12B), der aus zwei funktionell unterschiedlichen Teilen besteht: der innere Teil des Globus pallidus (**Globus pallidus Pars interna**) ist ein Ausgangskern, der die Aktivität des Thalamus direkt hemmt. Das äußere Segment des Globus pallidus (**Globus pallidus Pars externa**) hemmt die Aktivität des Nucleus subthalamicus (**subthalamischer Kern**).

Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus zählen im anatomischen Sinne zu den Basalganglien. Substantia nigra und Nucleus subthalamicus werden aufgrund ihrer Funktion innerhalb des Netzwerks ebenfalls zu den Basalganglien gezählt.

- Eine zweite Ausgangsstruktur zum Thalamus ist die **Substantia Nigra Pars reticulata (SNr)**, deren GABAerge Neurone den Thalamus hemmen.
- Die dopaminergen Neurone der SNc modulieren die Erregbarkeit der Eingangsneurone des Striatum (Abb.11).

- Die Mehrheit der Ausgänge aus dem **subthalamischen Kern** (Nucleus subthalamicus) erregen den **Globus pallidus Pars interna**.
- Der **Nucleus accumbens** und Teile des **Tuberculum olfactorius** werden als **ventrales Striatum** bezeichnet. Sie sind die Eingangsstrukturen der Basalganglien für den **mesolimbischen Projektionspfad**.

Was bedeutet es für den Informationsfluss innerhalb der Basalganglien, wenn das gesamte Netzwerk von in Reihe geschalteten GABAergen hemmenden Neuronen dominiert wird? Um ein Gesamtbild der Dynamik innerhalb der Basalganglien zu erhalten, ist es wichtig zu wissen, dass alle Strukturen, die dem Striatum folgen - die äußeren und inneren Segmente des Globus Pallidum, die SNr und die Subthalamischen Kerne - autonom aktiv sind. Die Neurone dieser Kerngebiete besitzen Schrittmacherfähigkeiten (Pacemaker), die sie befähigen, auch ohne synaptische Eingänge konstant Aktionspotentiale zu erzeugen, und die dabei teilweise Entladungsraten von mehr als 200 Hz erreichen [67]. Im Netzwerk gilt daher, dass bei einer Aktivierung des Striatum eine Vorzeichenänderung erfolgt: die akute Hemmung (z.B. *via* Striatum) einer tonischen Hemmung führt zu einer kurzfristigen Enthemmung, die gleichbedeutend mit einer Erregung ist.

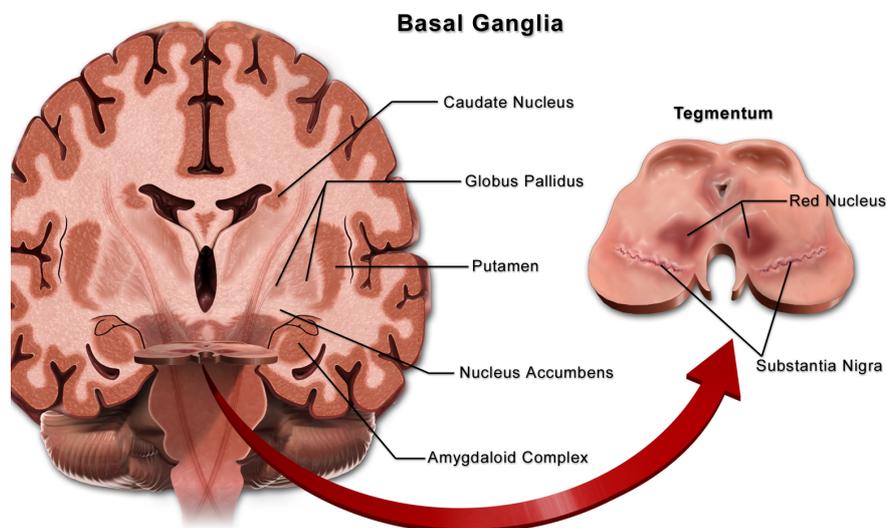


Abb. 11: Die Basalganglien im menschlichen Gehirn [Abbildung entnommen aus 73]

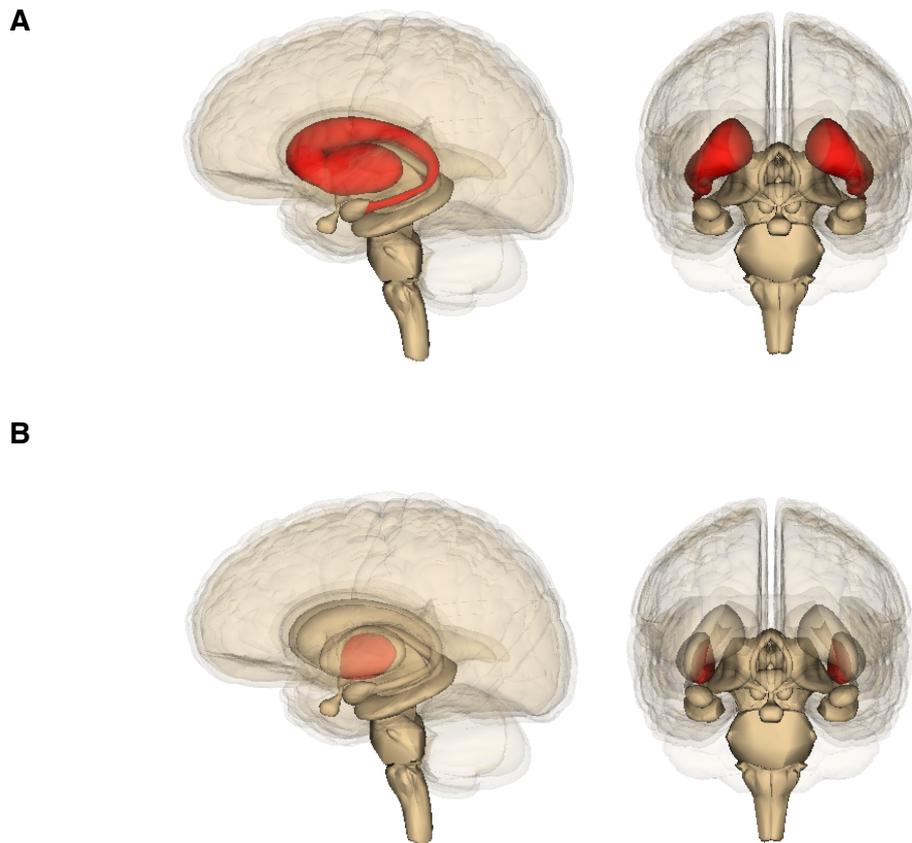


Abb. 12: 3D-Rekonstruktion (A) des Striatums und (B) des Globus pallidus im menschlichen Gehirn [74]

Disinhibition

Die Aktivität und das Antwortverhalten eines Neurons ist immer die Summe seiner erregenden und hemmenden Eingängen zu einem bestimmten Zeitpunkt und der eigenen inhärenten Aktivität (Spontan-, Schrittmacheraktivität). Um z.B. ein Neuron im Thalamus zu erregen, gibt es dementsprechend auch zwei gleichwertige Möglichkeiten: Es können die

erregenden Eingänge erhöht oder die hemmenden Einflüsse gesenkt werden. Die Hemmung der hemmenden Eingänge vom Pallidum wird als Disinhibition (Enthemmung) bezeichnet (Abb. 13).

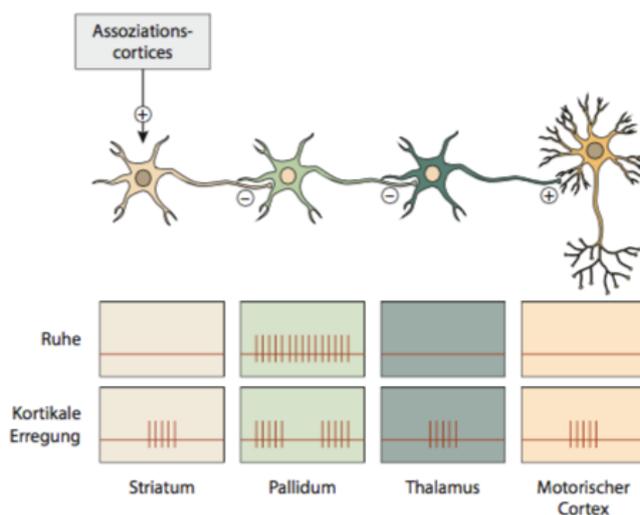


Abb. 13: Schematische Darstellung der disinhibierenden Verschaltung zwischen Striatum und motorischem Cortex [Abbildung entnommen aus 66].

2.3 Das dorsale Striatum

Das dorsale Striatum (Neostriatum) ist die Hauptintegrationsstelle des Cortico-Basalganglien-Thalamus-Regelkreis und erhält als solche eine Vielzahl von erregenden glutamatergen Eingängen aus verschiedenen Bereichen des Cortex, Hippocampus, Amygdala und Thalamus. Diese glutamatergen präsynaptischen Endigungen bilden Kontakte zu den dendritischen *Stacheln* (spines) der danach benannten GABAergen striatalen *medium spiny neurons* (MSNs). Mit ca. 95% bilden sie die Mehrheit der striatalen Neuronen [65]. Zusätzlich erhalten diese MSNs cholinerge und GABAerge Eingänge von lokalen aspiny Interneuronen des Striatums und dopaminerge Eingänge von Neuronen der SNc.

Im klassischen Modell [63, 75] geht man von zwei unterschiedlichen Populationen von MSNs aus, die den Ursprung für zwei Signalwege bilden (Abb. 14). Der direkte (GO) Signalweg wirkt enthemmend (Disinhibition) und der indirekte (noGo) Signalweg hemmend (Pro-Inhibition) auf den Thalamus. Aufgrund ihrer somatodendritischen Morphologie wurden diese zwei Subtypen zunächst als homogene Populationen angesehen, aber sie weisen charakteristische Unterschiede in ihrem Projektionsmuster und ihrer Rezeptor- und Neuropeptid-Expression auf:

- Die striatonigralen MSNs des direkten Signalwegs senden axonale Projektionen direkt an die beiden Ausgangsstrukturen der Basalganglien und exprimieren D1-Dopamin-Rezeptoren zusammen mit den Neuropeptiden Dynorphin und Substanz P.
- Die striatopallidalen MSNs des indirekten Signalwegs projizieren in den Globus pallidus Pars externa und beeinflussen die Ausgangsstrukturen über einen Umweg (polysynaptisch). Sie exprimieren D2-Dopamin-Rezeptoren und das Neuropeptid Enkephalin. Zusätzlich erscheint die Erregbarkeit von indirekten MSNs höher zu sein, da sie konstant mit höheren Frequenzen feuern.

Der motorische Thalamus sendet ein glutamaterges „Startsignal“ zur Bewegung an den Cortex. In „Ruhe“ wird die Aktivität des Thalamus jedoch durch eine permanent aufrechterhaltene Hemmung von Neuronen des Globus pallidus Pars interna und der SNr unterdrückt. Im **direkten Weg** verschalten die MSNs des Striatum monosynaptisch auf die Ausgangskerne und hemmen deren permanente Hemmung auf den Thalamus. Der enthemmte Thalamus (Das Lösen einer Bremse) sendet erregende Signale an den Cortex zurück und fördert die Ausführung einer „gewünschten“ Bewegung. Das zugrundeliegende Prinzip nennt man positive Rückkopplung.

Die Aktivierung von MSNs des **indirekten Wegs** verstärkt die Hemmung auf den Thalamus (Pro-Inhibition) und verhindert die Ausführung „unerwünschter“ Bewegungen. In den Basalganglien wird diese verstärkte Hemmung durch eine Erhöhung der Aktivität der hemmenden Ausgangskerne

vermittelt, die kurzfristig über glutamaterge Signale vom subthalamischen Kerngebiet zusätzlich erregt werden. In „Ruhe“ erhält der subthalamische Kern permanent hemmende Eingänge vom äußeren Segment des Globus pallidus. Die Aktivierung von indirekten MSNs hemmt die autonome Aktivität des Globus pallidus externa und der so enthemmte subthalamische Kern erhöht die Aktivität der Ausgangskerne und verstärkt somit deren hemmenden Einfluss auf den Thalamus.

Zusätzlich können die Ausgangsstrukturen der Basalganglien über den **Hyperdirektweg** beeinflusst werden, der durch nur eine erregende monosynaptische Verbindung von corticalen Afferenzen zum subthalamischen Nucleus charakterisiert ist. Dessen Aktivierung führt wie im indirekten Weg zu einer Erregung der SNr und zu einer verstärkten Hemmung des Thalamus. Er wirkt wie der indirekte Weg unterdrückend auf die Ausführung von Bewegungen, umgeht aber mehrere Zwischenstationen und kann durch seine schnellere Verarbeitung die Feinabstimmung von Bewegungen mitbestimmen und ermöglicht eine schnelle Fehlerkorrektur.

Die zwei Cortico-Basalganglien-Thalamus-Regelkreise und ihre Hauptwirkung auf nachgeschaltete Strukturen (blau: erregende Wirkung, glutamaterge Synapsen; rot: hemmende Wirkung, GABAerge Synapsen):

Der direkte (GO) Pfad: Cortex - dorsales Striatum - Globus pallidus Pars interna/ Substantia Nigra Pars Reticulata - Thalamus - Cortex

Der indirekte (noGO) Pfad: Cortex - dorsales Striatum - Globus pallidus Pars externa - Subthalamischer Kern - Globus pallidus Pars interna/ Substantia Nigra Pars Reticulata - Thalamus - Cortex

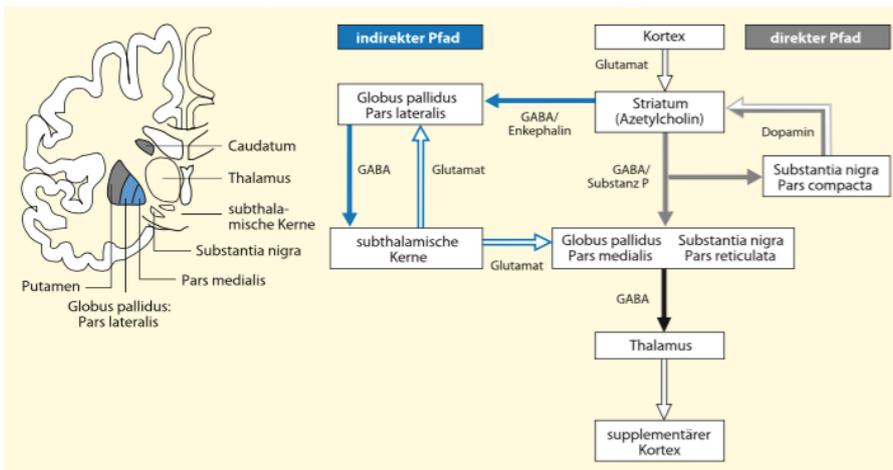


Abb. 14: Schematische Darstellung der direkten und indirekten Verschaltungspfade innerhalb der Basalganglien [Abbildung entnommen aus 76]. Globus pallidus Pars mediales entspricht Pars interna; Pars laterales: Pars externa

Medium Spiny Neuron (MSN) und die synaptische Triade

Die GABAergen MSNs (Abb. 15) sind mit 90–95% der häufigste Neuronentyp des gesamten Striatum [10]. Jedes MSN erhält synaptische Eingänge von dopaminergen Neuronen des Mittelhirns (SN/VTA) und glutamaterge Eingänge von präfrontalem Cortex, Thalamus,

Hippocampus und Amygdala. Dopamin moduliert die Stärke von glutamatergen Synapsen und die Synapsen sitzen oft in unmittelbarer Nähe.

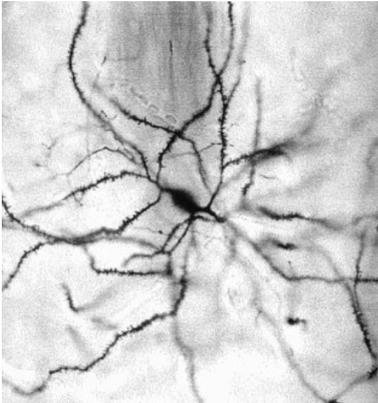


Abb. 15: Lichtmikroskopische Aufnahme eines Golgi-impregnierten medium spiny neurons aus dem Striatum einer Ratte [Perikaryon ca. 15 μm Durchmesser, 61].

An distalen dendritischen Verzweigungen der MSNs findet man heterosynaptische Formationen, die „synaptische Triade“ (Abb.16), bei der sowohl dopaminerge und präfrontale corticale Terminalien auf einem gemeinsamen dendritischen Spine (Stachel) sitzen. Die Aktivierung von D1-Rezeptoren bei phasischer Dopamin-Freisetzung induziert eine Langzeitpotenzierung (LTP) in den glutamatergen Synapsen der striatonigral-MSNs und erleichtert die Signalübertragung über den direkten Signalweg. Die Aktivierung von D2-Rezeptoren auf striatopallidalen MSNs löst hingegen eine Langzeitdepression (LTD) aus und unterdrückt die Aktivität des indirekten Signalwegs. Die durch die Präsentation von konditionierten Reizen induzierte veränderte Verfügbarkeit von Dopamin im Striatum kann daher die Aktivität auf direktem und indirektem Weg dynamisch verändern [77, 78].

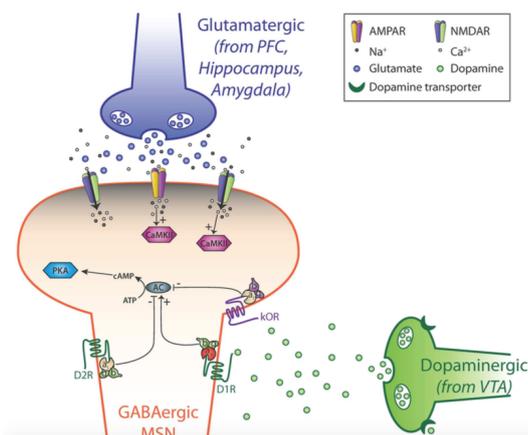


Abb. 16: Schematische Darstellung der synaptischen Triade [Abbildung entnommen aus 79]

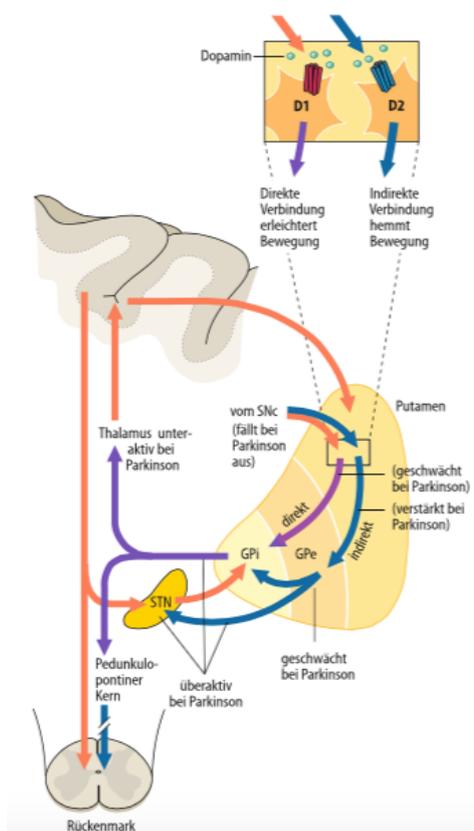
2.4 Die Rolle von Dopamin

Dopamin hat eine modulatorische Wirkung auf die Basalganglien [63] und spielt eine Schlüsselrolle bei der Steuerung der freiwilligen Bewegungen, die durch zwei Zahlen verdeutlicht werden sollen [80]: Die Basalganglien synthetisieren zehnmal mehr Dopaminrezeptoren als jede andere Gehirnregion und das nigrostriatale System als Hauptquelle enthält etwa 80% des Dopamins im menschlichen Gehirn. Dopamin, das im Striatum freigesetzt wird, moduliert

hauptsächlich die Kommunikation zwischen erregenden glutamatergen corticalen Projektionen und den MSNs (Abb. 17). Auf diese Weise reguliert Dopamin die Durchlässigkeit und den Informationsfluss von corticalen Aktivitätsmustern im direkten und indirekten Regelkreis der Basalganglien [80].

Die dopaminergen Neurone der SNc sind langsame Schrittmacherzellen mit langsamen spontanen Entladungsraten [20, 23]. Diese basale Aktivität ändert sich nicht bei körperlichen Bewegungen, wie man vielleicht annehmen könnte. Die Neurone reagieren auf unerwartete Belohnungen und Reize, die Belohnungen vorhersagen. Dopamin spielt in diesem System eine wichtige Rolle bei einigen Formen des motorischen Lernens, da es erfolgreiche Handlungen mit spezifischen Situationen verknüpft. Wie auch bei anderen Lernprozessen wird angenommen, dass eine veränderte synaptische Stärke durch akute und frühere dopaminerge „Belohnungs-Freisetzung“ die Auswahl bestimmter Verschaltungen durch die Basalganglien begünstigt bzw. etabliert [34]. Dies geschieht durch eine D1-vermittelte Langzeitpotenzierung von Synapsen, die während erfolgreicher Handlungen aktiv waren.

Dem klassischen Modell folgend, fördert die Aktivierung des direkten Signalwegs die Ausführung von Bewegungen, während ein aktivierter indirekter Signalweg hemmend wirkt. Dopamin als Belohnungssignal fördert die Ausführung von Bewegungen, ungeachtet dessen, ob es am direkten oder indirekten Signalweg freigesetzt wird, denn es moduliert die Erregbarkeit der MSNs auf entgegengesetzte Weise:



Die MSNs des direkten Signalwegs exprimieren nur D1-Rezeptoren und deren Aktivierung fördert die MSN-Aktivität und erhöht deren Erregbarkeit auf corticale Eingänge. Somit erhöht sich die striatale Hemmung auf die Ausgangsstrukturen.

Die MSNs des indirekten Signalwegs exprimieren nur D2-Rezeptoren und deren Aktivierung dämpft die Erregbarkeit der MSNs und senkt deren Antwort auf erregende Eingänge. Somit reduziert sich die striatale Hemmung auf das äußere Segment des Globus pallidus.

Abb. 17: Schematische Darstellung der direkten und indirekten Verschaltungspfade innerhalb der Basalganglien in Bezug auf Dopamin [Abbildung entnommen aus 63]

In beiden Fällen ist das Ergebnis eine Enthemmung des Thalamus, der nun zur Ausführung von *erwünschten* Bewegungen beiträgt. Der Verlust dieser dopaminerge Eingänge führt in beiden Signalwegen andererseits zu einer verstärkten Hemmung des Thalamus und zu einer verringerten und verlangsamten motorischen Aktivität, wie sie an Parkinson-Patienten beobachtet werden kann. Einige Autoren gehen davon aus, dass eine D1-Rezeptor vermittelte Modulation notwendig ist, um den Informationsfluss des direkten Wegs überhaupt aufrechtzuerhalten und Bewegungen angemessen auszulösen [81-83].

Ziel der dopaminergen Neurone sind neben den MSNs auch tonisch aktive cholinerge aspiny Interneurone, die an motorischen Lernprozessen beteiligt sind. Sie bilden eine kleine Minderheit innerhalb der Zellen im Striatum, haben aber ausgedehnten Verbindungen zu den MSNs und setzen permanent Acetylcholin frei. Ähnlich wie dopaminerge Neurone sind sie nicht bewegungssensitiv, sondern reagieren auf Reize, die mit Belohnungen assoziiert sind. Diese *erlernte* Reaktion ist durch eine kurze Aktivitätspause charakterisiert, für deren Aktivierung D5-Rezeptoren notwendig sind [81, 84]. Bei Parkinson-Patienten erhöht sich durch den Dopaminmangel die Spontanaktivität dieser Neurone und die für das Lernen entscheidenden Pausen gehen verloren [63, 85].

Das Striatum stand lange Zeit im Fokus der Forschung, da die Dopaminkonzentration in diesem Kern die in den anderen Basalganglien-Regionen bei Weitem übertrifft. Neuere Studien zeigen aber, dass auch alle anderen extrastriatalen Basalganglienkerne dopaminerge Eingänge erhalten, einen messbaren Dopaminspiegel besitzen und praktisch alle Dopaminrezeptor-Subtypen exprimieren [86]. Betrachtet man das Antwortmuster in diesen Kerngebieten, zeigt sich, dass die Aktivität von Globus pallidus Pars externa und subthalamischem Nucleus wohl durch Dopamin erhöht wird, während die Aktivität der Ausgangstrukturen der Basalganglien (Globus pallidus Pars interna/ SNr) durch Dopamin eher verringert wird. Dopamin hat also auch hier eine die Ausführung von Bewegungen fördernde Wirkung. Die Aktivierung von D1- und D2-Rezeptoren ruft in den Ausgangskernen dabei ähnliche Effekte hervor. Eine Aktivierung von D1-Rezeptoren erhöht GABA-Freisetzung in diesen Kernen und eine D2-Aktivierung verringert Glutamat-Freisetzung aus subthalamischen Eingängen [86].

Rezeptorantworten in den MSNs

Dopaminrezeptor-Subtypen sind mit unterschiedlichen G-Proteinen assoziiert, die mit unterschiedlichen intrazellulären Signalwegen verknüpft sind und nach einer Rezeptor-Aktivierung unterschiedliche biochemische Reaktionen durchführen. Die Dopamin-Aktivierung von G-Proteingekoppelten Rezeptoren regt MSNs an oder hemmt sie, indem sie spannungsabhängige und ligandengesteuerte (ionotrope) Ionenkanäle in der dendritischen Membran modulieren und damit die Antwortstärke der MSNs auf glutamaterge Signale reguliert [62].

Die Aktivierung von D1-Rezeptoren fördert die neuronale Aktivität

Dopamin, das hauptsächlich an postsynaptischen D1-Rezeptoren in striatonigralen MSNs wirkt, scheint schwache asynchrone synaptische Signale zu unterdrücken, aber die Reaktion auf starke, koordinierte glutamaterge Eingänge durch eine erhöhte NMDA-Rezeptor-Öffnung zu verstärken. Darüber hinaus erleichtert die D1-Rezeptor-Signalkaskade die Langzeitpotenzierung an glutamatergen Synapsen und stärkt Netzwerkverbindungen, die bei erhöhter Dopamin-Freisetzung (ausgelöst durch *wichtige* Umweltereignisse) durchgehend aktiv sind.

D1-Rezeptoren stimulieren über Gs oder Golf die Adenylatcyclase. Eine Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) erhöht die Expression von AMPA- und NMDA-Rezeptoren an der Oberfläche der Dendriten (AMPA: α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat). Es wurden auch schnelle Effekte auf die Glutamatrezeptoröffnung gefunden, aber es ist nicht klar, ob sie auf eine direkte Modulation zurückzuführen sind oder indirekt durch veränderte dendritische Leitfähigkeiten vermittelt wird, wie das Blockieren von spannungsabhängigen K⁺-Kanälen oder die Aktivierung von Ca²⁺-Kanälen (Cav1 L-Typ \uparrow , Cav2 \downarrow) und Na⁺-Kanälen. Einige Studien konnten zeigen, dass eine PKA-Phosphorylierung der porenbildenden Untereinheit des Na⁺-Kanals eine langsame Inaktivierung fördert und der Kanal länger geöffnet bleibt.

Die Aktivierung von D2-Rezeptoren senkt die neuronale Aktivität

Eine Aktivierung von D2-Rezeptoren reduziert präsynaptisch die Glutamat-Freisetzung und postsynaptisch die Antwort von MSNs auf freigesetztes Glutamat. Zusätzlich fördern D2-Rezeptor-abhängige Prozesse die Langzeitdepression.

Eine Aktivierung von post-synaptischen D2-Rezeptoren reduziert die Ströme an AMPA-Glutamat-Rezeptoren [62, 87], die für einen Großteil der schnellen erregenden synaptischen Übertragung verantwortlich sind. Ein verringerter Na⁺-Einstrom senkt das EPSP und damit die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von Aktionspotentialen. Zusätzlich werden Ströme von spannungssensitiven L-type Ca²⁺-Kanälen (L für langanhaltende Aktivierung, Cav1 L-Typ \downarrow) via PLC/IP3- Signalkaskade reduziert, die ebenfalls eine verminderte Spike-Aktivität zur Folge haben [88].

Das Basalganglienmodell und die komplexe Wirklichkeit

Dopamin fördert im klassischen Modell die Auswahl von Bewegungen [62]. Der durch eine permanente niederfrequente Ruheaktivität erzeugte basale Dopamin-Spiegel wirkt vornehmlich an hochaffinen D2-Rezeptoren des indirekten Signalwegs und hindert diesen, zu schnell auf unkoordinierte corticale Aktivität zu reagieren. Eine hohe Dopamin-Konzentration aktiviert niedrig-affine D1-Rezeptoren und verbessert die Reaktion des direkten Signalwegs auf koordinierte corticale „Kommandos“ (*action command*). Dieses klassische Modell wird durch viele

experimentelle und klinische Ergebnisse gestützt, doch es finden sich einige Befunde [89], die zeigen, dass beide Wege sich gegenseitig beeinflussen und erzielte Effekte nicht unbedingt gegensätzlich sind. Einige Studien belegen, dass der direkte und indirekte Signalweg gemeinsam an der Auswahl und Auslösung von Bewegungen beteiligt sind [90]. Corticale Informationen über die motorische Planung gelangen z.B. gleichzeitig an MSNs beider Wege [91] und die neuronale Aktivität steigt in beiden Signalwegen an, wenn Bewegungen ausgeführt werden [90]. Innerhalb des Striatum gibt es über lokale Interneurone, die zu MSNs beider Wege Verbindungen ausbilden, anatomische Verflechtungen [89] und auch über Endocannabinoide und den gasförmigen Neuromodulator Stickstoffmonoxid (NO) findet ein steter Cross-talk zwischen direktem und indirektem Signalweg statt [89]. Zudem exprimieren eine Vielzahl von MSNs sowohl D1- als auch D2- Rezeptoren auf ihrer Membran und, um die Komplexität noch weiter zu erhöhen, werden in einigen Zellen D1/ D2-heteromere Rezeptoren synthetisiert, deren Aktivierung zur Freisetzung von neurotrophen Faktoren (BDNF) führt und die synaptische Plastizität erhöht.

Klinische Symptome

Erkrankungen der Basalganglien [13] führen zu Störungen im normalen Bewegungsablauf (Dyskinesie), die von einer Bewegungslosigkeit (Akinesie) bis zu unwillkürlichen Extrabewegungen (Hyperkinesie) reichen können. Die Hypokinesie (Bewegungsarmut) äußert sich in verzögerten abgeschwächten Bewegungen, reduzierten Hilfsbewegungen der Arme beim Gehen und einer eingeschränkter Mimik. Sie zählt zu den Leitsymptomen des Parkinson-Syndroms. Bradykinesie beschreibt die herabgesetzte Geschwindigkeit von Bewegungen. Es wird angenommen, dass sich eine Hypokinesie durch eine herabgesetzte Aktivität des direkten Signalweg infolge eines Dopaminmangels entwickelt. Störungen des indirekten Pfades werden bei hyperkinetischen Erkrankungen als Ursache angesehen, der ungewollte Bewegungen und Verhaltensweisen nicht mehr genügend unterdrücken kann. Tremor und Chorea sind Beispiele, die auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen:

Der **Tremor** ist eine unwillkürliche, sich streng rhythmisch wiederholende Kontraktionen antagonistischer Muskelgruppen mit niedriger Amplitude (Ruhefrequenz bei Parkinson: 4 bis 6 Hz), die sich als Nicken des Kopfes oder Wippen in Händen und Füßen zeigen kann. Eine hypersynchrone Aktivität von Basalganglien wird als Ursache für die Ausbildung eines Tremors bei Parkinson-Patienten angesehen [92, 93]. Neurone in den Basalganglien sind bei gesunden Menschen rhythmisch und zu einem gewissen Grad synchron aktiv. Infolge eines Dopaminmangels im Striatum beginnen die Neurone des subthalamischen Nucleus und des Globus pallidus jedoch gemeinsam zu oszillieren und eine Hypersynchronität zu erzeugen, welche die Grundlage für den Ruhetremor bildet.

Chorea (Veitstanz) fasst Bewegungsstörungen zusammen, deren charakteristisches Symptom schnelle unwillkürliche Bewegungssequenzen sind, an denen hauptsächlich Hände,

Füße, Zunge und Gesichtsmuskeln beteiligt sind. Diese ruckartigen plötzlichen Bewegungen halten zumeist für einige Sekunden an. **Chorea Huntington** ist eine autosomale Erbkrankheit, bei der MSNs des indirekten Wegs degenerieren und dadurch unerwünschte Bewegungen schneller ausgeführt werden. Chorea kann auch als Nebenwirkung von Medikamenten gegen Parkinson, Epilepsie und Schizophrenie auftreten. **Hemiballismus** ist ein Typ von Chorea, bei der es zu unwillkürlichen wilden Wurfbewegungen eines Arms oder Beins kommt und Patienten sich selbst verletzen können. Hemiballismus kann durch Läsionen der Basalganglien hervorgerufen werden. Eine besonders schwere Form wird durch Schäden des Nucleus subthalamicus ausgelöst. Die abnormalen Bewegungen finden auf der contralateralen Seite der Läsion statt. Meist klingen die Symptome über einen Zeitraum von 3-6 Monaten ab, können aber mit Phenothiazin, Haloperidol oder Tetrabenazin behandelt werden. **Tics** werden als verwandt angesehen, da sie auch sich wiederholende stereotype Bewegungen sind. Der Erkrankte kann Tics freiwillig initiieren und auch für kurze Zeit gezielt unterdrücken. Sie können sich auch als abnormes Verhalten wie dem Tourette-Syndrom äussern.

Rigor ist eine abnormale Zunahme des Muskeltonus (Muskelsteife) als Antwort auf passive Dehnung. Der subthalamische Kern regelt indirekt die Erregbarkeit spinaler Dehnungsreflexe und sendet dafür erregende Signale an den Hirnstamm, die den Muskeltonus senken [92, 93]. Bei einer Läsion bzw. bei einer Hypersynchronisation der Basalganglienkerne infolge eines Dopaminmangels erhöht sich der Muskeltonus. Rigor gehört neben Hypokinesie und Ruhetremor zu den klassischen Parkinson-Symptomen (Trias).

2.5 Parkinson's Krankheit

Die Parkinson-Krankheit [13, 94-96] ist eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die durch den frühzeitigen Tod dopaminergener Neurone in der SNc verursacht wird. Auch gesunde Menschen verlieren mit jedem Jahrzehnt 4-10% der dopaminergen Zellen [69]: 20jährige besitzen ca. 423.000, 40-50jährigen ca. 380.000 und >80jährigen ca. 305.000 dopaminerge SNc-Neurone. Parkinson-Patienten, die zum Zeitpunkt des Todes zwischen 68 und 85 waren, besaßen am Ende nur noch etwa 83.000 Neurone. Der daraus resultierende Dopaminmangel führt zu massiven Bewegungsstörungen (Hypokinesien). Der direkte Basalganglien-Pfad wird weniger stimuliert und der Indirekte weniger gehemmt. Dies ergibt in seiner Gesamtheit das typische klinische Bild des nach vorn gebeugten Patienten, der sich in kleinen Schritten langsam und unsicher fortbewegt. Die pathologische hypersynchrone Aktivität der Basalganglien erzeugt die klassische Symptome Ruhetremor und Rigor.

Lange vor den ersten motorischen Störungen leiden Parkinson-Patienten an zahlreichen nichtmotorischen Symptomen, wie Verlust des Geruchssinns, unkontrollierte Muskelbewegungen während des Schlafes, Schlaflosigkeit und Verdauungsprobleme. Bevor ein Arzt Parkinson diagnostiziert, ist oft nur noch die Hälfte der Dopamin-produzierenden Zellen am Leben. Sämtliche

Behandlungsansätze sind symptomatische Therapien mit Arzneimitteln, die den Dopaminspiegel erhöhen oder die Dopaminrezeptoren direkt stimulieren, wobei die Dopamin-Vorstufe L-DOPA nach wie vor als der Goldstandard bei der Therapie angesehen wird. Weitere Therapieansätze sind u.a. Hirnstimulationen (deep brain stimulation) des subthalamischen Nucleus, die effektiv den Tremor unterdrücken können [97, 98]. Eine kausale Therapie ist nicht möglich.

Das breite Spektrum von Symptomen macht es nahezu unmöglich, eine abschliessende Diagnose in einem frühen Stadium der Krankheit zu treffen. Der Goldstandard für eine endgültige Diagnose ist nach wie vor eine postmortale pathologische Untersuchung, welche die Degeneration der SNc und abnormale Ansammlungen des Proteins α -Synuclein-Protein (Lewy-Körper) bestätigt.

Diagnose und Symptome

Der Verlauf der Parkinson-Krankheit erfolgt meist über Jahre und in sehr langsamen Schritten. Klassische Parkinson-Symptome treten meist erst auf, wenn ca. 60% der dopaminergen Neurone bereits degeneriert sind. Die Diagnose des Parkinson-Syndroms wird anhand des Beschwerdebildes und weiterer neurologischer Untersuchungen gestellt. Dabei werden Symptome, neurologische Vorerkrankungen, Medikamenten-Einnahmen und erbliche Erkrankungen berücksichtigt [99, 100]. Im Erkrankungsverlauf gibt es klinische Kardinalsymptome, die für Morbus Parkinson (Primäre Parkinson-Krankheit) charakteristisch sind:

- verzögerte abgeschwächte Bewegungen (Hypokinese) mit verringerter Geschwindigkeit
- ein Ruhetremor (4–6 Hz Ruhezittern), der nach einem Medikamenten-Test mit L-Dopa in der Regel innerhalb einer Stunde sichtbar gemindert wird; der Tremor ist typisch, tritt aber nicht obligatorisch bei allen Patienten auf
- eine gesteigerte Grundspannung der Skelettmuskulatur (Rigor = Muskelsteifheit)
- Störungen der aufrechten Körperhaltung (posturale Instabilität = Haltungsinstabilität), die durch mangelhafte Halte- und Stellreflexe ausgelöst werden, gelten als viertes typisches Symptom, treten aber meist erst im späteren Verlauf auf.

Damit die Diagnose Parkinson gestellt werden kann, muss eine Hypokinese und mindestens ein weiteres Kardinalsymptom vorliegen. Das Konzept der *Parkinson-Trias* in dem Hypokinese, Rigor und Tremor als obligatorische Symptome für eine Diagnose auftreten müssen, gilt gegenwärtig als veraltet. Je nachdem, welche Hauptsymptome besonders stark ausgeprägt sind, spricht man von unterschiedlichen Typen der Parkinson-Krankheit:

- Akinetisch-rigider Typ: Bewegungsverlangsamung, instabile Haltung und Rigor dominieren.
- Tremordominanz-Typ: Der Ruhetremor dominiert, während andere motorischer Symptome vermindert ausgeprägt oder sogar fehlen können (monosymptomatischer Ruhetremor). Im direkten Vergleich ist der Krankheitsverlauf oft langsamer und mit geringeren funktionellen Einschränkungen verbunden.
- Äquivalenz-Typ: Die Hauptsymptome sind etwa gleich ausgeprägt.

Frühstadium

Bei den meisten Parkinson-Patienten treten nicht-motorische Symptome bereits in der frühen Phase auf. Zu den wichtigsten „frühen“ Symptomen zählen Störungen des Geruchssinns und der visuellen Wahrnehmung, sowie Angstzustände, Depressionen, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit und Schlafprobleme. Die häufigsten vegetativen Störungen sind Kreislauf- und Verdauungsprobleme, Erektionsstörungen und vermehrte Schweiß-, Speichel- und Talgproduktion. Bisher gibt es kein Frühsymptom, das eindeutig auf Parkinson hinweist. Ein molekularer Ansatz versucht Menschen mit erhöhtem Erkrankungs-Risiko durch genetische Biomarker (Risikogene) zu identifizieren. Verlässlicher erscheinen zur Zeit nuklearmedizinische Verfahren wie Positronen-Emissionstomographie mit denen ein Verlust von Nervenzellen bildlich dargestellt werden kann.

Fortgeschrittenes und spätes Stadium

Erste Störungen der Feinmotorik sind ein kleines Schriftbild (Mikrographie) und leises, monotones Sprechen (Mikrophonie). Ungefähr ein Drittel der an Parkinson Erkrankten erlebt ein plötzliches, kurzes Einfrieren in der Bewegung. Mit fortschreitender Krankheit erstarrt die mimische Muskulatur (Maskengesicht) und vegetative (Schluckprobleme, Verstopfung, Harninkontinenz, erhöhter Speichelfluss) sowie geistige Beschwerden (Depression und Demenz) nehmen zu. Im Endstadium ist der Patient auf ständige Hilfe angewiesen. In der Spätphase mehr als 15 Jahren nach Diagnose leiden bis zu 80% der Parkinson-Patienten an Einfrieren der Bewegung und etwa 50% der Patienten durchlebten bereits Erststimmungsanfälle [13]. In seltenen Fällen kann es in der Spätphase zu einer lebensbedrohenden plötzlich eintretenden völligen Bewegungsunfähigkeit (akinetische Krise) kommen. Auslöser für eine solche Krise können Infekte, Dehydrierung und eine Unterbrechung der Medikamenten-Einnahme sein. Der Betroffene hat einen verstärkten Rigor und kann weder sprechen noch schlucken und muss intensivmedizinisch behandelt werden.

Medikamentöse Behandlung

Wenn eine Diagnose vorliegt, wird zumeist zwischen einer Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten entschieden [13, 94-96]:

- Levodopa (L-Dopa) kann die Blut-Hirnschranke überwinden und wird im Gehirn zu Dopamin umgewandelt. Es ist schnell wirksam und in niedrigen Dosen meist gut verträglich, kann aber zu Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schwindel, gesteigertem Antrieb und Verwirrtheit führen.
- Dopaminagonisten werden empfohlen, um das Auftreten von Bewegungsstörungen wie plötzliches Erstarren oder unkontrollierte Bewegungen hinauszuzögern. Die Verträglichkeit ist weniger gut als bei Levodopa. Häufige Nebenwirkungen sind Wassereinlagerungen, Schläfrigkeit, Verstopfung, Schwindel, Halluzinationen und Übelkeit.

- Bei geringen Beschwerden werden als Alternative auch Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-Hemmer) verabreicht, die den Abbau von Dopamin blockieren.
- Anti-Cholinergika werden oft jungen Menschen mit Tremor-Dominanz verabreicht. Es wird angenommen, dass Acetylcholin und Dopamin im Striatum eines gesunden Menschen ein empfindliches Gleichgewicht aufrechterhalten, das bei Dopamin-Mangel gestört wird. Medikamente, die die Wirkung von Acetylcholin blockieren, könnten dazu beitragen das normale Gleichgewicht wiederherzustellen, da sie Symptome der Parkinson-Krankheit lindern helfen.
- *deep brain stimulation* des subthalamischen Kerngebiets sind eine hochwirksame therapeutische Maßnahme bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit, die z.B. zur Behandlung von Levodopa-induzierten motorischen Nebenwirkungen oder resistentem Tremor benutzt wird. Hochfrequente Reizungen führen zu einer Reduktion aller Kardinalsymptome.

Risikofaktoren, genetische Komponenten und Umwelteinflüsse

Über die Ursachen für das Entstehen (Ätiologie) der Parkinson-Krankheit wird weltweit in verschiedene Richtungen geforscht. Allgemeiner Konsens herrscht darüber, dass die Entstehung der Krankheit auf einem komplexen Wechselspiel von genetischen und Umweltfaktoren beruht.

Ein hohes Alter ist der größte Risikofaktor für die Entwicklung der Parkinson-Krankheit. Die Parkinson-Krankheit hat in Westeuropa eine Prävalenz von etwa 160/100.000, die aber in der Gruppe der über Achtzigjährigen auf 4% ansteigt [101]. Neben einem hohen Alter gibt es zahlreiche Risikofaktoren, wie Lebenswelt (Europa/USA > Afrika/Asien) und Geschlecht (Mann > Frau).

Die meisten Fälle treten zufällig auf, aber etwa 10-15% der Patienten haben eine positive Familienanamnese für eine Parkinson-Krankheit. Die Wahrscheinlichkeit selbst zu erkranken, wenn ein Familienmitglied bereits an Parkinson erkrankt ist, ist eher niedrig. Eine genetisch bedingte Krankheitsanfälligkeit (Prädisposition) kann beim Zusammentreffen mit weiteren Risikofaktoren ein Ausbrechen der Krankheit fördern.

Das erste identifizierte Risikogen war das Alpha-Synuclein-codierende SNCA, dessen Gen-Mutation mit autosomal dominantem Parkinsonismus in Beziehung gebracht werden konnten. SNCA-Peptide sind ein Hauptbestandteil von Amyloid-Plaques in erkrankten Gehirnen. Aminosäuresubstitutionen aufgrund von Missense-Mutationen und erhöhte Proteinexpression aufgrund von Genlocus-Multiplikationen machen α -Synuclein anfällig für Fehlfaltungen und Aggregation. Nichtsdestotrotz ist eine SNCA-bedingte Erkrankung selten [102].

Es wurden in der Folge weitere autosomal dominante und rezessive Gene identifiziert, deren Genprodukte (Proteine) an molekularen Signalwegen beteiligt sind, die zu Neurodegeneration und Dysfunktion des nigrostriatalen Systems führen können. Nur ein weiteres Gen sei hier erwähnt: Das Gen LRRK2 (leucine rich repeat kinase 2), dessen Protein u.a. am Neuritenwachstum und synaptischer Morphogenese beteiligt ist. LRRK2-Mutationen wurden bei

4% der Patienten mit familiärem Parkinson-Hintergrund und bei 1% der Patienten mit sporadisch aufgetretener Parkinson-Krankheit gefunden und es wird zur Zeit als die häufigste Ursache für eine genetische Parkinson-Krankheit angesehen [13, 103].

Das Risiko einer Erkrankung steigt bei Pestizidexposition [u.a. das Herbizid Paraquat, 104] und einer Intoxikation mit Kohlenmonoxid [105], Methanol oder Ethylenglykol [106]. In den Achtzigern erzeugte das synthetische Heroin MTPT [1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, 107] schwere Symptome in Konsumenten und es wird seitdem in Tiermodellen genutzt, um künstlich Parkinson zu erzeugen. Auch Kopfverletzungen, die Verwendung von β -Blockern und landwirtschaftlicher Tätigkeit können das Risiko steigern. Umweltexpositionen, die das Risiko signifikant senken, sind der Konsum von Zigaretten, Kaffee und Alkohol und die Einnahme von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten und Ca^{2+} -Kanalblockern [13].

Warum sterben dopaminerge Zellen schneller?

Die pathologische Kennzeichen der Parkinson-Krankheit sind der frühe Zelltod von dopaminergen Zellen innerhalb der SNc und das Vorkommen von Lewy-Körpern (Alpha-Synuclein-Ansammlungen). Zum Zeitpunkt des Todes der Patienten hat die Gehirnregion im Vergleich zu gesunden Kontrollen zwischen 50 und 70% der Neuronen verloren und die Konzentration von Dopamin ist gegenüber einem gesunden Menschen um etwa 90 Prozent gesunken. Selbst wenn man die Fülle von Risikofaktoren berücksichtigt, stellt sich natürlich die Frage, warum gerade dopaminerge Neurone und nicht etwa benachbarte GABAerge Neurone der Pars reticulata so stark betroffen sind. Diese Frage und auch die Suche nach den Ursachen des frühen Zelltods sind Gegenstand vieler Forschungsprojekte und deren Ergebnisse unterliegen einem steten Diskurs [63, 70, 95, 96, 101]. Die genauen Mechanismen sind bei weitem nicht verstanden, aber die gängigen Hypothesen sehen in einer Mitochondrien-Dysfunktion, einer beeinträchtigten Proteostase (zusammengesetzt aus Protein und Homöostase), einem erhöhten Energieaufwand und in Entzündungsprozesse die Hauptmechanismen.

Mitochondriendysfunktion: Dopaminerge Neurone sind Schrittmacherzellen, deren permanente niederfrequente rhythmische Aktivität von Ca^{2+} -abhängigen Oszillationen des Membranpotentials angetrieben werden [108]. Der während der Oszillation anhaltend hohe Ca^{2+} -Konzentrationsspiegel wirkt aber auch als ein Signal für die Mitochondrien, die daraufhin ihre Aktivität erhöhen, in deren Folge es zu Oxidationsstress kommt. Dieser zellspezifische Stress könnte Einflüsse weiterer Risiko- und Umweltfaktoren verstärken, die auch Mitochondrien als Ziel haben [70]. Der Befund, dass die Einnahme von Ca^{2+} -Kanalblockern das Risiko für die Parkinson-Krankheit senkt, stützt diese Hypothese.

Alpha-Synuclein: Neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer oder amyotrophe Lateralsklerose treten vorwiegend im fortgeschrittenen Alter auf und könnten mit einer beeinträchtigten Proteinhomöostase (Proteostase) in Zusammenhang stehen. Die Proteostase

beschreibt zelluläre Prozesse, welche die Aktivitäten von Proteinen kontrollieren und z.B. garantieren, dass jedes Protein am richtigen Ort und zur richtigen Zeit in der Zelle aktiv ist. Ebenso werden der Abbau und Reparaturen reguliert, um die Zelle z.B. vor Schäden durch defekte Enzyme zu schützen. Fehlfunktionen in diesen Prozessen könnten zu unlöslichen Proteinablagerungen führen. Parkinson gehört zu den sogenannten Synucleinopathien, einer Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die aufgrund der Ansammlung des Proteins α -Synuclein und der Ausbildung von unlöslichen Proteinablagerungen (Lewy-Körpern) in Nervenzellen zusammengefasst wurden. Alpha-Synuclein rückte in den Fokus der Forschung, nachdem entdeckt wurde, dass Mutationen im Protein-codierenden Gen (SNCA) eine Form der Krankheit verursachen. Die Mutation bewirkt ein falsch gefaltetes Alpha-Synuclein, das sich in Zellen als Lewy-Körperchen manifestiert. Ob Proteinablagerungen oder andere Formen von Alpha-Synuclein (z.B. die Protofibrille) für Zellen schädlich sind und den Tod von dopaminergen Zellen auslösen, ist nach wie vor nicht klar [109]. Alpha-Synuclein ist in seiner normalen Form für ein Funktionieren in Zellen wichtig. Es gibt Hinweise darauf, dass α -Synuclein an der Mobilisierung von Vesikeln in der Präsynapse beteiligt ist [110]. Vor kurzem konnte ein in der Mitochondrienmembran verankertes Protein namens Cardiolipin identifiziert werden, das spezifisch an α -Synfibrillen des Alpha-Synuclein bindet, deren Rückfaltung erleichtert und so die Alpha-Synuclein-Toxizität abpuffert [109]. Dieses Protein könnte das Bindeglied zwischen Mitochondriendysfunktion und Proteinaggregaten sein. Zudem wurde eine direkte Verbindung von Alpha-Synuclein-Einschlüssen mit dem pathologischen Tau-Protein nachgewiesen [111], das ein mit neuronalen Mikrotubuli assoziiertes Protein ist und bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit ebenfalls Proteineinschlüsse bildet.

Neuroinflammation: Aktive Entzündungsreaktionen im Gehirn sind bei der Parkinson-Krankheit seit langem bekannt [13]. In Bereichen, in denen eine Neurodegeneration auftritt, findet man vermehrt neuropathologisch aktivierte Astrozyten (Gliose) und Mikroglia (Mikrogliose). Mikroglia sind Teil des zellulären Immunsystems, können sich amöboid fortbewegen und entfernen u.a. abgestorbene Neurone und extrazelluläre Ablagerungen. Da aktivierte Mikroglia zudem trophische Faktoren sowie schädliche reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies und entzündungsfördernde Zytokine freisetzen, ist nach wie vor unklar, ob in der Summe die neuroinflammatorischen Aktionen für das Überleben der Neurone förderlich oder schädlich sind. Epidemiologische Studien, die ein verringertes Parkinson-Risiko bei Verwendung entzündungshemmender Medikamente zeigen, deuten jedoch an, dass Entzündungen den Krankheitsprozess fördern könnten.

T-Lymphozyten: Einige Forscher weisen auf eine Rolle des Immunsystems bei Parkinson hin. IL-17-produzierende T-Lymphozyten könnten bei der sporadischen Parkinson-Krankheit den Zelltod von dopaminergen Neuronen induzieren [112]. Diese speziellen T-Zellen wurden in erhöhter Konzentration im Blut von Parkinson-Patienten und post mortem im Hirngewebe von

Parkinson-Patienten nachgewiesen. In Zellkulturen lösten aktivierte T-Lymphozyten den Zelltod von dopaminergen Zellen aus.

Fehlregulierte Autophagie: Autophagosome sind zelluläre Bestandteile, die andere zelluläre Bestandteile wie Mitochondrien, Ribosomen und Membranteile verdauen und damit bei der Proteostase und der Erneuerung von Zellstrukturen helfen. Fehlregulationen und Mutationen im PARK2/Parkin- und im PARK6/PINX1- Gen führen zu einer autosomal rezessiv erblichen juvenilen Form der Parkinson-Erkrankung. In intakten Zellen markieren die Genprodukte geschädigte Mitochondrien mit Ubiquitin. Dieses Signal führt zum Abbau der geschädigten Organellen. Fehlt dieses Signal mutationsbedingt, ist der Abbau gestört und fördert die Ausbildung der Erkrankung [63]

Parkinson und MSNs

Bei Parkinson findet nicht nur ein Abbau der dopaminergen Neurone statt, sondern auch ein struktureller Umbau in anderen Hirnarealen. Die Interaktion zwischen Dopamin und Glutamat ist deshalb seit langem Gegenstand der Parkinson-Forschung und in einigen Studien konnten Veränderungen der MSNs bei Dopaminmangel gezeigt werden. Die Dendriten von indirekten MSNs mit D2-Rezeptoren sind generell erregbarer als die von D1-MSNs, und dieser Unterschied verstärkt sich bei Dopamin-Mangel [89]. In Tiermodellen führte ein Dopamin-Mangel zum Verlust von glutamatergen Synapsen und schrumpfenden dendritischen Verästelungen bei indirekten D2-MSNs, während an benachbarten striatonigralen D1-MSNs (direkt) keine Effekte auf synaptischer Ebene festgestellt wurden. Dieser Abbau von synaptischen Kontakten wird wahrscheinlich über aktivierte Cav1.3 Ca^{2+} -Kanal (L-Typ) ausgelöst. Diese Ca^{2+} -Kanäle sitzen in der Nähe von glutamatergen Synapsen und tragen zum lokalen Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration im Cytosol bei, insbesondere bei sich rückausbreitenden Aktionspotentialen. Unter normalen Bedingungen senkt eine D2-Aktivierung die dendritische Erregbarkeit wie auch die Ca^{2+} -Ströme. Bei Dopamin-Mangel erhöht sich die dendritische Erregbarkeit und damit die Ca^{2+} -Konzentration in den Dendriten über ein kritisches Maß und löst dadurch einen homöostatischen Mechanismus aus, der die zelluläre Aktivität wieder „in Balance“ bringen soll. Dies geschieht über den Abbau der erregenden Hauptquelle: glutamaterge Synapsen. Es wird angenommen, dass der Verlust von corticalen Eingängen zu einer Dysfunktion des indirekten Wegs führt und es in Folge dessen zu einer vermehrten Ausführung von unerwünschten Bewegungen kommt. Auch die Fähigkeit, Gedanken in effiziente Bewegungen umzusetzen, könnte davon betroffen zu sein [62, 70].

3. Die mesocorticolimbischen Projektionsbahnen

3.1 Entscheidungsfindung in der Basalganglienschleife (Verhaltensebene)

Aus evolutionärer Perspektive ist eine Verstärkung von Verhaltensweisen, die unsere individuelle Fitness fördern und uns gut tun (positive Verstärkung) bzw. Verluste und Verletzung reduzieren (negative Verstärkung), für das Überleben eines Individuums von entscheidender Bedeutung. Die Wahl der im Moment optimalen, lohnendsten (oder am wenigsten abstoßenden) Vorgehensweise unter einer Vielzahl von konkurrierenden Alternativen ist *per se* eine ökonomische Entscheidung [77]. Das mesolimbische System ist durch den modulatorischen Einfluss auf die Eingangskerne der Basalganglien in der Lage, eine Priorisierung von „lohnenden“ neuronalen Bahnen durchzuführen und so die Entscheidung und Auswahl von Verhalten in der Basalganglienschleife mitzubestimmen.

Folgende Aufgaben werden durchgeführt:

- (1) eine Assoziationen zwischen Aktionen und damit vorhergesagten Ergebnissen (Belohnung, aber auch Bestrafung) herstellen
- (2) die passende Aktion auswählen und auslösen, während nicht ausgewählte Alternativen unterdrückt werden
- (3) die passende Aktion in einem bestimmten Kontext erlernen
- (4) das Verhalten auf veränderte Ergebnisse dynamisch anpassen.

Als Cortex-Basalganglien-Thalamus-Cortex-Schleifen (CBGTC-Schleife) werden drei ein neuronale Schaltkreis bezeichnet, der einen wertenden Kontext und ein erfahrungsbedingtes Feedback zu geplanten Aktionen geben und damit die Auswahl von Bewegungen, Aktionen und Verhaltensweisen massgeblich beeinflussen (Abb. 18). Die „emotionale“ Bewertung über ein zukünftiges Verhalten findet in den Basalganglien statt. Die Eingangsneurone (MSNs) des Nucleus accumbens erhalten erregende glutamaterge Eingänge aus dem Cortex, die Informationen über geplante Aktionen übertragen, und modulatorische dopaminerge Eingänge des mesolimbischen Signalwegs. Die Dopaminfreisetzung in der Nähe der glutamatergen Synapsen erhöht sich bei neuen oder unerwartet hohen Belohnungen. Dopamin fördert über D1-Rezeptoren die Ausbildung von LTP in lohnenden Bahnen [62]. Die so verbesserte Informationsübertragung hat bei der zukünftigen Auswahl von Aktionen gegenüber konkurrierenden Handlungsoptionen einen Vorteil. Innerhalb der Basalganglienschleife führt der direkte Weg zu einer Erregung des Thalamus und fördert damit die Auslösung von lohnenden Handlungsentwürfen im Cortex. Der indirekte Signalweg fördert das Ausführen von aversivem Meide- und Abwehrverhalten. Dopamin unterdrückt auf diesem Weg über D2-Rezeptoren den Informationsfluss.

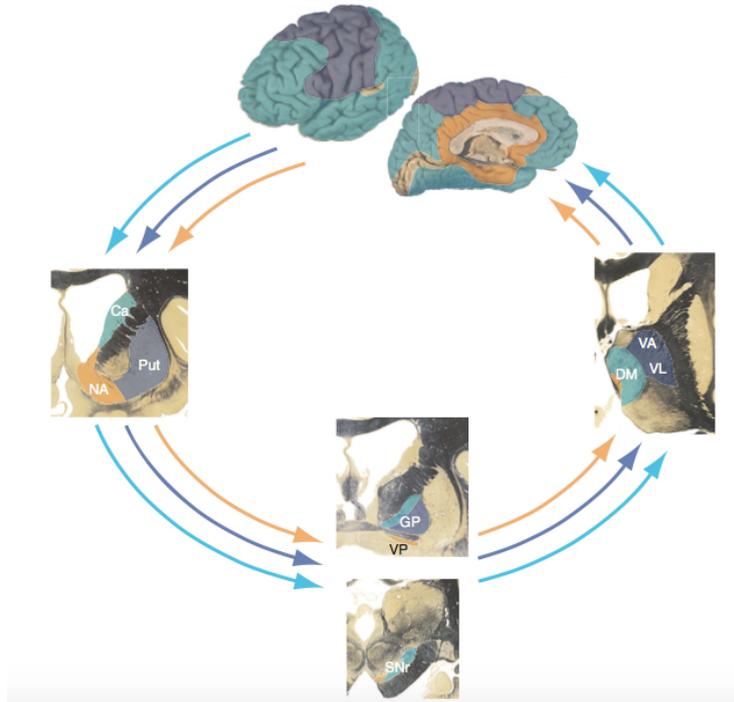


Abb. 18: schematische Darstellung von 3 parallelen Basalganglienschleifen. Projektionen aus dem Assoziationscortex verschalten vornehmlich in den Nucleus caudatus, jene aus dem sensomotorischen Cortex in das Putamen und jene aus limbischen Bereichen zum Nucleus accumbens [Abbildung entnommen aus 113].

3.2 Das ventrale Tegmentum

Das ventrale Tegmentum (Ventral Tegmental Areal, VTA) ist eine heterogene nicht klar abzugrenzende Hirnstruktur im Mittelhirn, die mit ca. 120.000 Zellen [114] den Ursprung der zweitgrößte Gruppe an dopaminergen Neuronen im menschlichen Gehirn in sich trägt (Abb. 19). Sie liegt in direkter Nachbarschaft zur dunkel pigmentierten SNc.

Aufgrund unterschiedlicher Zielgebiete und Funktionen werden die Projektionsneurone des VTA in zwei Hauptprojektionswege unterteilt. Dopaminerge Neurone, die hauptsächlich über das mediale Vorderhirnbündel zum Nucleus accumbens projizieren, und weitere limbisch-subcorticale Regionen wie die *Amygdala*, den *Hippocampus* und den *Bed nucleus* der Stria terminalis innervieren, bilden den mesolimbischen Projektionspfad [115]. Neurone, die primär zum *präfrontalen Cortex* projizieren, werden zum mesocorticalen Projektionspfad gezählt.

Beide Projektionswege stellen den Kernbereich des dopaminergen Verstärkungssystems dar. Sie vermitteln globale Signale von Motivation, Belohnung und Verlangen und beeinflussen so die Entscheidungsfindung, sowie Lern- und Gedächtnisprozesse und letztendlich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten und den Grad der Ausführung von Verhaltensweisen. In einer MRT-Studie [116] wurde gezeigt, dass hoch emotionale Zustände wie Liebe mit der Aktivität im VTA korrelierten. Eine Dysregulation wird mit pathologischen Zuständen wie Schizophrenie und Sucht in Verbindung gebracht [3].

Die Aktivität der dopaminergen Neurone im VTA wird durch das Zusammenspiel von erregenden, hemmenden und modulatorischen Eingängen gesteuert. Das VTA erhält von allen

Regionen, in die es selbst projiziert, reziprok Eingänge und auch Neurone aus anderen Regionen der Basalganglien, der Raphekerne, des Hypothalamus und des Thalamus senden Informationen, welche die Aktivität der dopaminergen Neurone beeinflussen [117, 118]. Hemmende Eingänge erhalten sie hauptsächlich von lokalen GABAergen Interneuronen [115], die ihre Informationen von denselben Hirnregionen wie dopaminerge Neurone erhalten [117, 118], und von Neuronen des ventralen Pallidum und dem rostromedialen tegmentalen Nucleus. Der rostromediale tegmentale Nucleus ist eine Zone innerhalb des VTA, die allgemein als die "Hauptbremse" für das dopaminerge Belohnungssystem angesehen wird [119]. In diesem Kerngebiet konvergieren Informationen über aversive negative Ereignisse von vielen Hirnregionen, wie der lateralen Habenula. Seine Aktivierung wirkt der Belohnungs- und motoraktivierenden Funktion von Dopamin-Neuronen entgegen [120] und erzeugt so das typisch reduzierte Antwortmuster einer negativen Belohnungsvorhersage. Das VTA wird zudem selbst durch serotonerge Neurone des *Raphe dorsalis* and *medianus* moduliert [121]. Link: Steckbriefen von Kerngebieten

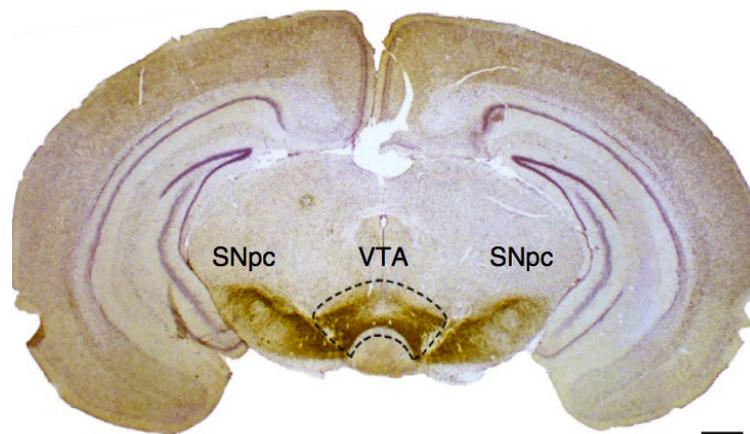


Abb. 19: Coronaler Hirnschnitt einer Maus mit intensiver Tyrosinhydroxylase-Immunreaktivität (braun) im VTA and SNc [Abbildung entnommen aus 122].

3.3 Der Nucleus accumbens

Der Nucleus accumbens ist Eingangsstation der Basalganglien und bildet zusammen mit Teilen des Tuberculum olfactorius das ventrale Striatum [16]. Der Nucleus accumbens ist das zentrale neuronale Substrat, in dem geplante Aktionen einen erfahrungsbedingten Kontext erhalten und der damit die Auswahl und das Ausführen zielgerichteter Verhaltensweisen mitbestimmt [118]. Als Hauptziel dopaminergere VTA-Neurone und Hauptkomponente des mesolimbischen Belohnungssystems ist er beteiligt an emotionalen Lernprozessen, operanter Konditionierung, Motivation, Entscheidungsfindung, Nahrungsaufnahme, Lust, Sexualverhalten, Schlaf. Er verarbeitet aber auch negative Reize und initiiert entsprechende Angst, Meide-, Flucht- und Defensivreaktionen. Der Nucleus accumbens spielt eine entscheidende Rolle beim Setzen von Schwellen für motorische Aktivität, der Impulsivität, dem Risikoverhalten, der Drogensucht und insbesondere in der Wertung von unvorhergesehen Belohnungen.

Eingänge

Der Nucleus accumbens beinhaltet zu 95% GABAerge Projektionsneurone (*medium spiny neurons*, MSNs), die an den Enden der dendritischen Dornfortsätze (spines) glutamaterge und an den Seiten dopaminerge Synapsen ausbilden [synaptische Triade 10]. Erregende glutamaterge Eingänge kommen aus verschiedenen Hirnarealen, von denen der präfrontale Cortex, der Hippocampus, die Amygdala und der Thalamus die wichtigsten Quellen sind (Abb. 20). Im Ruhezustand wird die Aktivität der MSNs von lokalen GABAergen Interneuronen gesenkt. Zeitnahe Wechselwirkungen zwischen Dopamin und Glutamat können in den glutamergen Synapsen die Kommunikation verändern und spezifisch „lohnende/vorteilsbringende“ Bahnen fördern und „negative/nachteilige“ Bahnen hemmen. Dopamin fördert die Langzeitpotentierung an Synapsen *via* D1-Rezeptoraktivierung und die Langzeitdepression *via* D2-Rezeptoraktivierung [65]. Neben den MSNs finden sich große *aspiny* cholinerge Interneurone und lokale GABAergen Interneurone im ventralen Striatum.

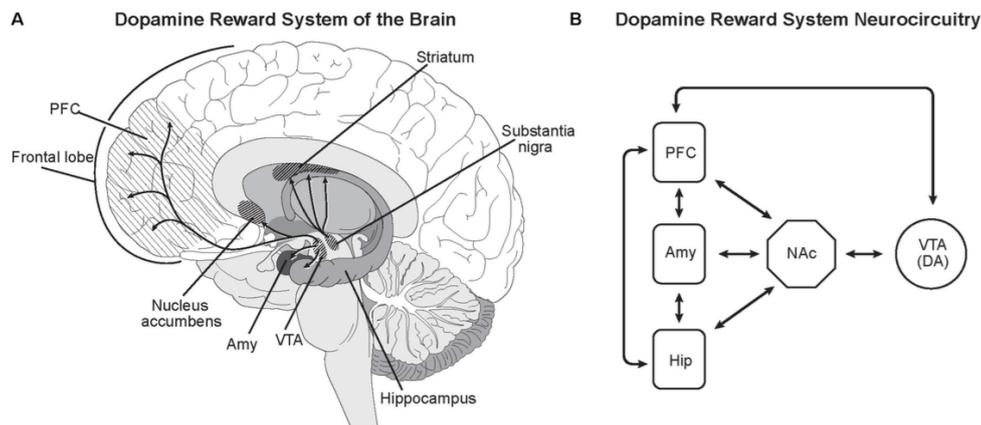


Abb. 20: Schematische Darstellung der Lage im Gehirn (A) und der wichtigsten Verschaltungen (B) des Nucleus accumbens (NAc) [Abbildung entnommen aus 123]. Amy: Amygdala, Hip: Hippocampus, PFC: präfrontaler Cortex

Medium Spiny Neurons (MSNs)

Im Nucleus accumbens findet man hauptsächlich zwei MSN-Subtypen, deren Aktivierung gegensätzliche Verhaltensweisen auslöst. Sie unterscheiden sich zudem in den exprimierten Rezeptoren und Co-Transmittern. Eine kleine Subpopulation von MSNs (6% der MSNs der Kernregion) co-exprimieren D1- und D2-Rezeptoren [118, 124]

Aktivierte **D1-MSNs** verstärken zielgerichtetes Verhalten und werden dem direkten Signalweges zugeordnet. Sie exprimieren D1-Dopaminrezeptoren und Adenosin-A1-Rezeptoren und setzen neben GABA auch Dynorphin und Substanz-P als Co-Transmitter frei. D1-MSNs vermitteln ein auf Belohnungen basiertes Lernen und verleihen Reizen, die Belohnungen vorhersagen, eine motivationale Komponente, die zu einer erhöhten Aufmerksamkeit und einem

Verlangen führt (*Incentive salience*). Im direkten Signalweg fördert Dopamin die Auswahl und Auslösung von Verhaltensweisen, die mit Belohnungen assoziiert werden.

Aktivierte **D2-MSNs** fördern das Ausführen von Meide-, Abwehr- oder Fluchtverhalten. Sie exprimieren D2-Dopaminrezeptoren und Adenosin-A2A-Rezeptoren und setzen neben GABA auch Enkephalin als Co-Transmitter frei. Der indirekte Weg vermittelt Reize und Ereignisse mit negativem Charakter und ein auf Strafe basiertes Lernen und dient der Vermeidung von aversiven Reizen durch Abwehr- und Fluchtreaktionen. Im indirekten Signalweg unterdrückt Dopamin die Aktivität der D2-MSNs und verhindert so die Auswahl und Auslösung von aversiven Verhaltensweisen.

MSNs projizieren primär zu anderen Basalganglien-Kernen, aber auch zum Thalamus, Hypothalamus und dem lateralen Septum (verbindet Hippocampus mit VTA). Sowohl D1- als auch D2-MSNs können je nach Projektionsmuster die Thalamusaktivität hemmen oder enthemmen [124]. Eine optogenetische Stimulation von D1-MSNs kann allein eine anhaltende Verstärkung auslösen. Die gleiche Stimulation bei D2-MSNs ist hinreichend, um eine vorübergehende Bestrafung zu induzieren. Die Aktivierung dieser Schaltkreise scheint also ausreichend zu sein, um die Wahrscheinlichkeit der Ausführung zukünftiger Aktionen zu ändern [125]. Dopamin als Belohnungssignal ist am wirksamsten im Zusammenspiel beider Wege. Das Fördern lohnender und das gleichzeitige Unterdrücken aversiver Handlungen hat einen größeren Effekt auf das Auslösen lohnender Aktionen, als eine einseitige Aktivierung des direkten Wegs [77]. Die MSNs reagieren zudem viel schneller auf einen Dopaminanstieg, wenn die Eingänge aus u.a. Amygdala und präfrontalem Cortex zusammenfallen (Koinzidenz-Detektor).

Kern- und Schalenregion im Nucleus accumbens

Der Nucleus accumbens wird in eine medial-caudale Schalenregion (*shell*) und eine lateral-rostrale Kernregion (*core*) unterteilt [126]. Beide enthalten sowohl D1- als auch D2-MSNs, weisen jedoch strukturelle und funktionelle Besonderheiten auf.

In der Schalenregion findet man im Vergleich zur Kernregion größere Mengen von Dopamin, Serotonin und Substanz P und eine höhere Dichte an Serotonin-Rezeptoren. Es wird vermutet, dass in der Schalenregion vorrangig Neues (*novelty*), Belohnungen und Nahrungsaufnahme (und Drogensucht) bearbeitet werden. Die Antworten entsprechen Vorhersage-, Erwartungs- oder Auffälligkeitssignalen. Eine hohe Dopaminausschüttung kodiert in der Schalenregion das Verlangen nach Belohnung und aktualisiert den Wert der Belohnung (*reward prediction error*). Zellen der Schalenregion sind sensitiver für Kokain als Zellen der Kernregion [127].

Emotional negative Verarbeitung findet ebenfalls statt. Innerhalb der Schalenregion verteilen sich MSNs (Abb. 21), die positive oder negative Motivation verarbeiten, in einem rostrocaudalen Gradienten [27, 128]. Lokale Stimulationen lösen in der äußersten rostralen Schale

positive, lustvolle (hedonischen) Reaktionen (Bedürfnisbefriedigung, Nahrungsaufnahme, Platzpräferenz und Zucker, „*Liking*“) aus, während sie am kaudalen Ende ängstliches und defensives Verhalten erzeugen (Angst, Platzvermeidung, Ekel, „*Dislike*“). In mittleren Regionen konnten Stimulationen sowohl positive als auch negative Effekte auf die Motivation erzeugen.

Die mediale Schalenregion enthält zudem einen Lust-*Hotspot* in der Rostralhälfte, deren Stimulation mit z.B. Opioiden die Reaktionen von „Mögen“ (Glücksgefühl) auslöst und einen kaudal gelegenen hedonischen *coldspot*, dessen Stimulation ein „nicht mögen“ hervorruft. Diese funktionellen Stellen überlappen sich mit dem Motivationsgradienten der NAc-Schale [71].

In der Kernregion findet man relativ zur Schalenregion größere Mengen von Enkephalin und eine höhere Dichte GABA_A-Rezeptoren. Die Antworten der Zellen entsprechen ebenfalls einem Belohnungsvorhersagesignal. In dieser Region werden Prozesse des räumlichen Lernens und Reaktionen auf motivierende Stimuli reguliert. Dopamin fördert in dieser Kernregion neue (motorische) Verhaltensweisen, die zukünftig den Erhalt von Belohnungen erleichtern sollen. D2-MSNs dieser Region sind zudem an der Regulation von Tiefschlaf (*slow-wave sleep*) beteiligt [129]. Über ihre nachfolgenden Verschaltungen sind D1-MSNs und D2-MSNs in der Lage, den Informationsfluss kognitiver und affektiver Signale zu motorischen Systemen dynamisch und adaptiv zu steuern.

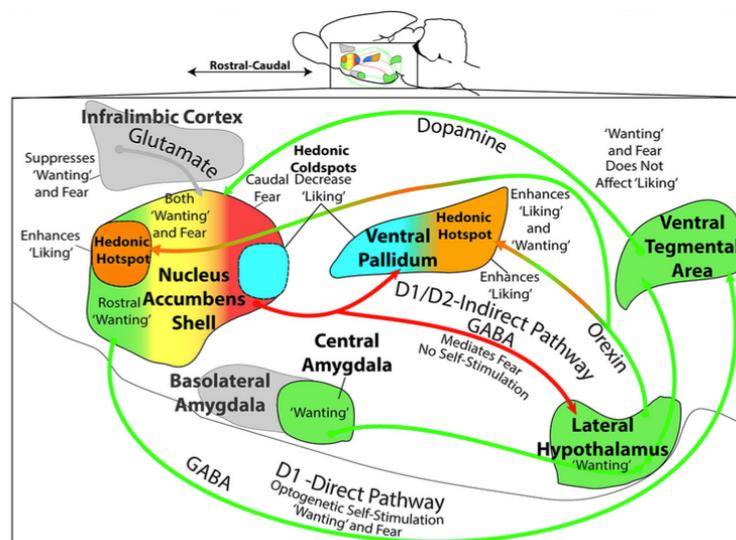


Abb. 21: schematische Darstellung der Schalenregion des Nucleus accumbens im Rattenhirn und wichtige Schaltkreise, die an der Vermittlung von „Mögen“, „Wollen“ und „Furcht“ beteiligt sind [Abbildung entnommen aus 71]

3.4 Signalwege in den Basalganglien

Wie im Neostriatum (nigrostriataler Projektionspfad) geht man nach wie vor davon aus, dass MSNs des Nucleus accumbens über direkte (GO) Signalpfade enthemmend (Disinhibition) auf den Thalamus wirken und über indirekte (noGo) Signalpfade die Hemmung auf den Thalamus

verstärken (Pro-Inhibition) und auf diese Weise die Wahl und das Auslösen von Verhaltensweisen beeinflussen. Eine strikte Unterteilung, dass D1-MSNs ausschliesslich zum direkten und D2-MSNs zum indirekten Signalpfad projizieren, gibt es für den Accumbens jedoch so nicht [78, 130].

Die Substantia nigra Pars reticulata (SNr) ist ein Ausgangskern der Basalganglien, dessen *aspinny* GABAerge Projektionsneurone die Aktivität von motorischen Ausgangsregionen im medial-dorsalen und ventral-anteriore Thalamus permanent hemmen. Die GABAergen D1-MSNs des direkten Signalpfads verschalten monosynaptisch in die SNr und lösen diese „Bremse“ zum Thalamus. D2-MSNs verschalten nicht in in die SNr-Region. Ein Großteil der D1-MSNs innerviert über Kollaterale (Seitenäste) jedoch auch die zweite wichtige Schaltstation, das ventrale Pallidum [130, 131]. Dieser unerwartete Seitenast ist maßgeblich an der Umsetzung von Motivation in Handlung beteiligt und scheint bei der Drogenbeschaffung (drug seeking) essentiell zu sein.

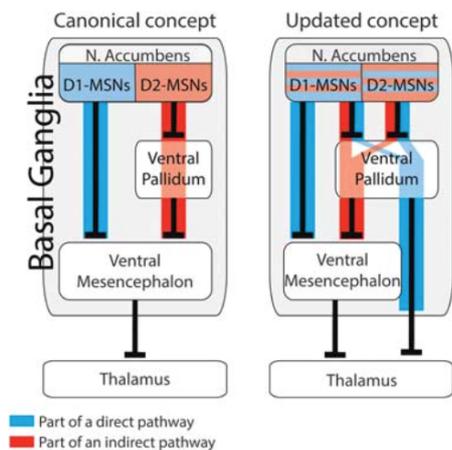


Abb. 22: schematische Darstellung von einem früheren (links) und einem aktuellen Konzept (rechts) der direkten und indirekten Signalwege des Nucleus accumbens [Abbildung entnommen aus 130]

Das ventrale Pallidum [132, 133] kann nach den Projektionen seiner Zellen in Subregionen unterteilt werden (Abb. 22). Entsprechend der klassischen Vorstellungen vom indirekten Signalpfad [61] projizieren GABAerge Neurone der dorsolateralen Subregion auf den Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra Pars reticulata und verstärken so den hemmenden Einfluss auf den Thalamus (Pro-Inhibition). Die Zellen dieses indirekten Signalwegs erhalten hemmende Eingänge von D2-MSNs und D1-MSNs [134] und geben somit den D1-MSNs eine Möglichkeit, die Aktivität des Thalamus (und bestimmte Verhalten) zu unterdrücken.

Das ventrale Pallidum dient nicht nur als Zwischenstation innerhalb der Basalganglien, sondern auch als Ausgangskern [133]. GABAerge Neurone der ventro-medialen Subregion projizieren direkt zum medio-dorsalen Thalamus. D2-MSNs, die zu diesen Zellen projizieren, sind daher Teil eines neuen direkten Signalpfades, der die Möglichkeit eröffnet, den Thalamus durch Enthemmung zu aktivieren und spezifische Verhaltensweisen auszulösen [124, 130]. Anders als beim klassischen Modell der Basalganglien wird also erst im ventralen Pallidum bestimmt, ob ein Neuron Teil zum direkten oder indirekten Signalwegs gehört. Um die Komplexität noch weiter zu steigern, sei nur erwähnt, dass etwa 15% aller pallidalen Zellen über Seitenäste sowohl auf den

direkten als auch auf den indirekten Signalpfad projizieren [130] und etwa 50% aller medio-dorsalen pallidalen Neuronen synaptische Eingänge von D1- und D2-MSNs erhalten [124].

CA3-VTA Schleife

[32, 135]

Eine Möglichkeit, wie Kontext und Belohnung im Gehirn verknüpft werden könnten, ist die CA3-VTA Schleife. Über diese Schleife kommunizieren CA3-Neurone des dorsalen Hippocampus mit dopaminergen Neuronen des VTA über eine Zwischenstation (laterales Septum) miteinander. Es wird angenommen, dass auf diese Weise das VTA Kontextinformationen aus dem Hippocampus erhält. Experimentell konnte die Aktivität von Dopamin-Zellen im VTA über eine Theta-Wellen-Stimulation von CA3 erhöht werden. Die vermutete Sequenz des Vorgangs lautet wie folgt: 1. glutamaterge CA3-Neurone erregen GABAerge Neurone im lateralen Septum, die 2. ihrerseits lokale GABAerge Neurone im VTA hemmen und damit dopaminerge Neurone enthemmen und aktivieren (Dis-Inhibition).

Accumbens-VTA Schleife

[136]

Im VTA befinden sich lokale GABAerge Interneurone, welche die Aktivität der dopaminergen Zellen über direkte Kontakte permanent unterdrücken. Ihr Anteil an der Gesamtzahl aller synaptischen Eingänge liegt zwischen 40% und 70% [32]. Einige Neurone der lateralen Schalen-Region des Accumbens, die Kontextinformationen von Belohnung codieren [136], erhöhen die Aktivität der dopaminergen Neurone, indem sie diese lokalen Interneurone direkt hemmen (Dis-Inhibition). Dieser Enthemmungsmechanismus ist auch eine Ansatzstelle für Opiate. Andere Neurone aus der medialen Schalen-Region hemmen dopaminerge VTA-Neurone durch direkten Kontakt.

Der Einfluss des mesolimbischen Systems auf die Schlaf-Wach-Phase

Alle höheren tierischen Organismen schlafen bzw. zeigen schlafähnliches Ruheverhalten. Wann und wie lange wir schlafen wird durch einen circadianen und einen homöostatischen Regelkreis kontrolliert. Im circadianen Regelkreis wird unser Schlaf-Wach-Rhythmus während des Tages über unsere interne biologische Uhr im suprachiasmatischen Nucleus gesteuert. Der homöostatischen Regelkreis integriert vorherige Schlaf- und Wachphasen und erzeugt einen Druck zu Schlafen, wenn die Dauer der wachen Phase eine kritische Länge überschreitet. Unser Schlafverhalten wird jedoch auch von emotionalen Faktoren beeinflusst. Menschen überwinden die Schläfrigkeit, wenn Aufmerksamkeit erforderlich ist, verspüren aber auch den unausweichlichen Wunsch, in langweiligen Situationen zu schlafen. Motivierende Reize oder Ereignisse wie sie durch das mesolimbische System vermittelt werden, können auch ein Einschlafen verhindern. Dieser Eingriff in den Tiefschlaf (*slow-wave sleep*) findet über die D2-MSNs des indirekten Signalwegs im Kern des Nucleus accumbens statt. Diese Neurone exprimieren u.a. Adenosin-A2A-Rezeptoren

von denen bekannt ist, dass ihre Aktivierung durch Adenosin den allgemeinen Erregungszustand senkt und ein Einschlafen fördert [129]. Koffein ist ein nicht-selektiver Adenosinrezeptor-Antagonist. Eine optogenetische Aktivierung des indirekten Wegs löste auch Tiefschlaf in Mäusen aus. Eine optogenetische Hemmung verhinderte hingegen die Schlafinduktion. Da eine Dopaminfreisetzung im indirekten Pfad von hemmender Natur ist, wurde geschlussfolgert, dass die D2-MSNs die Schnittstelle zwischen Motivation und erhöhter Wachheit darstellen.

3.5 Gedächtnisbildung

Für die bewusste Speicherung neuer Informationen, die Bildung von Assoziationen und das Abrufen von Fakten und Ereignissen sind die **Hippocampus-Formation** [137] und das **mediale Temporalsystem** von entscheidender Bedeutung [138]. Die **Amygdala** fördert die Langzeitkonsolidierung, wenn die gelernten Informationen emotional und bedeutend sind [139]. Der Speicherort des deklarativen Gedächtnisses ist der gesamte **Neocortex** [140]. Im Zentrum des episodischen Gedächtnisses scheint die Interaktion zwischen dem **mediotemporalen Lappen** und dem **präfrontalen Cortex** zu stehen [141]. Für das Erlernen und die Langzeitspeicherung von Bewegungsfolgen (Fahrradfahren, Klavierspielen) sind vor allem subcorticale Strukturen, wie die **Basalganglien** (action selection) und das **Kleinhirn** (Cerebellum, sensomotorische Koordination) verantwortlich [142]. Das Kleinhirn scheint an der zeitlichen Verarbeitung und Wahrnehmung beteiligt zu sein und hat Verbindungen zum präfrontalen und motorischen Cortex, die ebenfalls an der Gedächtnisbildung beteiligt sind. Link: Gedächtnis

3.6 Semantische und episodische Gedächtnisbildung

Das Erleben einer komplexen Situation und das spätere Abrufen einer Erinnerung an diese Situation aktiviert im Gehirn das gleiche Set von Nervenzellen, deren Aktivität in beiden Fällen einem ähnlichen Muster folgt. Unser Gedächtnis ist kein Register, in der für jede Erinnerung eine neue Akte geschaffen wird, die in einem speziellen Ort gespeichert wird. Vielmehr ist der gesamte **Neocortex** Speicherort des deklarativen Gedächtnisses (Abb. 23). Das Speichern und Abrufen von verschiedenen Sinneswahrnehmungen in einer Erinnerung findet je nach Modalität (Sehen, Hören, Riechen, Schmecken) in den dafür vorhergesehenen sensorischen Verarbeitungsstrukturen statt (modalitätsspezifische Repräsentation). Gedächtnisbildung ist also die Verknüpfung einzelner Inhalte zu einem Ganzen. Erinnern wir uns an eine spezielle Situation, sind viele Neurone in vielen Arealen orchestriert aktiv und decodieren die Erinnerungen.

Im Hippocampus fließen die Informationen verschiedener sensorischer Systeme zusammen, werden verarbeitet und reziprok an den Cortex zurückgesandt. Der **Hippocampus** stellt eine Verbindungen zwischen zuvor schlecht bzw. unverbundenen corticalen Repräsentationen her, wenn sie in einer bestimmten Situation miteinander aktiviert werden. Er gibt ihnen damit einen größeren Kontext und erzeugt ein Gesamtbild des Gedächtnisinhaltes (*binding*).

Er ist eine notwendige Schaltstation für die Überführung von Gedächtnisinhalten aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis. (Link: Gedächtnis)

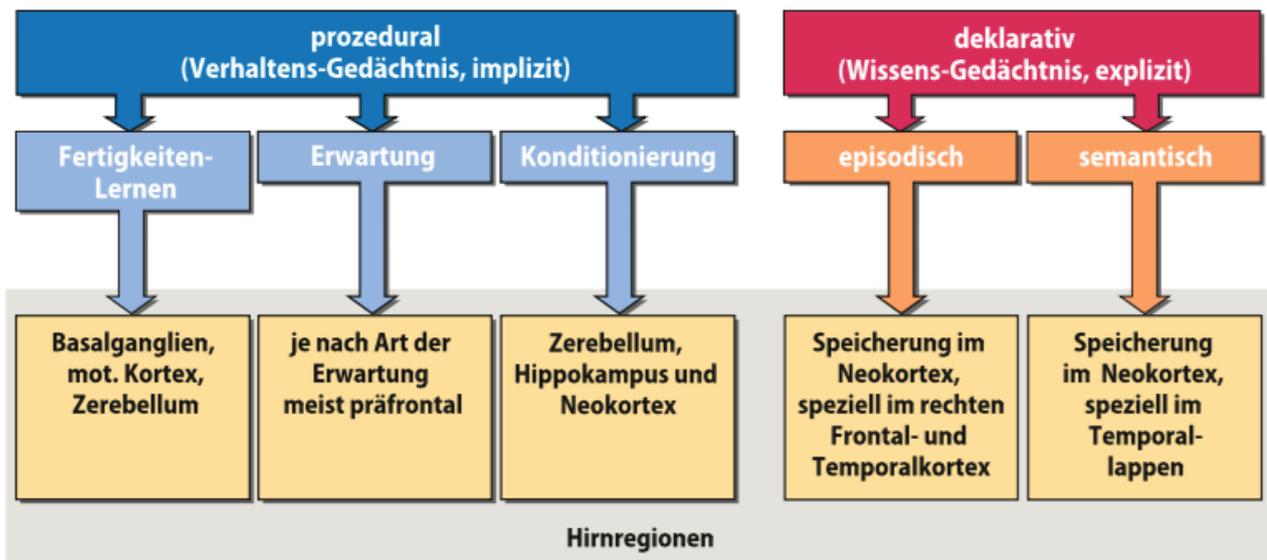


Abb. 23: schematische Darstellung der Langzeit-Gedächtnisarten [Abbildung entnommen aus 143]

3.7 Der Hippocampus

Der **Hippocampus** (Abb. 24) erhält über den **entorhinalen Cortex** Eingänge aus allen sensorischen Assoziationsfeldern des **Neocortex**, sowie vom limbischen System (hauptsächlich **Gyrus cinguli** und dem **orbitofrontalen Cortex**) und dem **temporalen Cortex** [137]. Gleichzeitig hat er aber auch eigene erregende Ausgänge zu genau diesen Assoziationsfeldern im Cortex (reziproke Verschaltung). Bei der Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten erhalten hippocampale Nervenzellen von vielen Cortexarealen, die durch ein Ereignis unabhängig aktiviert werden, zeitgleich Informationen über einzelne Elemente dieses Ereignisses oder Lernvorgangs (Form, Farbe, Geruch, Geschmack, Position) und verkettet diese Repräsentationen miteinander [137]. Auf zellulärer Ebene findet im Hippocampus eine Langzeitpotenzierung statt [144]. Es werden synaptische Verbindungen von Zellen dauerhaft gestärkt, die durch diese unterschiedlichen gleichzeitig eintreffenden Informationen sehr stark erregt werden (Koinzidenz-Detektor). Diese gestärkten Bahnen sind zu Beginn beim Abruf der Erinnerung an der gleichzeitigen orchestrierten Aktivierung der entsprechenden Cortexareale beteiligt. Über ein wiederholtes bewusstes Erinnern bilden sich mit einer Verzögerung auch direkte Verbindungen zwischen den beteiligten Assoziationsarealen (Konsolidierung auf Systemebene) und ein cortico-hippokampaler „Umweg“ wird nicht mehr benötigt. Nach abgeschlossener Konsolidierung sind die festen intracorticalen Verbindungen ausreichend, um eine Erinnerung abzurufen und einzelne Reize können ganze Erinnerungen als Einheit im Cortex aktivieren.

Klinische Befunde bestätigen diese Theorie. Patienten mit beidseitiger Hippocampus-Läsion können keine neuen Informationen speichern und wiedergeben (anterograde Amnesie), aber sehr wohl auf alte Erinnerungen zurückgreifen, die sich vor der Schädigung ereigneten. Das mediale Temporallappensystem muss während der Darbietung oder Wiederholung des Gedächtnisinhalts aktiv sein, damit sich zwischen den verschiedenen Reizen, die während der Einprägung präsent sind, assoziative Verbindungen ausbilden können.

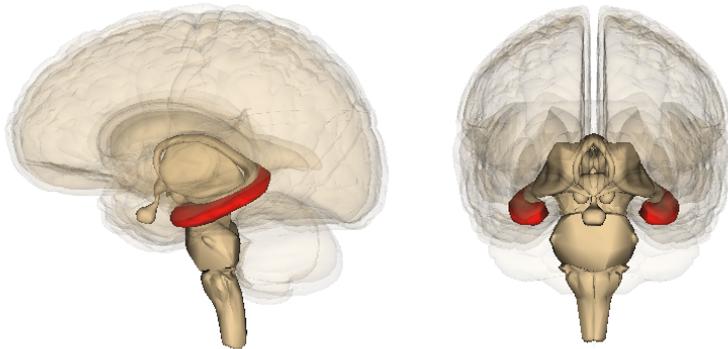


Abb. 24: 3D-Rekonstruktion des Hippocampus im menschlichen Gehirn [74]

Zahlreiche Untersuchungen belegen [145], dass der Schlaf für die Bildung des Langzeitgedächtnisses von entscheidender Bedeutung ist. Das Standard-Modell der Konsolidierungstheorie geht davon aus, dass der Hippocampus zum Zeitpunkt der Informationsaufnahme (Online-modus) lernt und neue deklarative Informationen vorübergehend in Neuronen der CA1-Schicht des Hippocampus gespeichert werden [144]. Während des Schlafes (Offline-Modus) werden diese gespeicherten Informationen reaktiviert und allmählich auf andere corticale Netzwerke (Assoziationsareale) umverteilt, die dann den Langzeitspeicher repräsentieren. Dabei kommt es in der CA3-Schicht des Hippocampus zu einer synchronen Hyperaktivität, deren Erregung sich über den gesamten Hippocampus ausbreitet und zum Cortex übertragen wird [146].

Die aktive Systemkonsolidierung des Gedächtnisses ist selektiv und speichert bevorzugt emotionale Erfahrungen (Abb. 25). Hierbei spielt das dopaminerge mesolimbische Belohnungssystem eine wichtige Rolle. Obwohl die Verzweigungen des VTA im Hippocampus eher spärlich auftreten, konnte bei Mäusen durch optogenetische Stimulationen von dopaminergen Neuronen im VTA während des Lernens sowohl die Konsolidierung als auch die Offline-Reaktivierung im Schlaf verbessert werden [21]. Die VTA-Neurone benötigen nicht zwingend eine Belohnung und feuern auch bei der Präsentation von neuen Reizen und erhöhen die Erregbarkeit von hippocampalen Neuronen *via* D1 / D5-Rezeptoren. Zudem wird Dopamin wohl auch von noradrenergen Fasern des Locus coeruleus im Hippocampus ausgeschüttet. Experimente deuten aber an, dass sie ebenfalls durch neue Reize erregt werden, erhöhte Lernerfolge hier aber eher durch eine erhöhte Wachsamkeit hervorgerufen werden [21].

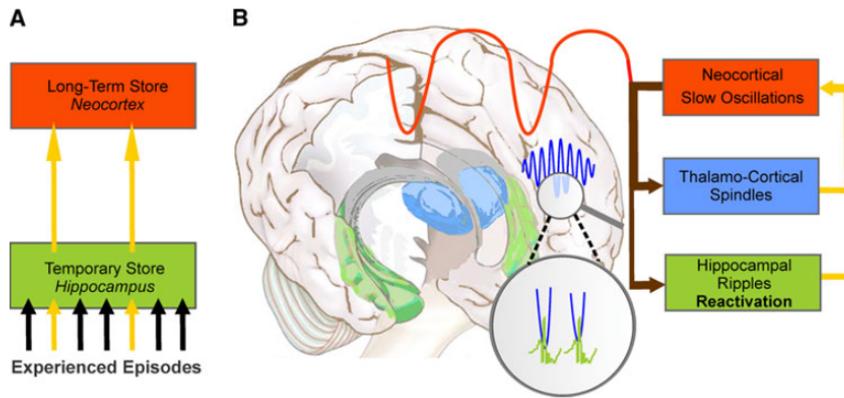


Abb. 25: schematische Darstellung der aktiven Systemkonsolidierung während des Schlafs [Abbildung entnommen aus 145]

Langzeitpotenzierung und Gedächtniskonsolidierung

Zu Beginn der Gedächtnisbildung findet auf zellulärer Ebene eine schnelle Konsolidierung im Hippocampus statt [144]. Die Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP) ist ein Prozess, bei dem eine kurzfristig erhöhte Aktivität die Übertragung von synaptischen Verbindungen zwischen zwei Zellen dauerhaft verbessert. Aus zuvor schwachen Verbindungen können dadurch starke bevorzugte Bahnen in einem Netzwerk werden. Experimentell wird LTP in Hippocampus-Hirnschnitten durch eine hochfrequente Reizung eines präsynaptischen Neurons ausgelöst (zeitliche Summation). Diese Form der Erregung über nur ein einzelnes präsynaptisches Neuron stärkt im sich verhaltenden Tier Verbindungen zum geschalteten Neuron und erhöht die Wahrscheinlichkeit z.B. auf einen bestimmten Reiz zu reagieren. Eine LTP-auslösende Erregung wird aber auch beim Lernen erzeugt, wenn ein Neuron über mehrere Synapsen von mehreren Zellen zur gleichen Zeit erregende Potentiale erhält (räumliche Summation). Erhält z.B. ein hippocampales CA1-Neuron über verschiedene Wege konvergierende Informationen z.B. über etwa Form, Farbe, Position eines Gegenstandes, summieren sich die gleichzeitig eintreffenden einzelnen Erregungen und setzen Prozesse in Gang, welche die Synapsen der empfangenden Zelle in diesem Netzwerk stärkt. Dadurch findet eine Verknüpfung der einzelnen Elemente statt, die für das spätere Abrufen einer Erinnerung notwendig ist. Die Nervenzellen im Hippocampus fungieren also als Koinzidenz-Detektoren, die dann maximal feuern, wenn sie gleichzeitig von mehreren vorgeschalteten Zellen erregt werden. interner Link: LTP

Der Neuigkeiten-Detektor

Der Hippocampus ist ein Neuigkeiten-Detektor [novelty detector, 147] und auch dopaminerge Neurone im VTA und in der Substantia nigra werden von neuen Reizen verstärkt aktiviert [21, 22]. Sie sorgen in unbekanntem Umgebungen für einen erhöhten Dopaminspiegel im Hippocampus. Bei Ratten, die sich in einer neuen Umgebung bewegten, konnte gezeigt werden, dass die Schwelle zur Bildung von LTPs in CA1 Neuronen stark gesenkt war und dass Tiere Informationen in diesem Kontext besser erlernten. Der Effekt, der nur für einen kurzen Zeitraum sichtbar ist, wird über die Aktivierung von D1/D5-Rezeptoren *via* Proteinkinase A vermittelt.

Dopamin scheint die Speicherung unvorhergesehener Informationen im CA1-Bereich durch Senken der Auslöse-Schwelle für LTPs zu erleichtern.

Die hippocampale-VTA Schleife

In Diskussionen wie Informationen Eingang ins Langzeitgedächtnis erhalten, findet man auch das Modell einer funktionellen hippocampalen-VTA Schleife [148]. Die Aktivierung der Schleife beginnt, wenn der Hippocampus neue Informationen erkennt, die noch nicht in seinem Langzeitgedächtnis gespeichert sind. Das resultierende Neuheits-Signal wird über das Subiculum, den Nucleus accumbens und das ventrale Pallidum an das VTA weitergeleitet und trägt dort zur Aktivierung der dopaminergen Zellen bei. Im aufsteigenden Teil der Schleife wird Dopamin (DA) im Hippocampus freigesetzt. Dies führt zu einer Verbesserung von LTP und Lernen.

3.8 Die Amygdala

(Corpus Amygdaloideum, Nucleus Amygdalae, Mandelkern)

Hippocampus und Amygdala (Abb. 26) sind wichtige Komponenten des limbischen Systems. Durch diese beiden Hirnareale werden alle aus der Umwelt eintreffenden Informationen emotional bewertet [149]. Die Amygdala ist an Gedächtnisprozessen, der Entscheidungsfindung und emotionalen Reaktionen beteiligt. Über wichtige Ausgänge hält sie Kontakt zum Hypothalamus, zum Thalamus (dorsomedialer und retikulärer Kern), dem VTA, dem Locus coeruleus und dem laterodorsalen Tegmentum und zu den Kernen des Trigeminus-Nervs und des Gesichtsnervs.

Ereignisse, die mit Überraschungen, Angst, Schrecken oder großer Freude verknüpft werden, werden schneller und dauerhafter im Gedächtnis gespeichert, als Alltagserlebnisse. Bei der Speicherung und Einspeisung von Affekt-Erfahrungen wird der Amygdala besondere Bedeutung zugeschrieben [149].

Die Amygdala besteht aus zwei Mandel-förmigen Gruppen von Kerngebieten, die tief und medial innerhalb der Schläfenlappen (Temporallappen) liegen [150]. Die Kerngebiete werden unterteilt in: basolateraler Komplex, medialer Kern, zentraler Kern und interkaliertes Zellcluster [151]. Der basolaterale Komplex kann weiter in den lateralen, den basalen und den akzessorischen Basalnukleus unterteilt werden.

Der mediale Kern erhält Eingänge vom Bulbus olfactorius und dem olfaktorischen Cortex und ist an der Geruchs- und Pheromonverarbeitung beteiligt. Die laterale Amygdala erhält Eingänge von den sensorischen Systemen und sendet die Informationen an die anderen Kerne des basolateralen Komplex und an die zentromedialen Kerne. Die zentromedialen Kerne sind die Hauptausgangsorte für den basolateralen Komplex. Sie sind an der Steuerung der allgemeinen emotionalen Erregung beteiligt und vermitteln vegetative und motorische Reaktionen [150]. Die zentralen Kerne der Amygdala lösen z.B. zusammen mit dem *Bed Nucleus* der Stria terminalis und

dem Hypothalamus Angst- und Abwehrreaktionen (*Freezing* oder Flucht) sowie Anpassungen des autonomen Nervensystems aus (erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz, erhöhter Blutzuckerspiegel).

Es gibt funktionelle Unterschiede zwischen der rechten und der linken Amygdala [152]. Elektrische Stimulationen der rechten Amygdala verursachen negative Emotionen (Angst und Traurigkeit). Im Gegensatz dazu können Stimulationen der linken Amygdala entweder angenehme Glücksgefühle oder Angst und Traurigkeit auslösen. Die rechte und die linke Amygdala speichern unabhängig voneinander Informationen, arbeiten jedoch zusammen, um Emotionen zu speichern und zu interpretieren. Die rechte Amygdala verknüpft Zeit und Ort mit emotionalen Eigenschaften und spielt eine wichtige Rolle im episodischen Gedächtnisses (autobiografische Aspekte). Bei der Angstkonditionierung erhält ein neutraler Reiz in der rechten Amygdala seinen aversiven Kontext. Die linke Amygdala ist hingegen am Belohnungssystem beteiligt.

Die Amygdala weist geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Die Amygdala von Männern ist etwas größer als die von Frauen [153] und sie verarbeiten emotionale Informationen auf unterschiedlichen Seiten [154]. Frauen verarbeiten emotionale Ereignisse vorrangig in der linken, Männer hingegen in der rechten Amygdala. In dieser Lateralisierung wird eine mögliche Ursache darin gesehen, dass Männer dazu neigen, physisch auf emotionale Reize zu reagieren, wohingegen Frauen eher nachdenken als handeln.

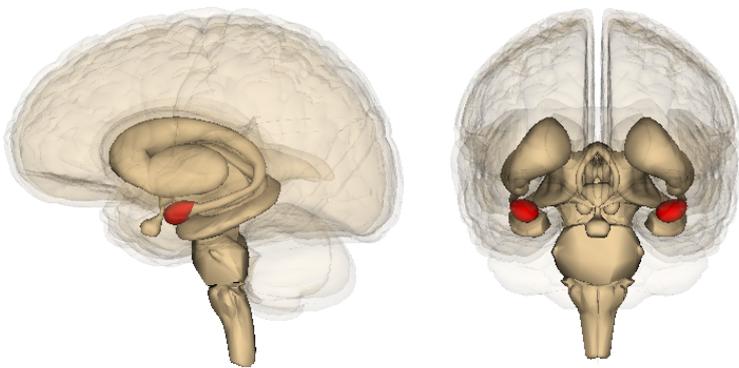


Abb. 26: 3D-Rekonstruktion der Amygdala im menschlichen Gehirn [74]

Emotionales Gedächtnisbildung

Der Hippocampus ist an der Verknüpfung und Speicherung von Kontextinformationen beteiligt und der anteriore cinguläre Cortex (anteriorer Gyrus Cinguli) verarbeitet eher unangenehme nozizeptive Reize. Die Amygdala wird durch emotionale Informationen aktiviert und unterstützt die Gedächtniskonsolidierung von gleichzeitig eingehenden kontextuellen und unangenehmen Verknüpfungen [155]. Amygdala-Neurone zeigen während emotionaler Erregung oft eine erhöhte synchronisierte Aktivität [Theta-Aktivität 156], von der angenommen wird, dass sie die Wechselbeziehungen in neocorticalen Strukturen verstärkt und so die Aufrechterhaltung von

deklarativen Gedächtnisinhalten fördert. Experimentelle Stimulationen der basolateralen Kerne allein können ebenfalls die Gedächtnisbildung verbessern, während Läsionen das durch Emotionen gestärkte Gedächtnis bzw. das emotionale Lernen stark beeinträchtigen.

Dopamineffekte in der Amygdala

In assoziativen Lernparadigmen wie der Angstkonditionierung wird ein neutraler Stimulus (der konditionierte Stimulus) mit einem unconditionierten Stimulus (z.B. elektrischer Schock, *footshock*) so gepaart, dass er später allein Angstreaktionen hervorruft. Bei diesem assoziativen Lernvorgang findet eine Langzeitpotenzierung (LTP) der glutamatergen synaptischen Verbindungen in der lateralen Amygdala statt [157]. Eine erhöhte Freisetzung von Dopamin von Neuronen des VTA unterstützt unter Stressbedingungen die Induktion von LTPs, indem es den Informationsfluss innerhalb der lateralen Amygdala sowohl auf Eingangs- als auch auf Ausgangsebene erhöht. Eine reduzierte Dopaminfreisetzung oder eine Blockade von D2-Rezeptoren in der Amygdala reduziert hingegen die konditionierte Angst deutlich [50].

Die Hauptprojektionszellen in der lateralen Amygdala sind glutamaterge Pyramiden-Neuronen, die denen im Hippocampus sehr ähneln. Ihre Aktivität wird permanent durch spezifische lokale GABAerge Interneurone (*paracapsular intercalated cells*) gehemmt. Dopamin unterdrückt *via* D2-Rezeptoren die Aktivität dieser hemmenden Interneurone und fördert so durch Enthemmung (Dis-Inhibition) die synaptische Übertragung von parallel eingehenden corticalen Sinnesinformationen und die Auslösung von LTP [158]. Noradrenalin, das auch während emotional erregender Erlebnisse freigesetzt wird, aktiviert direkt erregende Signalkaskaden in den Projektionsneuronen der basolateralen Amygdala und verbessert so ebenfalls das Gedächtnis für emotionale Ereignisse [159].

In der Amygdala werden nicht nur emotional negative Reize verarbeitet, sondern auch das Belohnungslernen unterstützt. Spezifische Neurone reagieren auf positive Reize [160] und Läsionen des zentralen Kern senken entsprechende Lernleistungen.

Angst

Angst ist eine evolutionär sehr alte Reaktion, die durch unmittelbare Bedrohungen ausgelöst wird und schnelle Abwehrreaktionen wie Angriff oder Flucht hervorruft. Die Amygdala wird aktiver, wenn ein Tier sich bedroht fühlt und Angstzustände durchlebt, wobei das Level der Aktivierung und der Grad der empfundenen Angst miteinander korreliert. Läsionen in der Amygdala führen zu einer verringerten Emotionalität, zu Angstverlust und zu einer Unfähigkeit, vertraute Objekte zu erkennen. Die Aktivität der Amygdala erhöht sich bei gesunden Personen, denen Bilder von verängstigten Gesichtern präsentiert werden [161]. Depressive Patienten zeigen eine anormale Hyperaktivität der linken Amygdala, wenn sie Emotionen aus Gesichtern interpretieren sollen [162], die sich durch Gabe von Antidepressiva wieder normalisiert.

Angstgefühle beginnen mit einem Umweltreiz, der Stress auslöst [157]. Angst im Sinne von einer akuten Furcht vor Etwas (*fear*) wird (ähnlich wie Belohnung) durch eine phasische Aktivität spezifischer Neurone in der basolateralen Amygdala kodiert, während Angst im Sinne einer diffusen lang anhaltenden Sorge (*Anxiety*) durch lang anhaltende Aktivitätsänderungen reguliert wird [157]. Die Effekte von Dopamin auf Angstreaktionen sind abhängig vom Ort der Freisetzung. Unkonditionierte Reize wie Schmerz, Sauerstoffmangel und angeborene angstauslösende Reize (Schlangen) lösen oft reflexhafte *Freezing*- oder Fluchtreaktionen aus. Von dopaminergen Neuronen der Zona incerta (A13) wird angenommen, dass sie an der Verarbeitung von angeborenen Ängste beteiligt sind [50]. Dopamin, das in den Colliculus-Bereichen des Mittelhirns freigesetzt wird, scheint Angstreaktionen auf unkonditionierte Reize zu verringern. Es wird angenommen, dass in diesen sensomotorischen Verschaltungsstationen die Übertragung von angstauslösenden Informationen (*gating*) von und zum Cortex gesenkt wird und dies eine verminderte Angstreaktion zur Folge hat. Dopaminerge Neurone des VTA verstärken hingegen in der basolateralen Amygdala die Angstkonditionierung.

3.9 Suchtverhalten

[33, 163]

Drogenabhängigkeit

Drogenabhängigkeit ist ein angepasster physiologischer Zustand, der Effekte einer anhaltende Medikamenten- bzw. Drogenexposition auszugleichen versucht und der nach Beendigung des Konsums zu einem Entzugssyndrom führt [164]. Drogenabhängigkeit ist gekennzeichnet durch (1) ein zwanghaftes Beschaffen der Drogen (2) einen Kontrollverlust bei der Aufnahmemenge und (3) der Erzeugung von negativen emotionalen Zuständen (Dysphorie, Angst, Reizbarkeit), wenn ein Konsum nicht rechtzeitig erfolgt.

Sensibilisierung ist ein verbessertes Ansprechen auf eine Droge bei wiederholter Exposition gegenüber einer konstanten Dosis. Toleranz ist die reduzierte Wirkung einer Droge bei wiederholter Gabe einer konstanten Dosis [165, 166].

Sucht

Sucht ist eine extreme Form positiv motivierten Verhaltens. Sie unterscheidet sich biologisch nicht von Appetit. Lust und Verlangen sind sehr alte evolutionäre Strategien, der tierische Organismen motiviert, natürliche Belohnungen wie Nahrung und Sexualpartner zu suchen. Der Mensch hat allerdings über psychoaktive Substanzen Wege gefunden, ohne großen Aufwand sein Belohnungssystem zu hacken. Zahlreiche Hirnregionen sind am Suchtzyklus beteiligt, der sich aus Stadien des Verlangens, des Exzesses und des Entzugs zusammensetzt (Abb. 27). Alle herkömmlichen Drogen wirken direkt oder indirekt auf das mesolimbische Belohnungssystem des Gehirns, indem sie die dopaminerge Wirkung erhöhen und dem Gehirn

eine „Belohnung“ signalisieren. In ihrer Wirkung ahmen Drogen die schnellen Antworten der VTA-Neurone auf Stimuli nach, die eine hohe Belohnung versprechen (sehr hoher positiver Belohnungsvorhersagefehler). Drogenabhängigkeit und Suchtverhalten sind eine Dopamin-gesteuerte assoziative Lernstörung.

Sehr hohe Dopaminfreisetzungen, wie sie durch Drogen im Nucleus accumbens induziert werden, verändern die Stärke der cortico-striatalen glutamatergen Synapsen und damit die Signalübertragung von GABAergen *Medium Spiny Neurons* (MSNs). Wie auch im nigrostriatalen Weg exprimieren MSNs des direkten Wegs D1- und die des indirekten Wegs D2-Rezeptoren [33]. D1-Rezeptoren werden aufgrund der geringen Affinität zu Dopamin nur aktiviert, wenn hohe Dopaminkonzentrationen vorliegen. Im Vergleich dazu bleibt die Bindung von Dopamin zu D2-Rezeptoren auch nach Abklingen der Spitzenwerte bestehen bzw. findet selbst während der tonischen Freisetzung statt [135].

Beide Rezeptortypen spielen unterschiedliche Rollen bei der Modulation von Belohnung und Motivation. Während die Dopamin-Stimulation von D1-MSNs auf dem direkten Weg eine hohe phasische Freisetzung benötigt, um einen hohen positiven Erwartungsfehler für die Belohnung zu signalisieren, vermittelt der indirekte Weg Bestrafungen (Punishment) und induziert aversive Reaktionen [125]. Dopamin wirkt hier *via* D2-Rezeptoren der Auslösung von aversiven Reaktionen entgegen und hemmt Meide- und Abwehrverhalten. Eine D1-Rezeptor-Stimulation ist hinreichend, um eine Belohnung zu signalisieren [167], die D2-Rezeptor-Stimulation nicht. Wenn aber maximale Belohnungs- oder auch Drogeneffekte erreicht werden sollen, dann müssen sowohl D1-Rezeptoren als auch D2-Rezeptoren aktiviert werden. In den zurzeit gängigen Hypothesen wird die Dopamin-Stimulation von D2-MSNs auf dem indirekten Weg als Korrelat für die Motivation angesehen, die zur Beschaffung und zum Konsum des Verstärkers erforderlich ist [33].

Bei natürlichen Belohnungen wie Nahrung oder Sex endet die Dopaminfreisetzung beim Konsum [29]. Dies steht in klarem Gegensatz zur Drogenwirkung, die aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften die Dopamin-Freisetzung auch während des Konsums weiter erhöhen und so die Motivation zum weiteren Konsum unterstützen. Zusätzlich ist die Wirkung von Drogen oft um ein vielfaches stimulierender als etwa dopaminerge Antworten auf Essen. Diese Faktoren lassen Drogen zu mächtigen Handlungsmotivatoren werden [118]. Wenn das positive Verstärker-System in kurzen Abständen wiederholt euphorische Stimmungen chemisch auslöst, kann zwanghaftes Suchtverlangen entstehen. Die Stärke der hervorgerufenen Euphorie entwickelt sich dabei gegensätzlich zum Verlangen. Während das Verlangen über die Dauer des Konsums stark ansteigt, nimmt die Euphorie (Suchtbefriedigung) parallel dazu langsam ab. Allen Sucht-erzeugenden Substanzen ist gemeinsam, dass das Verlangen nach der Droge über ihre substanzspezifischen Rezeptoren durch Aktivierung des mesolimbischen Dopaminsystems erzeugt wird. Die Aktivität im Nucleus accumbens nimmt in der Phase der Suche nach der Droge stark zu,

nicht aber bei der Suchtbefriedigung selbst. Das Gefühl der Euphorie wird mit Endorphinen und der Aktivierung endogener antinozizeptiver Systeme in Verbindung gebracht.

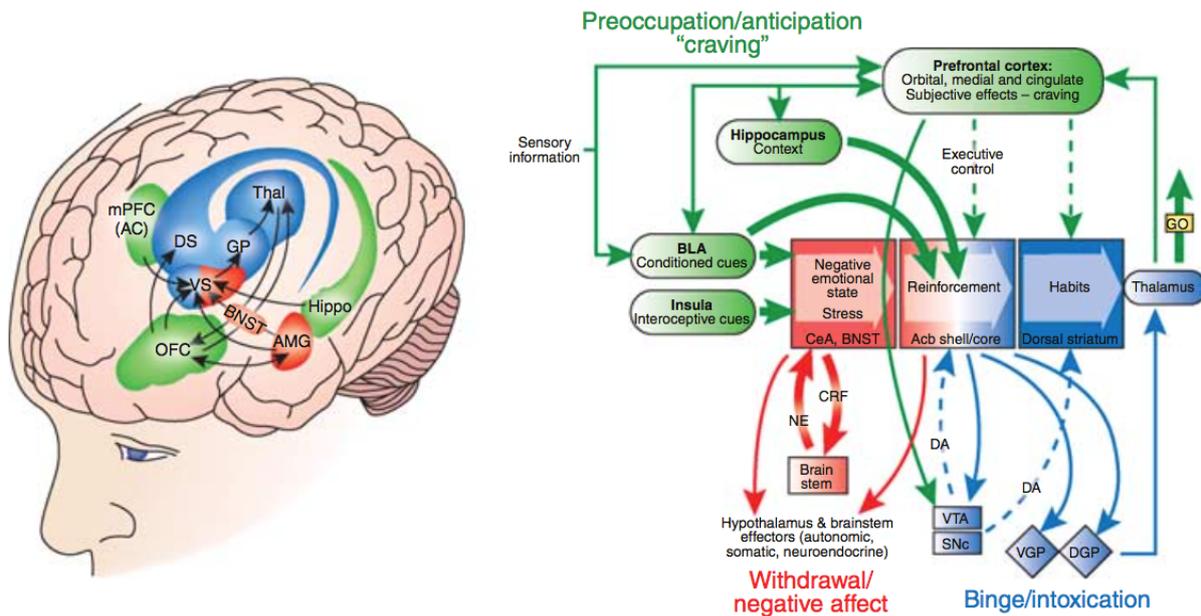


Abb. 27: Schematische Darstellung der Hirnregionen, die am Suchtzzyklus (Verlangen, Exzess und Entzug) teilhaben. VTA und ventrales Striatum (VC, Nucleus accumbens, Acb): Belohnung, Verstärkung, Motivation; Amygdala (AMG, basolateral, BLA) und orbitofrontaler Cortex (OFC): Vergabe von emotionalen und Anreizwerten, Aufmerksamkeit; Hippocampus (Hippo) und dorsales Striatum (DS), Globus pallidus (GP), Thalamus (Thal): Gedächtnis und Gewohnheiten; präfrontaler Cortex (mPFC): exekutive Kontrolle, Motivation; Insula: innere Wahrnehmung; laterale Habenula (Anti-Reward, Aversion/ Meiden); zentrale Amygdala (CeA), Bed Nucleus der Stria terminalis (BNST): Entzug, negative Affekte [Abbildung entnommen aus 165]

Während der Beschaffung von Drogen erhöht sich die Aktivität im VTA und im Nucleus accumbens. Die Handlungsprioritäten im Gehirns ordnen sich dem veränderten Belohnungssystem unter und Drogenkonsum erlangt oberste Priorität. In der Phase der Euphorie ist diese neuronale Aktivität hingegen stark gesenkt. Das mesolimbische Verstärkungssystem ist notwendig für die Entwicklung und die Aufrechterhaltung einer Sucht. Eine Zerstörung der mesolimbischen Bahnen führte bei Ratten zu einer Abnahme des Suchtverhalten [26].

Ereignisse und damit assoziierte Reize, die mit der Aktivierung des mesolimbischen Systems verbunden sind, werden schneller wahrgenommen (Herausstechen eines Reizes, Anreizwirkung) und erhalten die motivationale Komponente „attraktiv, gewollt“ (Attributierung). Dieser assoziative Lernprozess findet auch bei einer wiederholten Drogeneinnahme statt. Wenn die Drogen induzierten Dopamin-Freisetzungen groß genug sind, um D1-Rezeptoren zu aktivieren, können sie auch assoziatives Lernen induzieren. Reize, die mit Drogen assoziiert sind, lösen bei wiederholter Co-Exposition eine phasische Antwort in dopaminergen Zellen des VTA aus. Der

Nucleus accumbens wiederum trägt zu der erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Drogen bei und bewirkt, dass ein "Wollen" sich in ein übermäßiges Verlangen und zwanghaften Drogenkonsum verwandelt, der sich bei Nicht-Konsum in Entzugserscheinungen äussern kann. Der präfrontale Cortex (Attributierung der Anreizmotivation), der Gyrus cinguli (emotionaler Kontext, Lernen und Gedächtnis), die Amygdala (emotionaler Kontext) und der Hippocampus (Lernen und Gedächtnis) vermitteln diese konditionierten Reaktionen über ihre glutamatergen Afferenzen an D1-MSNs. Werden die Inhalte ins Langzeitgedächtnis überführt, können die gelernte Anreize auch nach einer langen Abstinenz einen Rückfall auslösen [33, 163].

Wie stark das ausgelöste Hochgefühl nach Einnahme einer Substanz ist, hängt unter anderem davon ab, wie schnell sie im Gehirn anflutet. Wenn Drogen sehr schnell (<10min) einen Dopamin-*Peak* verursachen, erhöht sich das Hochgefühl (*High*) und das Suchtpotential (Heroin im Vergleich zu Opium). Langsame Dopamin-Anstiege, (60 min) erzeugen beides nicht [166]. Geschwindigkeit, Intensität und Zuverlässigkeit der Dopaminausschüttung verleihen Drogen ein hohes Suchtpotential und verursachen im Gegensatz zur natürlichen Belohnung starke psychische Entzugserscheinungen. Die Nervenzellen reagieren auf eine permanente Überstimulation mit kompensatorischen Anpassungen, und Abhängige entwickeln je nach Droge eine Toleranz, so dass der Konsum gesteigert werden muss, um weiterhin positive Effekte zu erzielen. Über die Zeit vermindert sich die Sensitivität für Belohnungen, während die Erwartungen an die Drogen ansteigen und diese Diskrepanz überlastet die Regelkreise im Gehirns [168].

Neuroadaptation, pharmakodynamische Toleranzbildung

Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkung von Arzneimitteln auf den Körper. Bei chronischem Drogenkonsum verändern sich biochemische, physiologische und strukturelle Eigenschaften der Neurone. Dieser Zustand wird als Neuroadaptation bezeichnet. Wenn das Gehirn dauerhaft durch Dopamin überstimuliert wird, werden kompensatorische Rückkopplungsmechanismen aktiviert. Erste Adaptationen sind primär die Abnahme der postsynaptischen Rezeptordichte und/oder -sensibilität (*»Downregulation«*) und die Reduktion der freigesetzten Dopamin-Menge [166]. Eine Aktivierung von präsynaptischen Autorezeptoren (D2_{short}-Rezeptor) erhöht die Wiederaufnahmeleistung von Dopamin-Transportern und verlangsamt gleichzeitig die Dopamin-Synthese, indem die Tyrosinhydroxylase-Aktivität gesenkt wird. Dies führt zur verminderten Freisetzung von Dopamin in den synaptischen Spalt und zu einer geringeren Netto-Konzentration im Spalt [169]. Gleiche Dosen führen zu weniger Erregung. Die Opioid-Toleranz beruht hauptsächlich auf einer Rezeptor-Desensibilisierung, die durch funktionelle Entkopplung von Opioidrezeptoren von G-Proteinen induziert wird [170]. Mit der Desensibilisierung dopaminergere Übermittlung nehmen bei Entzug negative emotionale Zustände wie Dysphorie, Depression, Reizbarkeit und Angst zu [165]. Zusätzlich können schwerwiegende Probleme bei der Impulskontrolle und Entscheidungsfindung entstehen.

Auch wenn einzelne Neurone aufgrund individueller Exposition unterschiedlich reagieren, so scheint es doch als gesichert, dass der chronische Konsum von Alkohol und Morphin zu einer Abnahme der Dichte von dendritischen Verzweigungen im Accumbens führt. Im Gegensatz dazu erhöhen sich die dendritischen Verzweigungen bei chronischem Konsum von Amphetaminen, Kokain und Nikotin [10, 163].

Beim Übergang vom kontrolliertem zum zwanghaftem Drogenkonsum findet eine funktionelle Verschiebung der verarbeitenden Strukturen statt - vom Nucleus accumbens hin zum dorsalen Striatum, das an der Verarbeitung von Gewohnheiten beteiligt ist [33]. Stereotype Verhaltensweisen und Gewohnheiten ersetzen das „Hoch“ als Motivator [166].

Regulation der Genexpression bei Drogensucht

Neuronen enthalten Hunderte von Transkriptionsfaktoren. Die meisten neurobiologischen Studien, die zu Anpassungen an Drogenkonsum durchgeführt wurden, konzentrierten sich auf eine kleine Gruppe [164]. Prominente Beispiele sind Δ FosB (ein Protein der Fos-Familie), *cAMP-response element-binding protein* (CREB), *inducible cAMP-Early-Repressor*, *activating transcription factors* und *early growth response factors* (Nestler, 2008).

Δ FosB: Praktisch jede Droge induziert die Expression von Δ FosB im Striatum, präfrontalen Cortex und anderen Hirnregionen, die Belohnung verarbeiten. Δ FosB-Überexpression fungiert wie ein molekularer Schalter für Sucht. Es erhöht die Empfindlichkeit gegenüber Kokain und Morphin und fördert die physische Opiat-Abhängigkeit und analgetische Opiat-Toleranz [170]. Chronischer Stress und natürliche Belohnungen, wie dauerhaft hoher Konsum von fettreichen Nahrung, Zucker oder Sex führen ebenfalls zur Überexpression Δ FosB-Isoformen [170].

Kokain löst im Nucleus accumbens zahlreiche strukturelle Veränderungen an Synapsen aus, indem es über Δ Fos Gene herauf reguliert [164], die Strukturveränderungen auslösen (z.B. Synaptotagmin, Mikrotubuli-assoziierte Proteine, Zytoskelett-assoziierte Proteine und Kinesin).

Ein weiteres Zielgen ist das Opioidpeptid Dynorphin. Dies ist interessant, denn bei einigen Drogen wird Δ FosB speziell in Dynorphin-produzierenden Zellen hochreguliert. Ob Dynorphin durch Δ FosB hoch- oder runterreguliert wird, hängt jedoch von der Art des Konsums ab. Dynorphin aktiviert z.B. κ -Opioidrezeptoren auf VTA-Neuronen, hemmt die Dopaminfreisetzung und könnte so der Belohnungswirkung von Drogen entgegenwirken.

CREB: Reize, die mit der natürlichen Belohnung verbunden sind, erhöhen CREB im Accumbens. Kokain, Amphetamin und Opiate erhöhen die CREB-Aktivität sowohl nach akutem als auch nach chronischem Konsum. Chronischer Konsum von Nikotin oder Ethanol senkt hingegen den CREB-Spiegel. Die CREB-Aktivität ist an die Aktivität von MSNs verknüpft. Eine Überexpression erhöht und eine Unterexpression senkt die Erregbarkeit von MSNs [170]. (Link: Regulation der Genexpression)

Pharmakokinetische Toleranzentwicklung

Die Pharmakokinetik beschreibt, wie der Organismus mit einem Arzneimittel umgeht. Die vier wichtigsten Prozesse der Pharmakokinetik sind: Resorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung. Unter einer pharmakokinetischen Toleranzentwicklung versteht man zumeist die schnellere Verstoffwechslung und Ausscheidung der Substanz [171]. Eine Möglichkeit ist die vermehrte Synthese von Transportern, die die Substanz vom Wirkort entfernen. Im Gehirn ist dafür zum Beispiel das sogenannte P-Glykoprotein (permeability glycoprotein) zuständig, ein Transporter-Protein in der Zellmembran, das körperfremde Substanzen aus den Hirnzellen hinausbefördert. Das P-Glykoprotein gehört zur Familie der ABC-Transporter (*ATP-binding-cassette-Transporter*), die besonders in den Zellen der Blut-Hirn-Schranke exprimiert werden und die Durchlässigkeit für einige Arzneimittel mitbestimmen [172]. Der Transport geschieht für hydrophile Substanzen über die Lipidmembran entgegen einem Konzentrationsgefälle und durch den Verbrauch von ATP. Je mehr P-Glykoprotein gebildet wird, desto weniger Substanz erreicht also den Wirkort und der Effekt nimmt ab. Multidrug-Resistance-Protein 1 (MDR1) ist ein aktiver Transporter, der unter ATP-Verbrauch zelltoxische Stoffe aus der Zelle pumpt. P-Glykoproteine werden pharmakologisch genutzt, um den Wirkort von synthetische Opioiden auf die Peripherie zu beschränken und so deren analgetischen von potentiellen euphorischen Effekte zu trennen.

3.10 Drogen und ihre Wirkung

Eine Vielzahl von Sucht erzeugenden Substanzen haben Effekte auf das mesolimbische System. In diesem Kapitel wird näher auf Kokain, Amphetamine, Opiate und Alkohol und ihre Wirkungen eingegangen. Eine allgemeine Übersicht bieten Abbildung 28 und Tabelle 1.

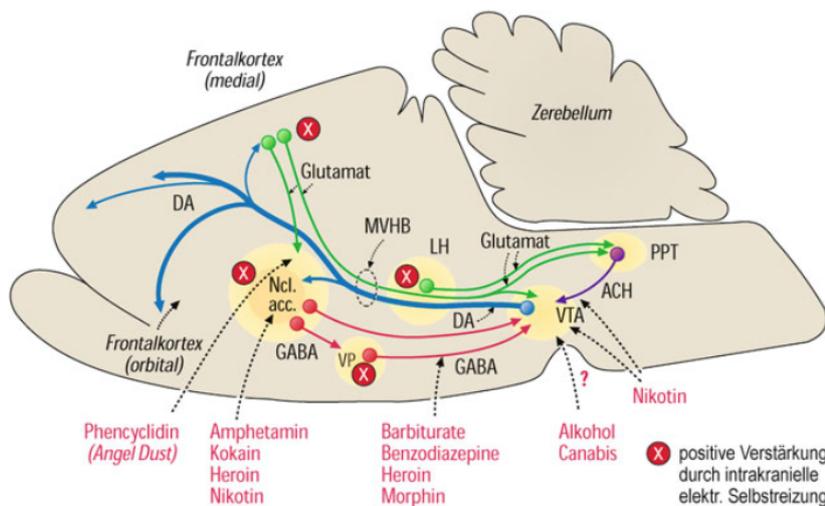


Abb. 28: Schematische Darstellung des mesocorticolimbischen dopaminergen System der Ratte und die Angriffspunkte Sucht erzeugender Substanzen. Nucleus accumbens (Ncl. acc.), ventrales Pallidum (VP), laterales Hypothalamus (LH), präpedunkuläres pontines Tegmentum (PPT), mediales Vorderhirnbündel (MVHB) [Abbildung entnommen aus 173]

Tab.1 Suchterzeugende Substanzen und ihre Mechanismen [Tabelle übernommen aus 173]

Sucht erzeugende Substanz	Mechanismus der Aktivierung dopaminerger Neurone und Freisetzung von Dopamin im Ncl. accumbens
Alkohol	Stimuliert GABA _A -Rezeptorfunktionen und hemmt NMDA-Rezeptorfunktionen
Amphetamine (Speed, Ecstasy)	Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin in Dopaminneuronen im Ncl. accumbens und Erhöhung der Freisetzung
Barbiturate	Erregung GABAerger Neurone, nicht im Ncl. accumbens
Benzodiazepine	Erregung GABAerger Neurone, nicht im Ncl. accumbens
Kanabinoide	Agonist von Kanabinoidrezeptoren
Heroin	Hemmung GABAerger Neurone zu dopaminergem System
Kokain	Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin in Dopaminneuronen im Ncl. accumbens
Morphin (Opiate)	Hemmung GABAerger Neurone zu dopaminergem System, vermittelt durch μ - und δ -Rezeptoren
Nikotin	Erregung dopaminerger Neurone über nikotinische Rezeptoren
Phencyclidin (<i>angel dust</i>)	Blockade von NMDA-Glutamat-Rezeptoren auf GABAergen Neuronen im Ncl. accumbens

3.11 Kokain

Kokain (Methylbenzoyl-Ecgonin, Erythroxylin) ist das Hauptalkaloid aus den Blättern des Cocastrauchs (*Erythroxylum coca*). In Südamerika werden Coca-Blättern traditionell gekaut. Der tägliche Bedarf kann 50g rohe Blätter betragen, was ca. 1-2 g Kokain entspricht [174].

Durch Extraktion wird aus den Blättern zunächst ein Rohalkaloidgemisch ein Derivat von Benzoesäure und Ecgonin gewonnen. Durch eine Hydrolyse entsteht Ecgonin, das durch die Veresterung mit Methanol und einer anschließende Benzoylierung zu reinem Kokain umgewandelt wird. Die Blattreste werden als Geschmacksstoff für Getränke verwendet. Die herkömmliche Einnahmeform ist das Schnupfen von Kokainhydrochlorid, das über die Schleimhäute absorbiert werden kann. In kristalliner Form ist Kokain geruchlos, hat einen bitteren Geschmack und wirkt örtlich betäubend. Die lokal anästhesierenden Eigenschaften werden in Polizeifilmen oft mit der Zunge getestet.

Kokain wurde von Alfred Niemann 1860 isoliert. Die Darmstädter Firma Merck stieg mit dem Handel von Kokain im Jahre 1862 zu einem pharmazeutischen Weltmarktführer auf. Im Jahr 1884 wurde Kokain zum ersten Mal als lokales Anästhetikum eingesetzt und um 1900 war es ein gebräuchlicher medizinischer Haushaltsartikel [175]. Der Missbrauch war verbreitet. In den dreißiger Jahren wurde es von Amphetaminen verdrängt, da erste Regulationen in der USA die Einfuhr von Coca-Blättern unterbanden und, die neu auf dem Markt gekommenen Amphetamine potenter waren.

Kokain wurde zu Beginn als Lokalanästhetikum getestet, da es vorübergehend die axonale Weiterleitung von Aktionspotentialen blockiert, indem es die Permeabilität für Na⁺-Ionen herabsetzt. Ein verminderter Informationstransfer verhindert lokal die Weiterleitung von

Schmerzinformationen. Die Strukturen der heute gebräuchlichen lokalen Anästhetika Procain und Lidocain sind mit dem des Kokains verwandt und besitzen ähnliche Effekte, aber ohne euphorisierende Nebenwirkungen.

Wirkung [176, 177]

Die berauschende Wirkung des Kokains entsteht hauptsächlich durch die Blockade der Dopamin-Transporter (und Noradrenalin-, Serotonintransporter) und der dadurch gehemmten Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt. Dopamin verbleibt länger im synaptischen Spalt und ruft so ein Glücksgefühl hervor. Die Wirkdauer des Kokains wird außerdem durch Hemmung der Monoamin-Oxidase und Anreicherung von Noradrenalin und Serotonin in bestimmten Teilen des Gehirns verstärkt. Die durch Konsum hervorgerufenen Symptome sind Enthemmung, Euphorie und Halluzinationen. Gleichzeitig führt es u.a. zur Steigerung der Pulsfrequenz, zum Anstieg des Blutdrucks, zur Erhöhung der Körpertemperatur und einer Erweiterung der Pupillen.

Kokain wird im Blut durch die Pseudocholinesterase (Cholinesterase) gespalten. Nach langem Konsum entwickelt sich eine Toleranz. Eine mögliche Adaptation ist ein Senken der Sensitivität der Dopaminrezeptoren *via* Synthese der cyclin-abhängigen Proteinkinase 5 (Cdk5) und DARPP-32-Aktivierung und eine erhöhte Produktion von Monoamin-Transportern. Bei Kokainkonsumenten findet man zudem weniger D2-Rezeptoren im ventralen Striatum, was darauf hindeutet, dass die D2-Rezeptorexpression bei chronischer Kokainverabreichung reduziert wird.

3.12 Amphetamine

Synthetische Stimulanzien, allen voran das Methamphetamin, das 1937 von Temmler-Werken entwickelt und unter dem Markennamen Pervitin auf den Markt als »Stimulanz für Psyche und Kreislauf« kam [178], unterdrückt Müdigkeit, Hungergefühl und Schmerz, verleiht Selbstvertrauen und ein Gefühl der Stärke. Pervitin, das substanzgleich mit Crystal Meth ist, wurde aufgrund dieser Wirkung im zweiten Weltkrieg als Soldatenschokolade berühmt. Amphetamine sind chemisch mit Adrenalin und Ephedrin verwandte Psychopharmaka. Sie wirken zentral stimulierend und peripher sympathomimetisch (vor allem Kreislauf stimulierend, *Sympathomimetika*). Das eigentliche Amphetamin ist ein Phenylethylaminderivat und kam unter dem Handelsnamen Bensedrin® auf den Markt. Amphetamin-Derivate waren in den Dreissiger Jahren Strassenmedizin und fallen heute unter das Betäubungsmittelgesetz.

Wirkung [163, 179]

Amphetamine gelangen über präsynaptische Monoamin-Transporter in die Präsynapse von aminergen Neuronen. Dort bewirken sie die Freisetzung von Dopamin (und Noradrenalin) aus den synaptischen Vesikeln ins Zellinnere der Präsynapse, indem sie vermutlich den vesikulären Protonengradienten zum Kollabieren bringen, der die freie Energie für die Neurotransmitter-Akkumulation liefert (schwache-Base-Modell).

Hohe zytoplasmatische Dopaminkonzentrationen in der Präsynapse verursachen einen reversen Transport von Dopamin *via* Dopamintransporter in den synaptischen Spalt. Diese Freisetzung von Dopamin aus den präsynaptischen Endigungen benötigt keine einlaufenden Aktionspotentiale und geschieht unabhängig von der Aktivität des Neurons. Bei der Wiederaufnahme in die Präsynapse konkurriert Dopamin mit Amphetaminen um die Bindungsstellen der Monoamin-Transporter (kompetitive Hemmung) und hohe Dosen hemmen den Abbau über die Monoaminoxidase (MAO). Über diese Wege bewirken Amphetamine sehr hohe Dopaminkonzentrationen im synaptischen Spalt, die hinreichend sind, D1-Rezeptoren zu aktivieren. Metamphetamin bewirkt auf ähnliche Weise eine etwas stärkere Ausschüttung von Dopamin und überwindet zudem die Blut-Hirn-Schranke besser. Amphetamine regen den Organismus an, sorgen für eine Leistungssteigerung, beseitigen Müdigkeit und mindern den Appetit. Amphetamin als klassische Party-Droge vermittelt Selbstbewusstsein und reduziert das Erschöpfungsgefühl [165].

3.13 Opiate

[180, 181]

Opium wird als Milchsaft durch Anritzen des Perikarps der reifen Fruchtkapsel des Schlafmohns, *Papaver somniferum*, gewonnen. In dem milchigen Gemisch findet man drei bioaktive Alkaloide: Morphin (Morphium) und seine Vorstufen Thebaine und Codeine [181]. Opium ist seit Jahrtausenden für seine schmerzlindernde Wirkung bekannt und findet als Heilmittel bereits auf sumerischen Tontafeln (ca. 2100 v. Chr.) eine erste Erwähnung [181]. In der ägyptischen und römischen Kultur wurde es unter anderem als Schlafmittel verwendet, um Kinder zu beruhigen, Schmerzen zu lindern und Diarrhöe zu behandeln. Im frühen 19. Jahrhundert gelang es Friedrich Sertürner (1783–1841) Morphin aus Opium zu isolieren. Er benannte das gewonnene Alkaloid nach Morpheus, dem griechischen Gott der Träume. Etwa um 1820 wurde chemisch reines Morphin in Europa und Nordamerika kommerziell hergestellt und im Jahr 1831 fand William Gregory zudem eine kostengünstige Methode zur Isolierung und Reinigung von Morphinsalzen und ermöglichte so Morphin's Siegeszug in der medizinischen Anwendung als Schmerz- und Betäubungsmittel. Die Nebenwirkungen eines chronischen Konsums wurden in den folgenden Jahren vor allem im Amerikanischen Bürgerkrieg sichtbar, als viele der schwer verwundeten Soldaten nach oraler oder subkutaner Behandlung psychisch und physisch abhängig wurden. Morphin wurde dennoch eine beliebte Freizeitdroge, die zu einem großen Teil von Hausfrauen konsumiert wurde [180].

Die Stärke der ausgelösten Euphorie und das Suchtpotential bei Opium-Konsum hängen unter anderem davon ab, wie schnell die Droge im Gehirn anflutet. Die erste große Drogenepidemie in China war so verheerend, da man dort mit der Einführung der Opiumpfeife Opium schneller und wirksamer konsumieren konnte. Aber erst die Entwicklung der

Injektionsspritze im Jahr 1853 durch Alexander Wood und die Synthese von Heroin setzten neue Maßstäbe im Umgang mit der Droge. Gespritzt gelangt jede Droge schneller ins Gehirn als geraucht, geschnupft oder geschluckt und Heroin, das lipophiler ist als Morphin, gelangt schneller durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn (>10min) und löst intensivere Euphorie- und Belohnungsgefühle aus.

Der englische Arzt C. R. Alder Wright synthetisierte aus Morphin durch langes Kochen mit Essigsäureanhydrid Diacetylmorphin. Unabhängig entwickelte Felix Hoffmann, ein Mitarbeiter der Firma Bayer, ein neues Hustenmittel. Auch er synthetisierte Diacetylmorphin, das dann von 1898 bis 1910 unter dem Markennamen Heroin als rezeptfreier Hustensaft vermarktet wurde [180]. Etwa zeitgleich wurde von Bayer auch Aspirin in den Markt eingeführt. Der Missbrauch von Heroin als Rauschgift breitete sich schnell aus und aufgrund von immer strengeren Import-Vorschriften in den USA ging die Produktion zurück. Aufgrund der geringen Herstellungskosten und der durch die Illegalität gestiegenen Preise entwickelte sich aber ein reger Strassenhandel. Keine andere Droge fordert so viele Todesopfer wie Heroin. Laut European Drug Report von 2017 gibt es in Deutschland etwas über 160.000 *high risk opioid users*.

Wirkung

Dopaminerge Neurone im VTA erhalten permanent hemmende Eingänge von lokalen GABAergen VTA-Neuronen, die ihre Aktivität und auch die ihrer glutamatergen Eingänge auf einem niedrigen Niveau halten [182]. Opiate wie Morphin hemmen die Freisetzung von GABA in diesen VTA-Neuronen (Dis-Inhibition), wodurch das gesamte Gleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Eingängen für die dopaminergen VTA-Neurone in Richtung starke Erregung verschoben wird. Ähnlich wie bei anderen Drogen führt dieser indirekte Mechanismus zu einer verstärkten Dopamin-Freisetzung im Nucleus accumbens und einer Aktivierung belohnend wirkender D1-Rezeptoren.

Opiate wie Morphin binden an G-Protein gekoppelte Opioidrezeptoren und senken dabei via Adenylatcyclase den cAMP-Spiegel in der Präsynapse. Die Freisetzung von synaptischen Vesikeln wird durch Ca^{2+} -Ionen ausgelöst, die bei eingehenden Aktionspotentialen via spannungssensitive Kanäle in die Zelle gelangen. Die durch Opioidrezeptoren aktivierten Signalkaskaden verringern den Ca^{2+} -Einstrom, indem sie spannungssensitive N-Type Ca^{2+} -Kanäle hemmen. Zusätzlich verkürzen sie die Dauer von Aktionspotentialen, indem sie zusätzliche K^{+} -Kanäle öffnen. Die präsynaptischen Effekte sind die Hauptmechanismen über die Opiode im VTA, Nucleus accumbens und der Amygdala wirken (auch postsynaptische Wirkungen). Die Opioid-Toleranz beruht hauptsächlich auf einer Rezeptor-Desensibilisierung, die durch funktionelle Entkopplung der Opioidrezeptoren von G-Proteinen induziert wird.

Die natürlichen Liganden für die drei Opioidrezeptoren (Mu (μ), Delta (δ) and Kappa (κ)) sind Enkephaline, Beta-Endorphin, Dynorphin, Nociceptin/ Orphanin und Endomorphine, die aufgrund ihrer Peptidstruktur als Opiode bezeichnet wurden [181]. Eine Aktivierung aller 3

Subtypen von Rezeptoren erzeugt eine analgetische Wirkung. Das mesolimbische Belohnungssystem wird *via* Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren im VTA bzw. von μ - und δ -Opioidrezeptoren im Nucleus accumbens beeinflusst. Im Gegensatz dazu hemmt die Stimulierung von κ -Opioidrezeptoren im Nucleus accumbens die Freisetzung von Dopamin.

Das Endorphinsystem

Das Endorphinsystem ist ein phylogenetisch altes, auf Stress reagierendes Signalsystem, das bei der Regulation emotionaler Reaktionen und Priorisierung von Aktionen beteiligt ist. Endorphine lindern Schmerzen, vermitteln ein Gefühl von Lust und begleiten alle Stadien der Reproduktion [165]. In vielen Regionen des Nervensystems sind Opioidrezeptoren vorhanden, die an der Schmerzübertragung und -kontrolle beteiligt sind (afferente Neurone, Rückenmark, Mittelhirn, Thalamus). Die physiologische Rolle natürlich vorkommender Opioidpeptide bei der Regulierung der Schmerzübertragung ist noch nicht vollständig verstanden. Opiate wirken auf verschiedenen Ebenen des Nervensystems analgetisch, insbesondere durch Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung von Substanz P und Glutamat aus sensorischen Neuronen, die an der Schmerzempfindung beteiligt sind und durch Aktivierung absteigender inhibitorischer Kontrollbahnen aus dem periaquäduktalen Grau.

Ein Dauerkonsum von Opiaten reduziert die D2-Rezeptordichte und die Dopaminfreisetzung [183], in deren Folge sich die Aktivität in folgenden Hirnarealen verringert: orbitofrontaler Cortex (zwanghaftes Verhalten), Gyrus cinguli (Impulsivität) und dorsolateraler präfrontaler Cortex (beeinträchtigte Regulierung von vorsätzlichen Handlungen). Zellatrophien (ca. 25% der dopaminergen VTA-Neurone) bewirken zudem eine strukturell erstarrte Glücksunfähigkeit. Verhaltensweisen, die normalerweise mit einem guten Gefühl belohnt werden, können bei einem Erkrankten kaum noch Glücksgefühle hervorbringen [184].

3.14 Alkohol

Die alkoholische Gärung ist eine der frühesten Techniken die Menschen beherrschten, aber obwohl Alkohol seit Tausenden von Jahren verwendet wird und die Nummer 1 Rauschdroge in unserer Gesellschaft ist, ist sein Wirkungsmechanismus nach wie vor nicht vollständig verstanden und weiterhin Gegenstand von Untersuchungen. Alkoholkonsum führt akut zu einer Intoxikation und chronischer Konsum zu kognitiven Beeinträchtigungen, motorischen Störungen, Toleranz und Abhängigkeit [185].

Wirkung

Alkohol erhöht den Dopaminspiegel im Nucleus accumbens auf ähnliche Weise wie Opiate *via* Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren im VTA oder von μ - und δ -Opioidrezeptoren im Nucleus accumbens. Alkohol ist jedoch kein Rezeptoragonist wie die Opiate, sondern stimuliert das

endogenen Opioidsystem [186, 187] und erhöht die verfügbaren Mengen von Beta-Endorphin und Enkephalin. Die akute Gabe selbst von geringen Mengen Alkohol erhöht für etwa 15 bis 20 Minuten die Freisetzung von β -Endorphin durch die Hypophyse, den Hypothalamus und anderer Hirnregionen und führt zu einem Anstieg des Endorphin-Niveaus im VTA und im Nucleus accumbens. Danach kehrt die Aktivität der Hypophyse wie auch die des Hypothalamus auf das Grundniveau zurück. Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer Toleranz und zu einer generellen Abnahme der Endorphin-Aktivität. Die Aufrechterhaltung der Trinkgewohnheiten könnte hier über Mechanismen der negativen Verstärkung funktionieren. In einer der gängigen Hypothesen wird postuliert [186], dass Alkoholiker einen zentralen Opioidmangel aufweisen, der mit einer verminderten Synthese und Freisetzung von hypothalamischem und hypophysärem β -Endorphin sowie mit einer verminderten Dichte bestimmter Klassen von Opioidrezeptoren in bestimmten Gehirnregionen verbunden sein könnte. Interessanterweise erhöht auch ein genetisch bedingter Mangel an Beta-Endorphin das Risiko, an Alkoholismus zu erkranken [186].

Die vorherrschende Idee war lange [188], dass Ethanol-Effekte im Gehirn durch nicht-selektive störende Wechselwirkungen mit der Lipiddoppelmembran von Neuronen ausgelöst werden (ähnlich wie viele Anästhetika und Lösungsmittel). Ethanol wirkt wohl aber hauptsächlich direkt am GABAergen System, indem es die Freisetzung von GABA erhöht und den weit verbreiteten GABA_A-Rezeptor moduliert (Abb. 29). Neben der eigentlichen Bindungsstelle für GABA, findet man an Rezeptoren oft weitere modulatorische Bindungsstellen. An einer solchen wirkt Alkohol und potenziert, die durch GABA erzeugten Chlorid-Ströme [188]. Durch die zusätzliche hyperpolarisierende Wirkung senkt sich die Erregbarkeit der Zielzellen. Bei der Ethanol-Sensitivität der GABA_A-Rezeptoren spielt die Zusammensetzung der Untereinheiten eine entscheidende Rolle und eine besondere *Splice* Variante der γ 2-Untereinheit scheint für eine Alkoholwirkung notwendig zu sein. Langfristiger Konsum beeinflusst die basale Erregbarkeit von Neuronen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich mRNA- und Proteinspiegel der GABA_A-Rezeptor-Untereinheiten ändern und die Wirkung von Alkohol auf den GABA-gesteuerten Chloridfluss nachlässt [188].

Ethanol kann auch frei durch Zellmembranen gelangen und so direkt Second-Messenger-Wege beeinflussen. Durch Veränderungen der Proteinkinase C Funktion werden z.B. spannungssensitive Ca²⁺-Kanälen blockiert. Neuere Studien an Ratten zeigen, dass langfristige negative neuronale Effekte des Alkoholkonsums durch Gabe von L-Dopa gelindert werden können [189].

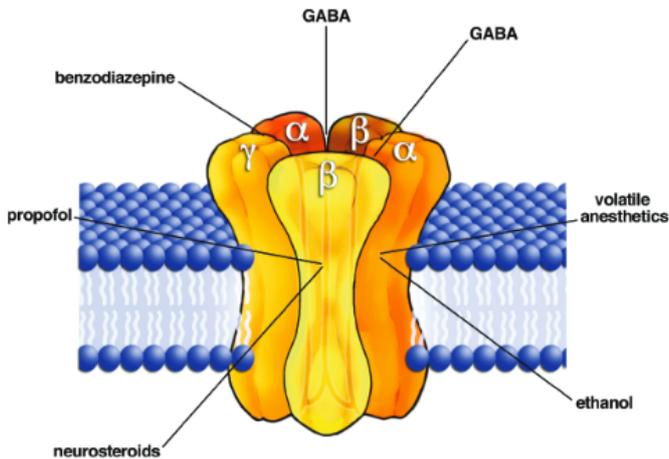


Abb. 29: Schematische Darstellung eines GABA_A-Rezeptors. Ein Rezeptormolekül wird von fünf Untereinheiten gebildet (20 bekannten Untereinheiten). Globuläre Regionen, die auf der extrazellulären Seite aus der Membran ragen, sind Bindungsstellen für GABA und Benzodiazepine. Von Regionen, die die Zellmembran durchziehen, wird angenommen, dass sie Bindungsstellen für Narkosemittel, Neurosteroiden und Ethanol bilden [Abbildung entnommen aus 190].

4. Der mesocorticale Projektionspfad

4.1 Der präfrontale Cortex

Der präfrontale Cortex (PFC) ist ein Assoziationscortex des Frontallappens und eine der letzten Gehirnstrukturen, die sich im Laufe der Evolution entwickelt haben (Abb. 30). Beim Menschen beansprucht er mehr als ein Viertel der gesamten Großhirnrinde und ca. 12% des gesamten Gehirns [191]. Zum PFC zählen die Brodmann Areale 9, 10, 11, 12, 46 und 47. Charakteristisch für den PFC ist seine lange postnatale Entwicklungsphase, die sich bis in die späte Pubertät zieht und ab der wir erst die volle Leistungsfähigkeit des PFC ausschöpfen können [192]. Einige Wissenschaftler sehen einen direkten Zusammenhang zwischen der Persönlichkeit einer Person und der Struktur/ Volumen seines PFC [193]. Der PFC ist stark und wechselseitig mit subcorticalen und corticalen Strukturen verbunden (Thalamus, Basalganglien, Hypothalamus, Amygdala, Hippocampus, Kleinhirn, Teile des Parietal- und Temporallappens) und hat dadurch Zugriff auf Informationen, die mit sensorischer Wahrnehmung, Gedächtnis und Emotionen

verbunden sind. Er wird allgemein als ein Ort angesehen, in dem Informationen aufrecht gehalten werden, die sich zu diesem Zeitpunkt nicht in der Umgebung finden lassen. Seine Funktion wird daher oft mit der eines „mentalen Skizzenblocks“ (*mental sketch pad*) verglichen [194], auf dem Gedanken und Handlungen mit internen Zielen abgestimmt werden.

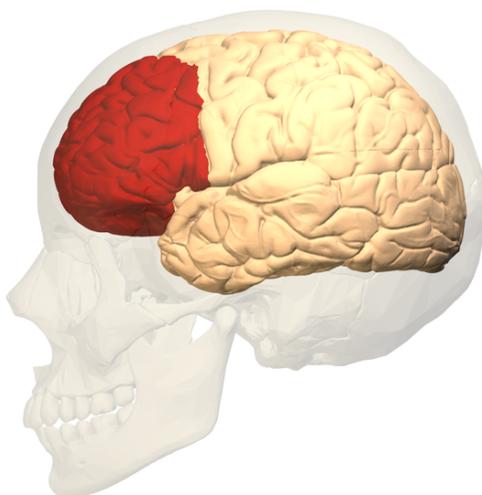


Abb. 30: 3D-Rekonstruktion des präfrontalen Cortex im menschlichen Gehirn [74]

Als ein Ort des aktiven Kurzzeitgedächtnisses (Arbeitsgedächtnis) trägt er zur Auswahl und Aufrechterhaltung relevanter Informationen bei und filtert bzw. unterdrückt irrelevante störende Informationen. Durch Verschiebung und Halten von Aufmerksamkeit organisiert er zielorientiertes

Verhalten, logisches Denken und steuert die Vorbereitung, Ausführung, Reihenfolge und das Timing von aufeinanderfolgenden zielführenden Aktionen (*exekutive Funktion*). Meta-Analysen legen nahe [195], dass je größer das PFC-Volumen ist, desto besser auch die *exekutiven* Leistungen sind. Er scheint essentiell zu sein, wenn Aufgaben neu oder kompliziert erscheinen und eine erhöhte Konzentration erfordern und er unterstützt das konkrete Lernen von abstrakten Regeln [196].

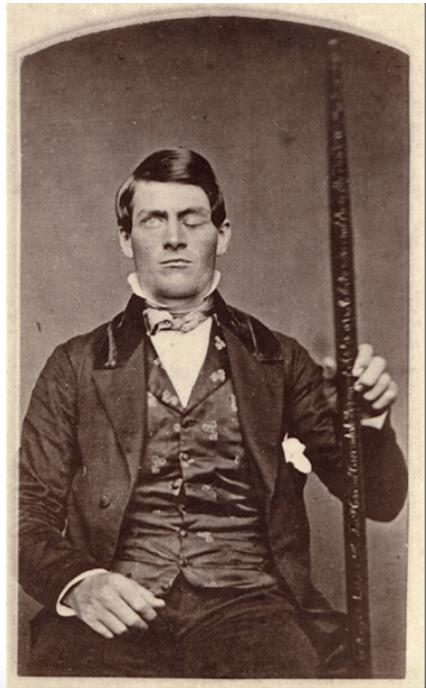


Abb. 31: *Phineas Gage* [197]

Patienten mit Schäden am PFC zeigen keine großen Auffälligkeiten in ihren Bewegungen, sensorischen Wahrnehmungen und Intelligenz, aber sie haben oft ein beeinträchtigtes Kurzzeitgedächtnis und erbringen schlechtere Leistungen, wenn Aufgaben den Einsatz langfristiger Strategien und eine gewisse Impulskontrolle erfordern.

Sie haben oft Schwierigkeiten im täglichen Leben zu funktionieren (rationalen Entscheidungsfindung) und können ihre Emotionen nicht kontrollieren. Der wohl berühmteste Fall in der Medizingeschichte mit einer schweren Läsion im orbitofrontalen und präfrontalen Cortex war Phineas Gage [197]. Der amerikanische Eisenbahner (Abb. 31) überlebte einen Sprengunfall, bei dem ein langer Eisenstab vollständig durch seinen Kopf getrieben wurde. Später litt er unter epileptischen Anfällen, aber die meisten kognitiven Fähigkeiten regenerierten sich und blieben ihm erhalten. Bemerkenswert war die starke Veränderung in seiner Persönlichkeit, denn aus einem einst besonnenen und freundlichen Mann entwickelte sich ein impulsiver und unzuverlässiger Mensch, der soziale Konventionen ignorierte und Verantwortung ablehnte.

Der PFC wird von dopaminergen Neuronen (VTA/ SNc) innerviert und erhält zudem neuromodulatorische Eingänge von noradrenergen und serotonergen Neuronen. Dopamin fördert zwei gegensätzliche Zustände in PFC-Netzwerken, je nachdem, ob D1- oder D2-vermittelte Signalkaskaden in den Netzwerken dominieren [11]. Bei einer dominanten D2-Rezeptor-Stimulation vermindert sich die allgemeine Hemmung auf die Netzwerke und eine Sondierung von mehreren inneren und äusseren Informationen kann im PFC stattfinden. Im Gegensatz dazu erhöht sich im D1-dominierten Zustand die allgemeine Hemmung und nur sehr starke Eingänge,

werden im PFC verarbeitet. Im ersten Zustand führen mehrere Eingänge zu einem Verhalten, das durch viele konkurrierende motivierende Reize reguliert wird. Im zweiten Zustand wird ein fokussiertes Verhalten gefördert.

Im direkten Zusammenspiel mit dem Nucleus accumbens und dem VTA (mesolimbischer Pfad) ist der PFC auch in das Bewerten und Abspeichern der Konsequenzen involviert, die sich aus unserem Handeln ergeben (zielgerichtetes assoziatives Lernen) und hat damit einen nicht unwesentlichen Anteil am Suchtverhalten. Der unkontrollierbare Drang, Drogen zu nehmen, wie auch die verminderte Reaktion auf natürliche Belohnungen sind das Resultat von zellulären Anpassungen in den Projektionen vom präfrontalen Cortex (PFC) zum Nucleus accumbens [168]. Bei Kokainkonsum wird der D2-vermittelte Zustand vermehrt gehemmt und der D1-vermittelte Zustand gefördert, wodurch nur besonders starke mit Kokain assoziierten Reize in den Verarbeitungsprozess des PFC gelangen. Biologisch attraktive Anreize lösen bei Suchtkranken im Gegensatz zu normalen Menschen kaum noch erhöhte Aktivitäten aus [168].

Es wird angenommen, dass die menschliche Fähigkeit, Schuld oder Reue zu empfinden und die Realität zu interpretieren, von einem gut funktionierenden präfrontalen Cortex abhängen [198]. Störungen der PFC-DA-Übertragung werden mit der Ausbildung von Schizophrenie, Depression und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Verbindung gebracht.

Innerhalb des präfrontalen Cortex gibt es Spezialisierungen, sodass bestimmte Bereiche topografisch organisierte Projektionen erhalten und ausgeben, wobei sich die verschiedenen Regionen zu ergänzen scheinen. Der dorsale präfrontale Cortex ist insbesondere mit Hirnregionen verbunden, die mit Aufmerksamkeit, Kognition und Handlung befasst sind, während der ventrale präfrontale Cortex mit Hirnregionen verbunden ist, die mit Emotionen befasst sind. (Link: Gedächtnis)

Anatomische und funktionelle Unterteilung

Der **orbitomediale Cortex** (Brodmann Areale 10, 11 and 47) ist an der sensorischen Verarbeitung von Geschmack und Geruch, sowie an der Steuerung der Triebe und dem emotionalen Verhalten beteiligt [199]. Er ist an der sozialen Kontrolle beteiligt d.h. inneren Drängen/Trieben nicht nachzugeben, die, wenn sie nicht unterdrückt werden, zu sozial inakzeptablem Verhalten führen. Es wird auch angenommen, dass diese Region auch am Vergleich der erwarteten Belohnung/Bestrafung und der tatsächlich erfahrenen Belohnung/Bestrafung beteiligt ist. Die hinteren Teile des medialen und orbitofrontalen Cortex gehören aufgrund ihrer Zellarchitektur und ihrer Verbindungen zum limbischen System. Läsionen wirken sich nachteilig auf emotionale und soziale Verhaltensweisen aus. Der ventromediale PFC hat Verbindungen zu Amygdala, Nucleus accumbens und Hypothalamus, die emotionale Reaktionen und Gewohnheiten hervorrufen und somit emotionale Reaktionen regulieren können.

Der **dorsolaterale** Cortex als eine Kernregion des Arbeitsgedächtnisses hat Verbindungen zu den sensorischen und motorischen Cortex-Arealen und ist an der Regulierung von Aufmerksamkeit, Denken, Fehlerüberwachung und Handeln beteiligt [200]. Er ist essentiell für die Planung und Durchführung neuer komplexer zeitlicher Verhaltensweisen, Sprache und logischem Denken (*exekutive Funktion*). Exekutive Funktionen beinhalten die Fähigkeit, zwischen widersprüchlichen Gedanken zu unterscheiden (Gute von Schlechten, Bessere von Guten, Gleiche von Unterschiedlichen), zukünftige Konsequenzen aktueller Aktivitäten zu antizipieren, auf ein definiertes Ziel hinzuarbeiten, Ergebnisse vorherzusagen und Erwartungen auf der Grundlage von Handlungen zu erstellen. Laterale Bereiche speichern Informationen so lange, wie sie für eine Aufgabe erforderlich sind. Beim Menschen scheint die rechte Seite darauf spezialisiert zu sein, unangemessene motorische Reaktionen zu hemmen.

Der **dorsale anteriore cinguläre Cortex** liegt an der medialen Oberfläche der Frontallappen und ist u.a. an der Anpassung von sich im Gang befindlichem Verhalten [201], an der auf Belohnung beruhenden Entscheidungsfindung [202] und an Prozessen beteiligt, bei denen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnisleistungen und Antizipation benötigt werden. Er besteht aus einer Mischung funktionell sehr unterschiedlicher Zellen, die Ziele antizipieren und erkennen, auf Neuheit hinweisen, die motorischen Reaktionen beeinflussen, Belohnungswerte codieren und Fehler signalisieren [202]. Er reguliert die Wahl, das Screening und die Verschiebung der Aufmerksamkeit.

Dopamin und Noradrenalin unter Stressbedingungen

[203]

Der PFC hat direkte und indirekte Verbindungen zu dopaminergen (SNr/ VTA) und noradrenergen Kerngebieten (Locus coeruleus) und kann die für seine eigene Funktion bestimmte Menge an Dopamin und Noradrenalin zum Teil selbst steuern.

Die erste bewusste Informationsverarbeitung der von uns wahrgenommenen Welt findet im Arbeitsgedächtnis statt. Im dorsolateralen PFC kann ein kleiner Teil der gesamten Informationen für einige Sekunden in einem aktiven Zustand über Mikroschaltkreise (*micro circuits*) bereit gehalten werden. Visuelle Informationen können z.B. ohne weitere Umweltstimulation kurz gespeichert werden. Dies wird von Netzwerken aus reziprok verschalteten glutamatergen PFC-Pyramidenzellen ermöglicht, die sich unter Mithilfe weiterer Eingänge wechselseitig und wiederholt erregen (funktioniert auch mit sich hemmenden Netzwerken). Dabei ist die genaue Aktivität der miteinander verbundenen Neurone innerhalb der neuronalen Netze entscheidend. Der Grad der Aktivität und räumlichen Abstimmung kann stark von Noradrenalin und Dopamin beeinflusst werden. Für beide Transmitter gibt es eine optimale Konzentration für die beste Arbeitsgedächtnisleistung. Sowohl ein zu wenig als auch ein zu viel an Transmitter führt zu Beeinträchtigungen.

Der Noradrenalin Spiegel, der während eines wachen, nicht gestressten Erwachens freigesetzt wird, optimiert die Leistung des Arbeitsgedächtnisses durch die Aktivierung von $\alpha 2A$ -Rezeptoren (Abb. 32). Während Stresssituationen steigt der Noradrenalin Spiegel an und beeinträchtigt nun das Arbeitsgedächtnis, indem Rezeptoren mit niedrigerer Affinität ($\alpha 1$ - und $\beta 1$ -Rezeptoren) ebenfalls stimuliert werden. Blockiert man selektiv $\alpha 2A$ -Rezeptoren, verschlechtert sich ebenfalls die Leistung des Arbeitsgedächtnis. Eine selektive Stimulierung von postsynaptischen $\alpha 2A$ -Rezeptoren verbessert die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses, indem die Netzwerk-Aktivität für gemeinsame Eingänge verbessert wird. Sie heben das „Signal“ aus dem Rauschen.

Dopamins glockenförmiger Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis wird über die Aktivierung von D1-Rezeptoren gesteuert. Sowohl eine Blockade als auch eine Über-Stimulation von D1-Rezeptoren beeinträchtigen seine Funktionsweise. Ein optimales Maß an D1-Rezeptor-Stimulation verbessert die räumliche Abstimmung der Repräsentationen, indem sie die Aktivität von störenden neuronalen Eingänge unterdrückt. Es wird das Rauschen verringert und das „Signal“ wird besser sichtbar. Bei einer D1-Überstimulation wird die Aktivität und damit jedoch auch das „Signal“ unterdrückt, welches relevante Informationen in sich trägt. Beide Catecholamine wirken komplementär - Noradrenalin verstärkt das Signal. Dopamin senkt das Rauschen. Ein stress-induzierter hoher Spiegel beider Transmitter verringert sowohl die Aktivität als auch das Abstimmen von PFC-Neuronen in ihren Netzwerken. Eine übermäßige D2-Stimulation beeinträchtigt die Funktion des PFC-Arbeitsgedächtnisses und ist mit einer erhöhten Aktivität verbunden.

Unter psychischen Stressbedingungen aktiviert die Amygdala die Stresspfade im Hypothalamus und im Hirnstamm, die zu der erhöhten Freisetzung von Noradrenalin, Dopamin und Glukokortikoiden führt. Der hohe Spiegel an Noradrenalin und Dopamin verbessert in der Amygdala die Angstkonditionierung und Konsolidierung emotional relevanter Informationen, beeinträchtigt jedoch das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit im PFC. Die Orchestrierung von Hirnaktionen verlagert sich vom PFC auf die Amygdala. Hohe Noradrenalin Spiegel verbessern *via* $\alpha 1$ - und β -Rezeptoren die Gedächtniskonsolidierung im Hippocampus und erhöhen das Signal/Rausch-Verhältnis im primären sensorischen Cortex. Hohe Dopaminlevel fördern die Ausbildung von Gewohnheiten in den Basalganglien. Die Amygdala tendiert auch eher zu einer gewohnheitsmäßigen motorischen Reaktion als zu einer flexiblen Verhaltensantwort. Es könnte von evolutionärem Vorteile sein, erfolgreiche Verhaltensweisen, die bei Stress vor Gefahr geschützt haben, beizubehalten.

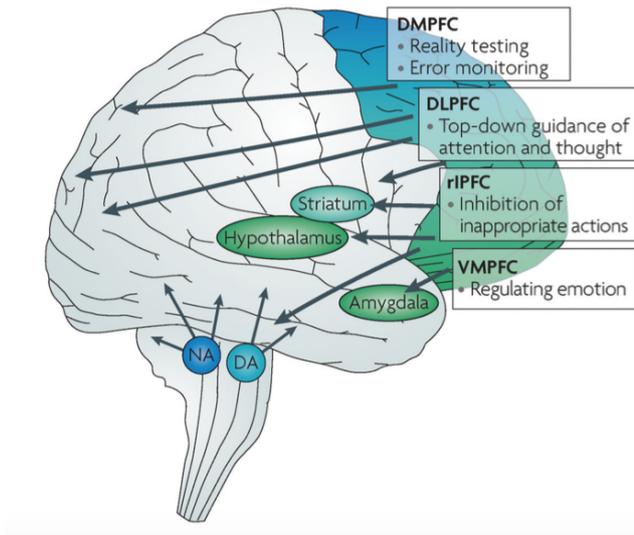


Abb. 32: Schematische Darstellung der PFC-Effekte bei erhöhter Aufmerksamkeit [Abbildung entnommen aus 203]

Die Robustheit von Arbeitsgedächtnisrepräsentationen

[203]

Das Aufrechterhalten von Arbeitsgedächtnisrepräsentationen in PFC-*micro circuits* ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels verschiedener synaptischer Ionenströme, die stark von NMDA- und GABA-Strömen abhängen. Dopamin verstärkt sowohl erregende NMDA- als auch hemmende GABA-Ströme in PFC-Pyramidenzellen *via* D1 Rezeptoren. Die Wirkung, die von Dopamin auf PFC-Netzwerke erzielt wird, ist abhängig von der bereits vorliegenden Netzwerkaktivität. Hochaktive Zustände (Arbeitsgedächtnisprozesse) werden zusätzlich verstärkt, Netzwerke mit einer geringen Aktivität (Spontanaktivität) werden zusätzlich gehemmt. GABA_A-Ströme sind bei Ruhezuständen einflussreicher als NMDA-Ströme, somit wirkt eine dopaminerge Verstärkung mehr in die hemmende Richtung. Bei hoher Aktivität kehrt sich diese Beziehung um.

Dopamin erschwert es Netzwerken *via* D1-Rezeptoren, zwischen den Zuständen hoher und geringer Aktivität zu wechseln. Es erhöht die Robustheit von Repräsentationen (Informationen) im Arbeitsgedächtnis. Diese Robustheit ist notwendig, damit ein Individuum fokussiert seine Ziele verfolgen kann und Aufgaben erfolgreich abgeschlossen werden können. Während anhaltend hoher Aktivitätszustände nimmt zudem die wiederkehrende Aktivität innerhalb der *micro circuits* relativ zur Hintergrundaktivität zu. Dies erhöht wiederum die NMDA-Aktivierung noch mehr.

VTA-Neuronen setzen neben Dopamin auch Glutamat als Co-Transmitter frei und es wird angenommen, dass über Glutamat- und nicht über Dopaminsignale der Belohnungsvorhersagefehler an Netzwerke des PFC übertragen wird. Diese Information löst anhaltend hohe Aktivitätszustände aus. Andere Hirnregionen, wie der Hippocampus, können auch hochaktive Zustände erzeugen, indem sie kontextbezogene oder räumliche Informationen an die Netzwerke übertragen. Der Unterschied besteht aber darin, dass VTA-Neurone gleichzeitig ein hohes Dopaminlevel erzeugen, das die Netzwerkaktivitäten robuster werden lässt. Vereinfacht betrachtet, „informieren“ glutamaterge Eingänge vom Hippocampus PFC-Netzwerke darüber, wann eine

dauerhafte Aktivität ausgelöst wird und welche Art von Informationen gespeichert werden sollen, während Dopamin bestimmt, wie stark eine Repräsentation als permanenter Aktivitätszustand erhalten bleibt. Dopamin kontrolliert so die Aufmerksamkeit (Fokussierung) innerhalb des Arbeitsgedächtnisses, ohne aber etwas über den Inhalt auszusagen.

Dopamin kann auf Netzwerke auch *via* D2-Rezeptoren entgegengesetzt wirken. D2-Stimulationen hemmen und reduzieren die Aktivität von GABA_A und NMDA-Rezeptoren und wirken der Robustheit der Aktivität entgegen. In einem Zustand, in dem die D2-Modulation überwiegt, nimmt die Hemmung auf Netzwerke netto ab. Infolgedessen erhalten mehrere Informationen nahezu gleichzeitig im Arbeitsspeicher Repräsentationen in PFC-Netzwerken. Dieser Zustand ermöglicht einen Aufgabenwechsel, da die PFC-Ausgangsneurone Informationen über mehrere geplante Aktionen zum Nucleus accumbens senden können.

Als Sequenz betrachtet, ermöglicht Dopamin zunächst *via* D2-Rezeptoren eine Sondierung des Eingänge. Mehrere Netzwerk-Repräsentationen können nahezu gleichzeitig aufrecht gehalten werden. Der anschließende Übergang in den D1-vermittelten Zustand erhöht die Hemmung auf das Netzwerk und unterbindet den Einfluss schwacher Eingänge auf PFC-Netzwerke und stabilisiert eine begrenzte Anzahl von Repräsentationen, die dann die vollständige Kontrolle über die PFC-Ausgabe hätten. Dies erhöht die Fokussierung und zielorientiertes Verhalten (Link: Effekte von Dopamin im PFC).

4.2 Schizophrenie

Schizophrenie ist eine chronische und schwere psychische Störung, die sich auf das Denken, Fühlen und Verhalten eines Menschen auswirkt und von der ca. 1% der Weltbevölkerung betroffen ist. Pro 10.000 Menschen gibt es jedes Jahr etwa 1,5 neue Fälle, wobei Schizophrenie bei Männern etwas häufiger als bei Frauen diagnostiziert wird [204]. Menschen mit Schizophrenie scheinen den Kontakt zur Realität verloren zu haben.

Die Symptome einer Schizophrenie beginnen normalerweise zwischen dem 16. und 30. Lebensjahr. In seltenen Fällen haben auch Kinder eine Schizophrenie. Die Symptome der Schizophrenie lassen sich in drei Kategorien einteilen: positiv, negativ und kognitiv.

Als positive Symptome werden psychotische Verhaltensweisen angesehen, die bei gesunden Menschen nicht auftreten: Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Denkstörungen (ungewöhnliche oder gestörte Art zu Denken), Bewegungsstörungen (katatonische, unnatürliche und stark verkrampfte Verhaltensweisen).

Negative Symptome sind mit Störungen normaler Emotionen und Verhaltensweisen verbunden: Affektverflachung (reduzierte Emotionen durch Gesichtsausdruck oder Stimmtönen), reduzierte Lustgefühle im Alltag, Apathie und Antriebslosigkeit, reduziertes Sprechen. Die kognitiven Symptome der Schizophrenie sind bei einigen Patienten eher subtil, können aber auch schwerwiegend die Fähigkeit beeinträchtigen, Informationen zu verstehen und sie für

Entscheidungen zu verwenden. Probleme mit dem Arbeitsgedächtnis, sich auf Aufgaben fokussieren und die Aufmerksamkeit halten, sind ebenfalls nicht ungewöhnlich.

Es gibt genetische Prädispositionen und Umweltfaktoren, deren Interaktionen das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken, erhöhen können. Das Gen, das die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) codiert, weist z.B. einige Varianten auf, die Dopamin mit einer 4-fach höheren Aktivität abbauen [11]. Dies führt zu einem basalen Dopamin-Spiegel im PFC, der sich auf einem sehr niedrigem Niveau bewegt und dadurch die PFC-Funktionen beeinträchtigt und das Schizophrenie-Risiko erhöht. Zu den Umweltfaktoren gehören: Exposition gegenüber Viren, Unterernährung während der Schwangerschaft, Probleme während der Geburt und psychosoziale Faktoren. Probleme während der embryonalen Gehirnentwicklung können zu fehlerhaften Verbindungen führen und auch die großen Veränderungen während der Pubertät können bei Menschen mit einer Prädisposition psychotische Symptome auslösen.

Dopamin-Hypothese

In der Dopamin-Hypothese [205] wird dem mesolimbischen und mesocorticalen Projektionspfad eine tragende Rolle bei der Ausbildung von Schizophrenie zugesprochen. Die Hypothese basiert auf folgenden Beobachtungen:

- D2-Rezeptor-Antagonisten lindern die positiven Symptome einer Schizophrenie.
- Alle klinisch wirksamen Antipsychotika der 1. Generation blockieren D2-Rezeptoren, und ihre jeweilige Affinität zu D2-Rezeptoren entspricht sehr oft auch ihrer klinischen Wirksamkeit.
- Amphetamine und Kokain können einen reversiblen Schizophrenie-ähnlichen Zustand auslösen und die positiven Symptome bei einer bestehenden Schizophrenie verschlimmern.

Es wird angenommen, dass die positiven Symptome der Schizophrenie (u.a. Halluzinationen, Wahnvorstellungen) das Ergebnis einer phasenweisen Hyperaktivität in dopaminergen mesolimbischen Bahnen sind. Eine anhaltende Hypoaktivität des mesocorticalen Signalwegs und eine damit einhergehende geringere Dopaminkonzentration im PFC ist hingegen für negative und kognitive Symptome verantwortlich. Diese konträre Konstellation erklärt zum Teil die Schwierigkeiten von Antipsychotika, bei denen eine Blockierung von D2-Rezeptoren im mesolimbischen Signalweg positive Symptome reduziert, die negativen und kognitiven Symptome jedoch aufgrund einer übermäßigen Blockierung im mesocorticalen Signalweg verschlimmert werden.

Wege zur Entkopplung von der Realität

[11]

Stabile permanente Aktivitätszustände, die Informationen codieren, sind erforderlich, um Informationen im Arbeitsspeicher zu halten, bis eine entsprechende Antwort ausgeführt wird. Eine Unterversorgung mit Dopamin (niedrige D1-Rezeptor-Stimulation) führt dazu, dass

Aktivitätszustände durch ablenkende Signale schneller instabil werden und im Arbeitsgedächtnis verebben, bevor ein Gedanke oder eine Handlung abgeschlossen ist. Schwache Signale, die normalerweise geblockt werden, können die Netzwerke leichter ablenkend aktivieren und Denkmuster erzeugen, die für die positiven Symptome der Schizophrenie charakteristisch sind. In diesem „offenen“ Aktivitätszustand erhalten viele interne wie externe Informationen einen leichteren Zugang zum PFC-Arbeitsspeicher und man findet dadurch viele Netzwerk-Repräsentationen zur gleichen Zeit, von denen jede zu einer „zufälligen“ Aktion führen kann. Die Netzwerke sind unfähig, schwache kontextuelle oder emotionale Signale aus Hippocampus oder Amygdala zu hemmen. Dies kann zu einer Entkopplung der Gedanken der Patienten von der Realität beitragen. D2-Rezeptor-Stimulationen dominieren diesen „offenen“ Zustand. Sie senken die basale Aktivität und reduzieren sowohl GABA_A als auch NMDA Rezeptor-Aktivität. D2-Antagonisten wirken diesem Zustand entgegen.

Eine weitere Situation, in der der PFC von der Außenwelt abgekoppelt werden kann, entsteht durch eine supraoptimale Stimulation des D1-Rezeptors. Die supraoptimale D1-Rezeptorstimulation versetzt die Netzwerke in einen extrem robust Aktivitätszustand, der praktisch nicht gestört werden kann und die PFC-Netzwerke mit der Kodierung einzelner Elemente bindet, was zu einseitigen stereotypen Gedanken oder Handlungen führen kann. In einem „geschlossenen“ PFC-Netzwerk erhalten nur wenige Informationen Zugang zu Arbeitsspeicher und nur die stärkste, „robusteste“ Netzwerk-Repräsentation führt zu einer Aktion (Stereotypie, Obsession). Da der PFC in dieser Situation nahezu von der Außenwelt abgeschnitten ist, könnte dies möglicherweise Prozesse der sozialen Isolation und andere negative Symptome der Schizophrenie auslösen. D1-Rezeptor-Stimulationen erhöhen die Aktivität und verstärken sowohl GABA_A als auch NMDA Rezeptor-Aktivität. D2-Antagonisten wirken diesem Aktivitätszustand des „engeengten Denkens“ entgegen.

4.3 Antipsychotika

[171]

Die positiven Leitsymptome schizophrener Psychosen sind Wahn und Halluzination und die negativen Symptome sind Apathie und Affektverflachung. Die positiven Symptome können durch Blockade der D2-Rezeptoren gelindert werden, die Negativen nicht.

Haloperidol ist ein typisches Antipsychotikum der ersten Generation. Der D2-Rezeptor-Antagonist wirkt angstlösend und erregungsdämpfend und mit einer Verzögerung auch antipsychotisch. Bei einer Behandlung mit D2-Antagonisten können Parkinson-ähnliche Symptome (Tremor, Rigor) als Nebenwirkungen auftreten.

Eine neue Generation von „atypischen Antipsychotika“ sind weniger potente D2-Rezeptor-Antagonisten, blockieren aber auch Serotonin-Rezeptoren (5HT_{2A}). Über diesen Weg wirken sie indirekt auf die Dopaminfreisetzung im Striatum. Sie erzeugen seltener motorische

Nebenwirkungen, haben aber starke metabolische Nebenwirkungen (z.B. Gewichtszunahme, Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipidämie, Myokarditis, [206]. Clozapin als ein Vertreter dieser Gruppe, ist bei den meisten Patienten das wirksamste Antipsychotikum.

4.4 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

ADHS ist eine neuropsychiatrische Entwicklungsstörung, bei der Probleme mit den Exekutiv-Funktionen auftreten, die Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität (Unruhe bei Erwachsenen), störendes Verhalten und Impulsivität verursachen, die für das Alter einer Person als nicht angemessen erscheinen. Für eine Diagnose müssen die Symptome im Alter von sechs bis zwölf Jahren auftreten und länger als sechs Monate anhalten. Man unterscheidet drei Subtypen von ADHS: überwiegend unaufmerksam, überwiegend hyperaktiv-impulsiver und kombinierter Typ. Unabhängig vom Subtyp haben Menschen mit ADHS häufiger Probleme in sozialen Interaktionen und beim Knüpfen von Freundschaften [207].

Je nach Kriterien (ICD-10 bzw. DSM-IV) wird in 1–7% aller Kinder ADHS diagnostiziert [208]. ADHS wird bei Jungen etwa dreimal häufiger diagnostiziert als bei Mädchen. Ungefähr 30–50% der diagnostizierten Kinder haben auch Symptome im Erwachsenenalter. In der heutigen Gesellschaft führt die Unaufmerksamkeit oft zu Beeinträchtigungen und schlechten schulischen Leistungen. Viele Kinder mit ADHS besitzen jedoch häufig eine gute Aufmerksamkeitsspanne für Aufgaben, für die sie sich interessieren.

Die ADHS-Behandlung umfasst normalerweise eine Kombination aus Beratung, Änderungen des Lebensstils und Medikamenten. Medikamente werden nur als Erstbehandlung bei Kindern mit schweren Symptomen empfohlen. Die Behandlung mit Stimulanzien ist bis zu 14 Monate lang wirksam.

Als mögliche Risikofaktoren werden sowohl genetische, soziale als auch Umwelteinflüsse in Erwägung gezogen. Eine Meta-Analyse zeigte, dass typischerweise eine Reihe von Genen an der Ausbildung von ADHS beteiligt sind, die direkt die Dopaminfreisetzung beeinflussen [u.a. DAT, COMT, MAOA, 15]. Umweltfaktoren wird eine geringere Rolle zugesprochen. Alkohol- oder Tabakkonsum während der Schwangerschaft können das ADHS-Risiko für den Fötus erhöhen. Da die Mehrzahl der damit exponierten Föten später keine Symptome zeigt, nimmt man an, dass hier eine Interaktion mit genetischen Faktoren das Risiko weit erhöht [209]. Blei, selbst in geringen Mengen, oder polychlorierte Bisphenyle sind ebenfalls Risikofaktoren für ADHS [210]. Mindestens 30% der Kinder mit einer traumatischen Hirnverletzung entwickeln später ADHS, und etwa 5% der Fälle sind auf Hirnschäden zurückzuführen.

Die Diagnose ADHS findet man häufiger in nicht-funktionierenden familiären oder einem gewalttätigen Umfeld, aber auch in Kindern, die steigenden schulischen Erwartungen ausgesetzt sind. Der Fakt, dass auch die jüngsten Kindern in einer Klasse häufiger die Diagnose von ADHS

erhalten, ist ein Indiz dafür, dass auch die individuelle Gehirnentwicklung eine Rolle spielt (link: Gehirnreifung).

Allgemein nimmt man an, dass es mehrere Ursachen für ADHS-spezifische Symptome gibt. Dazu zählen z.B. ein Mangel an Konnektivität in wichtigen Hirnregionen, inhibitorische Kontrolldefizite, eine verzögerte Gehirnreifung und Dysfunktionen im dopaminergen und noradrenergen Systemen.

Bei ADHS scheint im Striatum ein Dopamin-Überschuss zu herrschen, der zu motorischer Unruhe und Bewegungsenthemmung führt. Im frontalen Cortex hingegen ist die Konzentration sowohl von Dopamin als auch von Noradrenalin zu niedrig, wodurch es zu Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis, in der Handlungsplanung und -kontrolle sowie in der Steuerung von Impulskontrolle und des sozialen Verhaltens kommt. Amphetamine wie Methylphenidat (Ritalin) sind seit vielen Jahren die erste Wahl bei der Behandlung von ADHS [211]. Etwa 80% der Betroffenen sprechen auf Behandlungen mit Methylphenidat und Amphetamin an. Methylphenidat erhöht die Konzentration der Neurotransmitter im synaptischen Spalt und verstärkt dadurch die Signalübertragung zwischen den Nervenzellen für einen längeren Zeitraum. Andere Medikamente, die Hyperaktivität reduzieren, sind trizyklische Medikamente und Monoaminoxidasehemmer [38].

5. Tuberoinfundibuläre Projektionsbahn

Einer der vier dopaminergen Projektionspfade im Gehirn ist der tuberoinfundibuläre Signalweg. Die dopaminergen Neurone der Zellgruppe A12 befinden sich im Nucleus arcuatus (Nucleus infundibularis), einem Kerngebiet des Hypothalamus (Abb. 33A).

Die zwei dazu zählenden Gruppen, tuberohypophysiale dopaminerge (THDA)- und tuberoinfundibuläre dopaminerge (TIDA)-Neurone sind Teil eines neuroendokrinen Systems, in dem Informationen über veränderte innere und äussere Bedingungen zu schnellen Anpassungen an hormonelle und innersekretorische Systeme führen [48]. Verschiedene neuroendokrine Neurone im Nucleus arcuatus kontrollieren über die Ausschüttung von *Releasing*-Hormonen (stimulierend) und *Release-Inhibiting*-Hormonen (hemmend) die Freisetzung spezifischer Hormone in der Hypophyse.

Die TIDA-Neurone hemmen im tuberoinfundibulären Signalpfad tonisch die Sekretion des Peptidhormons Prolaktin aus laktotrophen Zellen der Adenohypophyse [212]. Dopamin wird aufgrund dieser Wirkung in diesem Kontext auch als *Prolaktin-Inhibiting*-Hormon bezeichnet. Neurohormone gehören zumeist zur Klasse der Polypeptide. Das biogene Amin Dopamin bildet hier eine Ausnahme.

Prolaktin beeinflusst nach der Geburt eines Kindes temporär die Milchsynthese (Laktogenese) und die Aufrechterhaltung der Milchsekretion (Galaktopoese). Die laktotrophen Zellen in der Hypophyse produzieren jedoch auch ohne *Releasing*-Hormone dauerhaft Prolaktin.

Deshalb unterliegt die Prolaktinsekretion ausserhalb der Stillzeit einer permanenten hypothalamischen Hemmung. Dies ist die Aufgabe der TIDA-Neurone [49].

Dopamin agiert hier als ein klassisches Neurohormon, das in Blutgefäße entlassen wird und über diesen Weg an seine Zielzellen mit spezifischen Rezeptoren gelangt. Im Hypothalamus gebildete Neurohormone (einschliesslich Dopamin) werden über synaptische Endigungen in der Eminentia mediana freigesetzt. In dieser neurohämalen Region (einem Kapillarnetz) findet ein freier Austausch von Stoffen zwischen Nervengewebe und Blutgefäßen statt. Über ein spezielles Venensystem, das hypothalamo-hypophysäre Portalsystem, gelangen die Neurohormone in hoher Konzentration zur Adenohypophyse und steuern dort die Bildung und Ausschüttung von glandotropen (auf Drüsen wirkende) Hormonen an.

Die Adenohypophyse ist der drüsige Teil der Hypophyse und besteht aus dem Hypophysenvorderlappen und dem Hypophysenmittellappen (Pars intermedia). Die etwas kleinere Neurohypophyse besteht aus Nervengewebe, in denen die Axone von Hormon-produzierenden Zellen des Hypothalamus (Nucleus supraopticus, Nucleus paraventricularis) Oxytocin und Vasopressin ausschütten.

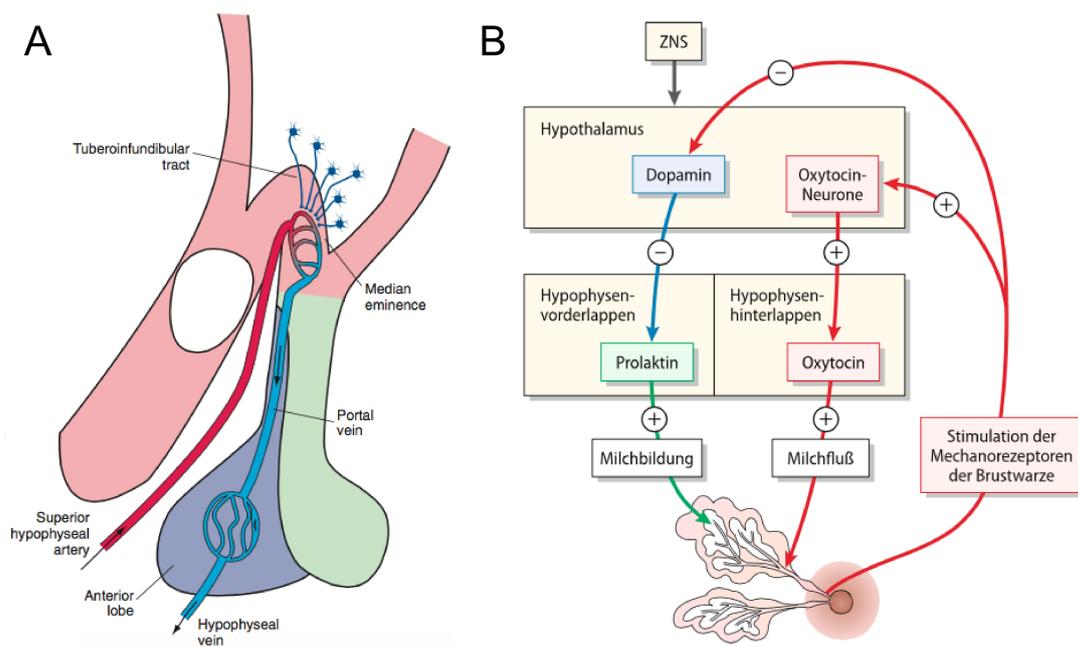


Abb. 33: Schematische Darstellung des **(A)** tuberoinfundibulären Signalwegs [Abbildung entnommen aus 113] und **(B)** des Reflexbogens der Laktation [Abbildung entnommen aus 213]

Nach der Geburt eines Kindes sinkt der Progesteron- und Östrogenspiegel. Das Saugen an der Brustwarze ist ein sehr starker Reiz, der ebenfalls hormonelle Veränderungen im Körper der Mutter bewirken kann (Abb. 33B). Einerseits kommt es zu einem Anstieg des Oxytozinspiegels, der u.a. den Milchfluss (Entleerung der Drüsenbläschen) fördert und andererseits wird die hemmende Aktivität der TIDA-Neurone auf die Prolaktin-produzierenden lactotrophen Zellen gestoppt [213].

Bei stillenden Müttern löst Prolaktin dabei nicht nur die Milchbildung (Laktation) aus, sondern fördert auch mütterliches Verhalten und unterdrückt den Sexualtrieb [48]. Während der Laktogenese stimuliert Prolaktin in den Brustdrüsen die Aufnahme einiger Aminosäuren, die Synthese der Milchproteine Casein und α -Laktalbumin, die Aufnahme von Glukose und die Synthese des Milchzuckers Laktose sowie von Milchfetten [48].

Die dauerhafte Hemmung der Prolaktin-Freisetzung wird *via* D2-Rezeptoren vermittelt [214], die über Pertussis-Toxin (PTX)-sensitive sowie PTX-insensitive G-Proteine mehrere Signalwege in lactotrophen Zellen aktivieren [215]. Die Synthese und Freisetzung von Prolaktin ist abhängig von cAMP. Die Freisetzung wird auch über erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentrationen gesteuert. Dopamin reduziert die basale cAMP-Produktion und den spannungsabhängigen Ca^{2+} -Einstrom und reduziert so die Spontanaktivität der lactotrophen Zellen. D2-Rezeptorblocker (Antipsychotika der 1. Generation), die zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt werden, können die dopaminerge Wirkung des tuberoinfundibulären Weg blockieren und als Nebenwirkung Hyperprolaktinämie mit spontanem Milchfluss bei Patienten (auch bei Männern) hervorrufen [48]. Serotonin stimuliert *via* 5HT2A-Rezeptoren die Freisetzung von Prolaktin in der Hypophyse [216]. Antipsychotika der 2. Generation, die sowohl D2- und 5HT2A-Rezeptoren blockieren, haben deshalb oft geringere endokrine Nebenwirkungen [216].

TIDA-Neurone oszillieren permanent und wechseln etwa dreimal in der Minute (0,05 Hz) von einem hyperpolarisierten Zustand in einen Zustand phasischer Aktivität mit mehreren Aktionspotentialen [49]. Ihre Aktivität unterliegt dabei endogenen tagesrhythmischen Schwankungen. Benachbarte TIDA-Neurone kommunizieren in einem elektronisches Netzwerk *via* Gap junctions miteinander und synchronisieren ihre Aktivitäten [217].

Bei Frauen sind die basale TIDA-Aktivität und die Prolaktin-Reaktionen höher als bei Männern. Die TIDA-Aktivität sinkt auch nur bei Frauen unter Stress. Die Aktivität der TIDA-Neurone wird durch Entfernung der Ovarien verringert und durch Entfernung der Hoden erhöht. Durch Gabe von Estradiol bzw. Testosteron kann der Normalzustand wiederhergestellt werden [48].

Das TIDA-Entladungsmuster bestimmt die Dopaminmenge in der Hypophyse und somit auch die Menge des freigesetzten Prolaktin und die Laktogenese. Modulatoren, die ebenfalls an der Kontrolle der Laktation beteiligt sind, können das Aktivitätsmuster von TIDA-Zellen stark verändern (Abb. 34). Das Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH) und Prolaktin depolarisieren TIDA-Zellen und erzeugen einen Wechsel von einer oszillierenden zu einer dauerhaft hohen Aktivität. Dies senkt die Prolaktinfreisetzung [217]. Im Gegensatz dazu verursachen Serotonin, Substanz P und Dopamin (*via* D1-Rezeptoren) eine ausgeprägte Hyperpolarisation und können die Oszillation beenden [212], indem sie z.B. GABAerge Interneurone stimulieren, die ihrerseits TIDA-Neurone direkt hemmen [48].

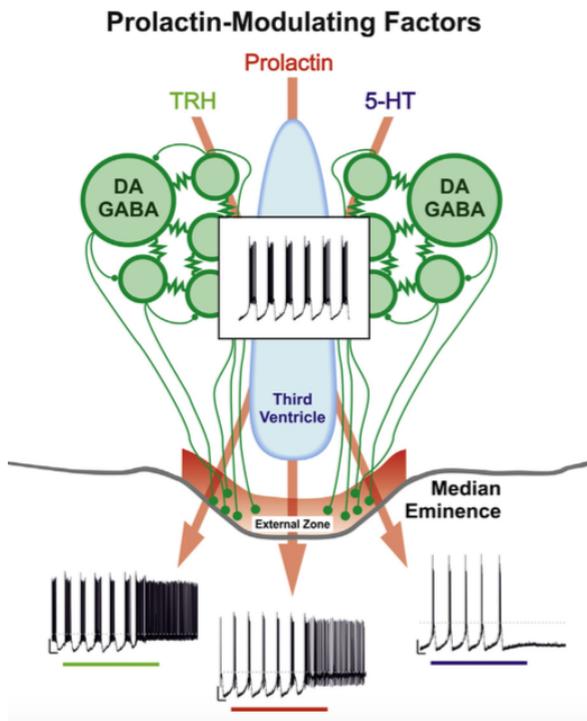


Abb. 34: Modulation der TIDA-Entladungsmuster
[Abbildung entnommen aus 212]

Auf einen zu hohen Prolaktinspiegel im Blut (Hyperprolaktinämie) kann über verschiedene Feedback-Mechanismen schnell mit einem Anstieg der Dopamin-Konzentration im Hypothalamus-hypophysialen Pfortaderblut geantwortet werden. TIDA-Neurone besitzen in hoher Dichte Prolaktinrezeptoren. Eine Rezeptor-Aktivierung erhöht z.B. die Aktivität der Tyrosinhydroxylase, dem geschwindigkeitsbestimmenden Enzym in der Dopaminsynthese. Die Menge des verfügbaren und letztlich freigesetzten Dopamin steigt damit an [218]. Prolaktin verändert andererseits auch die

Membraneigenschaften und aus einer langsam oszillierenden Aktivität wird eine hochfrequente tonische Entladung, die ebenfalls die Freisetzung von Dopamin erhöht [49]. Es gibt Hinweise darauf, dass Prolaktin auch direkt auf laktotrophe Zellen einwirken kann und auf autokrine Art die Eigensekretion hemmt [48].

6. VERTIEFENDE TEXTE

6.1 Die Synapse

Nervenzellen sind erregbar und besitzen bis auf einige Ausnahmen die Fähigkeit elektrische Impulse (Aktionspotentiale) zu erzeugen, die dank axonaler Fortsätze über weitere Strecken verlustfrei weitergeleitet werden können (Ausnahmen: *non-spiking* Neurone, bipolare Zellen in der Retina). Das Entscheidende jedoch ist, dass sie über Netzwerke miteinander kommunizieren und dabei auf andere Nervenzellen erregend, hemmend oder modulierend wirken können [219]. Die Übertragung von Signalen von Sinnes- und Nervenzellen auf andere Nervenzellen oder Effektororgane, (Muskeln, Drüsen) findet an speziellen Kontaktstellen, den Synapsen statt. Ein typisches Neuron bildet zwischen Tausend und zehntausend Synapsen aus. Spezialisten wie Purkinjezellen im Kleinhirn oder dopaminerge Projektionsneurone bilden über Hunderttausend synaptische Kontakte. Dopaminerge Projektionsneurone mit ihren langen weit verzweigten Fortsätzen können dadurch zeitgleich viele Neurone in unterschiedlichen Hirnregionen beeinflussen [9, 10].

Schätzungen gehen davon aus, dass ein erwachsenes Gehirn (Gewicht von 1,5 kg) rund 86 Milliarden Neurone besitzt [220], die ihrerseits über mehrere Billionen (bis Trillionen) Synapsen

(10^{13} - 10^{15}) kommunizieren. Funktionell werden zwei Typen von Synapsen unterschieden, die elektrische und die chemische Synapse.

Elektrische Synapse

Bei den elektrischen Synapsen liegen die Membranen beider Zellen an bestimmten Stellen sehr eng aneinander. Der verbleibende Abstand von nur 1 bis 4 nm wird durch spezielle Kanäle (Connexone, Gap Junctions) überbrückt [1]. Durch die Kanalpore der hexagonal angeordneten Connexin-Proteine (inneren Durchmesser: ca. 2 nm) können kleine Moleküle über Plasmabrücken ungehindert von einer Zelle in eine andere diffundieren. Sie bilden direkte Verbindungen und Na^+ -Ionen als wesentlicher Ladungsträger eines Aktionspotentials können deshalb ohne zeitliche Verzögerung Spannungsänderungen an der Nervenzellmembran des benachbarten Neurons erwirken. Die Weiterleitung von Aktionspotentialen funktioniert in beide Richtungen (bidirektionaler Informationstransfer, mit Ausnahmen) und ohne zeitliche Verzögerung. Dies ist von Vorteil, wenn die Aktivität von Neuronengruppen synchronisiert werden muss bzw. eine unverzügliche Reaktion erforderlich ist. Erst in den letzten Jahren wurde deutlich, dass elektrische Synapsen eine nicht unwesentliche Rolle bei der Schaffung, Aufrechterhaltung und Verstärkung von neuronalen Netzen spielen [221]. Diese Form der schnellen Kommunikation wird auch in vielen anderen Geweben, wie Gliazellen und Herzmuskelzellen benutzt, um koordinierte Aktionen durchzuführen [1].

Die chemische Synapse

Aufbau und Funktion (allgemein)

Die Mehrzahl aller Neurone im menschlichen Gehirn kommuniziert über chemische Synapsen miteinander [1, 222]. Im Gegensatz zu elektrischen Synapsen gibt es keinen direkten Kontakt, sondern die Zellen müssen einen 20 - 40 nm breiten synaptischen Spalt überbrücken (Abb. 35). Dafür wird die elektrische Information der Aktionspotentiale an der dafür spezialisierten Präsynapse in ein chemisches Signal - einen Botenstoff (Neurotransmitter) - umgewandelt, der über Exozytose freigesetzt wird und durch den synaptischen Spalt diffundiert. An der Postsynapse bindet der Neurotransmitter an Rezeptoren, die das chemische Signal wieder in elektrische Aktivität umwandeln. Der gesamte Prozess verzögert die Informationsweiterleitung um ca. 0,5 - 1 ms und aufgrund der Spezialisierung in Prä- und Postsynapse ist der Informationstransfer nur noch in eine Richtung möglich. Chemische Synapsen bieten aber im Gegensatz zu den schnellen elektrischen Synapsen die Möglichkeit, dass die Aktivität anderer Nervenzellen gehemmt werden kann und, dass die Stärke des Informationstransfers an die Nutzung angepasst werden kann (synaptische Plastizität). Durch Prozesse wie Langzeitpotenzierung bzw. -depression und Neuromodulation z.B. in Stresssituationen kann ein Organismus selektiv bestimmte Bahnen fördern und sich so schnell seiner Umwelt anpassen, die gewonnenen Erfahrungen speichern und adäquate Entscheidungen treffen.

Transmitterfreisetzung an der Präsynapse

Neurotransmitter werden in synaptischen Vesikeln an der Innenseite der präsynaptischen Membran gespeichert. Die Fusion der Vesikel mit der Zellmembran (Exozytose) wird über spannungs-sensitive Ca^{2+} -Kanäle gesteuert, die sich während der Dauer eines Aktionspotentials öffnen. In die Zelle strömende Ca^{2+} -Ionen binden an Sensorproteine (Synaptotagmin) an der Oberfläche von Vesikeln und ermöglichen es so einem Komplex aus weiteren Proteinen (SNARE), die Fusion mit der präsynaptischen Zellmembran durchzuführen [223]. In einem synaptischen Vesikel befinden sich zwischen 1000 bis 10000 Neurotransmittermoleküle [219].

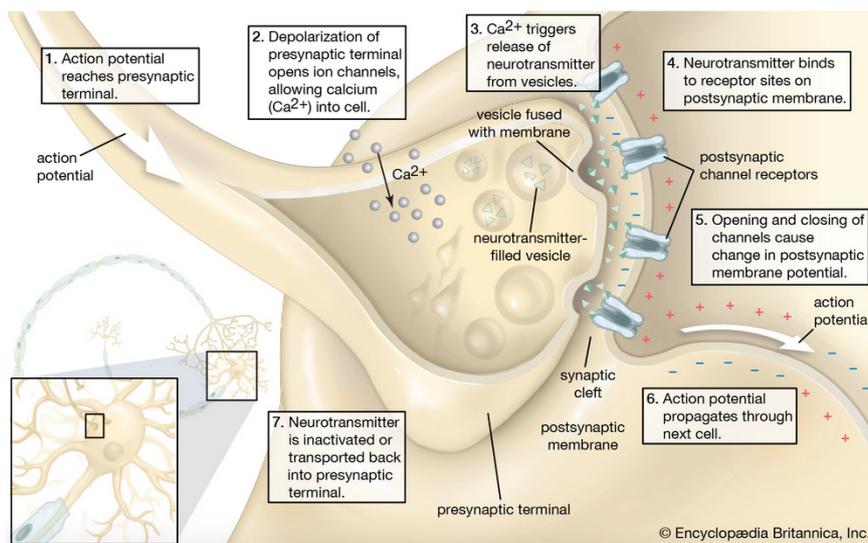


Abb. 35: schematische Darstellung einer chemischen Synapse [224]

Synaptic Clearance

Mit der Freisetzung in den synaptischen Spalt beginnen unverzüglich Prozesse, die den Neurotransmitter wieder aus ihm entfernen. Der Vorgang der *synaptic Clearance* ist sehr schnell (ca. 1 ms) und ermöglicht die Aufrechterhaltung einer hohen zeitlichen Auflösung neuronaler Signale [1]. Der wesentliche Prozess ist die schnelle Wiederaufnahme der Neurotransmitter *via* Transporter in das präsynaptische Neuron und die Aufnahme durch Astrozyten [225], die obligat mit einer Synapse assoziiert sind [226]. Neurotransmitter können auch in inaktive Formen umgewandelt bzw. abgebaut werden. Eine sehr schnelle enzymatische Spaltung ist die Hydrolyse des Acetylcholin durch die Acetylcholinesterase zu Acetat und Cholin im synaptischen Spalt der neuromuskulären Synapse. Das schnelle Inaktivieren hilft hier bei der Feinabstimmung von Muskelkontraktionen. Beide Prozesse werden als Ansatzstellen für Neuropharmaka benutzt, um auf die synaptische Übertragung Einfluss zu nehmen [225].

Exzitatorisches postsynaptisches Potential

In der postsynaptischen Membran befinden sich gewöhnlich liganden-aktivierte Ionenkanäle (ionotrope Rezeptoren), die über eine Transmitter-spezifische Bindungsstelle ihre

Kanalpore öffnen und so das chemische Signal wieder in ein elektrisches Signal umwandeln. Der häufigste exzitatorische Transmitter im menschlichen Gehirn ist Glutamat und der wohl häufigste Glutamatrezeptor ist AMPA (benannt nach dem spezifischen Agonisten α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure). Durch Bindung von Glutamat an den AMPA-Rezeptor wird das Membranpotential der Postsynapse durch den selektiven Einstrom von positiv geladenen Na^+ -Ionen graduell angehoben, ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) entsteht. Ein ausgelöstes EPSP wandert über kurze Entfernungen passiv (elektrotonisch) durch das Neuron in Richtung Axonhügel. Erst dort kann bei Überschreiten einer kritischen Spannung ein Aktionspotential ausgelöst werden. Da die Membran der Nervenzelle jedoch relativ schlecht isoliert ist, nimmt die Depolarisation mit zunehmender Entfernung und Zeit (Zeitkonstante, Längskonstante) ab. Einzelne EPSPs lösen zumeist kein Aktionspotential aus, sondern bleiben häufig unterhalb der Auslöseschwelle. Erst mehrere zeitnah ausgelöste EPSP einer einzigen Synapse (zeitliche Summation) bzw. viele zeitgleich aktive Synapsen (räumliche Summation) überschreiten in der Regel die kritische Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials.

Inhibitorisches postsynaptisches Potential

Über die Aktivierung von spezifischen liganden-aktivierten Ionenkanälen (ionotrope Rezeptoren), kann es auch zu einem Einstrom von negativ geladenen Cl^- -Ionen kommen, die das Membranpotential auf der postsynaptischen Seite graduell absenken, ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) entsteht. Der häufigste inhibitorische Transmitter im menschlichen Nervensystem ist Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) und ein wichtiger ionotroper Rezeptor ist der GABA_A Rezeptor. Ein IPSP senkt die Wahrscheinlichkeit, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Aktionspotential in einem postsynaptischen Neuron ausgelöst wird, da es der Wirkung von zeitgleich eingehenden EPSPs entgegen wirkt.

Nervenzellen erhalten viele Informationen von vielen Nervenzellen zur gleichen Zeit. Bei der räumlichen Summation werden die EPSP und IPSP miteinander verrechnet. Wenn die Summe der postsynaptischen Potentiale am Axonhügel über dem Schwellenwert liegt, wird ein Aktionspotential ausgelöst, wenn es unterhalb des Schwellenwerts liegt, gehen die erregenden Informationen verloren. Das balancierte Zusammenwirken von Erregung und Hemmung in neuronalen Netzwerken ermöglicht die Verarbeitungsleistung des Cortex. Bei der ebenfalls häufigen präsynaptischen Hemmung wirkt eine axo-axonale Synapse hemmend auf die Freisetzung von Transmittern der erregenden Nervenendigung.

6.2 Neuroplastizität

Langzeitpotenzierung

Unter Neuroplastizität versteht man Prozesse, welche die Eigenschaften von Synapsen, Nervenzellen und neuronalen Netzwerken verändern (Abb. 36). Sie bildet die Grundlage aller Lern-

und Gedächtnisprozesse. Chemische Synapsen werden durch ihre Lage in einem Netzwerk, die Geschwindigkeit ihrer Übertragung und ihre plastischen Eigenschaften determiniert.

Langzeitpotenzierung (LTP) ist eine dauerhafte Steigerung der Antwort eines Zielneurons auf eine bestimmte Aktivität seiner Eingangsneurone [1]. LTP spiegelt erfahrungs- und lernabhängige Veränderungen in der Stärke einer synaptischen Verbindung wider, wie sie bei Sensibilisierungen, einem Training oder Speicherung von Gedächtnisspuren stattfinden. Das Schlüsselement in der Ausbildung von LTP ist der NMDA-Rezeptor.

Der NMDA Rezeptor ist ein Glutamat-Rezeptor, der konzeptionell einem Koinzidenz-Detektor gleicht, der nur bei spezifischen Bedingungen aktiv wird. Um die Kanalpore eines NMDA-Rezeptors zu öffnen, bedarf es zweier Vorbedingungen: Glutamat muss an den Rezeptor binden und die postsynaptische Zelle muss bereits zu einer bestimmte Spannung depolarisiert sein (realisiert durch glutamaterge AMPA-Rezeptoren). Nur wenn beide Bedingungen gegeben sind, öffnet sich die Kanalpore und es können Ca^{2+} -Ionen in die Zelle einströmen, die eine *second messenger* Kaskade auslösen und letztlich die Übertragung der Synapse verstärken. Wenn der NMDA-Rezeptor durch Glutamat aktiviert wird, aber keine Vorspannung anliegt, wird der Einstrom von Ca^{2+} -Ionen durch ein vor der Kanalpore liegendes Mg^{2+} -Ion blockiert. Erst durch eine zusätzliche Depolarisation wird das Mg^{2+} -Ion aufgrund seiner Ladung aus der Pore getrieben und gibt den Kanal frei.

Ca^{2+} -Ionen sind wichtige *second messenger* in allen Zellen und haben eine Vielzahl von regulatorischen Effekten auf Enzyme, Proteine und deren Genexpression. Beim LTP werden durch Ca^{2+} -Ionen (bzw. auch durch Dopamin aktivierte Adenylatzyklen) vor allem Proteinkinasen phosphoryliert und Prozesse in Gang gesetzt, welche die Empfindlichkeit für Glutamat auf der postsynaptischen Seite verändern. Über den gasförmigen Neuromodulator Stickstoffmonoxid (NO) wird zudem die präsynaptische Glutamatfreisetzung erhöht. Es folgen Umstrukturierungen an der postsynaptischen Membran, indem z.B. Strukturproteine, Kanalproteine und Rezeptormoleküle synthetisiert werden. Bereits nach etwa einer Stunde kann z.B. bei einer hippokampalen Pyramidenzelle ein Wachstum dendritischer Dornfortsätze beobachtet werden. Durch diese Modifikationen wird die Erregbarkeit einer Zelle und damit ihre Antwortwahrscheinlichkeit und -stärke (in Form von Aktionspotentialen) dauerhaft erhöht und ein Netzwerk erhält eine neue Dynamik.

Langzeitdepression (LTD) ist eine dauerhafte Verringerung der Antwort eines Zielneurons auf eine bestimmte Aktivität seiner Eingangsneurone und kann strukturell zur Zurückbildung von *Spines* (Dornfortsatz, putativ eine glutamaterge Synapse) führen. Dieser komplementäre Prozess zur LTP bietet die Möglichkeit, die synaptische Stärke einer Verbindung je nach Bedarf zu erhöhen oder zu verringern und bietet maximale neuronale Anpassung.

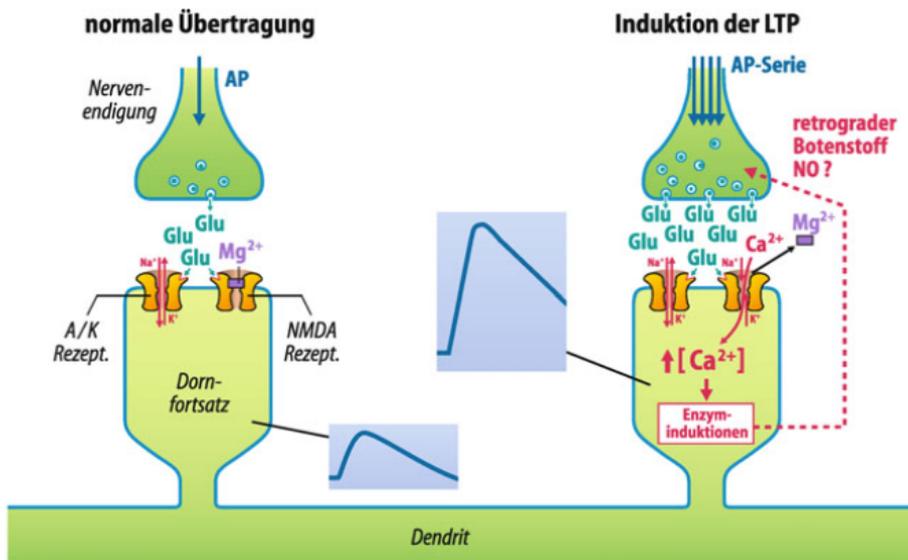


Abb. 36: schematische Darstellung einer Langzeitpotenzierung [Abbildung entnommen aus 227]

Strukturelle Plastizität

In der „nature versus nurture“ Debatte wird seit vielen Jahren immer wieder diskutiert, ob das individuelle menschliche Verhalten eher durch die Umwelt und Erziehung oder durch genetische Prädisposition bestimmt wird, in welchem Ausmass unser Denken durch eine genetisch determinierte Gehirnarchitektur begrenzt wird und wie Umwelt- und Lernprozesse die Genexpression in Nervenzellen regulieren [228-230].

Struktur

Volumenmessungen von Hirnarealen an eineiigen Zwillingen mittels struktureller MRT helfen uns, das Ausmaß abzuschätzen [review: 231, 232], in dem Gene und Umweltbedingungen die Strukturen unserer Gehirne bestimmen. Einige Areale wie der frontale und sensomotorische Cortex und die Sprachzentren (Broca- und Wernicke-Areal) erreichen bei Zwillingen eine hohe strukturelle Übereinstimmung und scheinen deshalb eine hohe genetische Komponente zu besitzen [233]. Andere Areale hingegen, wie der Hippocampus, der für Lern- und Gedächtnisprozesse essentiell ist, zeigen eine sehr geringe strukturelle Übereinstimmungen bei Zwillingen und Umweltfaktoren scheinen dort einen höheren Einfluss zu haben.

Funktion

Betrachtet man eineiige Zwillinge hinsichtlich der Gehirnfunktion, so findet man kaum Hinweise auf einen genetischen Einfluss [232]. Es zeigte sich, dass, obwohl die Gehirnstrukturen teilweise nahezu identisch waren, die Funktion der darin enthaltenen Nervenzellen sehr unterschiedlich sein konnte. Das menschliche Gehirn scheint die Fähigkeit zu besitzen, sich durch funktionelle Umstrukturierungen neuen Umweltbedingungen und Erfahrungen anzupassen. Ganze Gehirnareale können neue Funktionen übernehmen. Erfahrungen und Lernen verändern dabei

nicht nur die synaptischen Verschaltungen zwischen einzelnen Nervenzellen, sondern sogar übergeordnete anatomische Strukturen. Diese Eigenschaft bildet die neurobiologische Grundlage von Lernprozessen.

Lern- und Umwelterfahrungen

Auffällige Reorganisationen im Gehirn finden sich oft infolge intensiver Lern- und Umwelterfahrungen bei hochspezialisierten Berufen wie Musikern oder Leistungssportlern, da diese über lange Zeiträume intensiv spezielle Aufgaben trainieren. Im Jahr 2006 erschien eine Studie über Londoner Taxifahrer [234], die strukturelle Anpassungen des Gehirns auf das tägliche Navigieren zeigten. Taxifahrer häufen über die Jahre ein großes Wissen an, um in einer großen Stadt wie London zu navigieren und auf Verkehrsprobleme schnell zu reagieren. Im Vergleich zu Londoner Busfahrern, die in einem ähnlichen Maße mit dem täglichen Stress im Verkehr konfrontiert werden, aber feste Fahrrouen benutzen, besaßen sie ein signifikant größeres Volumen an grauen Zellen im mittleren, hinteren Hippocampus und ein geringeres Volumen im vorderen Hippocampus. Ähnliche Volumeneffekte durch Anpassungen findet man auch bei professionellen Musikern [235], die durch tägliches intensives Üben im Vergleich zu Amateuren ein erhöhtes Volumen der grauen Substanz in motorischen, auditorischen und visuell-räumlichen Gehirnregionen besitzen, die mit der Kontrolle des Geübten assoziiert werden. Strukturelle Anpassungen bedürfen Zeit, funktionelle Anpassungen scheinen hingegen bereits nach kurzer Trainingsphase möglich zu sein. Aufgrund täglichen zweistündigen Übens eines Einhand-Klavierstückes und dem damit verbundenen Erwerb neuer Feinmotorik, vergrößerten sich innerhalb von nur fünf Tagen die motorischen Cortex-Bereiche, welche die Fingermuskeln der trainierten Hand abbilden [236]. Die strukturellen Veränderungen wurden auch festgestellt, wenn das Training nicht physisch durchgeführt wurde, sondern sich die Testperson nur im Geiste vorstellte, das Klavierstück zu spielen. Auch wenn das Niveau des Klavierspiels unter mentalen Bedingungen nicht an das Level nach Training heranreichte, wurde der Befund, dass Gedanken ausreichen, um physiologische Veränderungen in Hirnarealen zu bewirken von Vielen als ein Beweis angesehen, dass über Therapien das Gehirn allein durch positive Denkansätze neu verdrahtet werden kann.

Funktionsverlust

Was aber passiert mit den verarbeiteten Strukturen im Cortex, wenn ein Mensch erblindet oder er Körperteile verliert? Der Verlust des Sehvermögens führt nicht zu einer dauerhaften Inaktivierung des visuellen Cortex. Es findet eine Reorganisation statt und die ehemals für die visuelle Verarbeitung verantwortlichen Bereiche übernehmen fortan neue nicht-visuelle Funktionen und sind z.B. beim Braille-Lesen, dem Hören von Wörtern oder der Verarbeitung von taktilen und auditorischen Reizen aktiv [237]. Ähnliche Umstrukturierungen lassen sich nach Amputationen im

motorischen und sensorischen Cortex feststellen [238]. Der Repräsentationsbereich, der zuvor für das fehlende Körperteil zuständig war, wird nach und nach von den benachbarten, nach wie vor vorhandenen Körperteilen übernommen [239]. Dies führt in der Übergangszeit bei den Patienten oft zu Falschwahrnehmungen und sie fühlen ihre nicht mehr vorhandene amputierte Gliedmaße (Phantomschmerz), wenn die Aktivität von benachbarten Regionen über neue Verknüpfungen in den Bereich der früheren Repräsentation wirken, während die alte Repräsentation noch nicht vollends „gelöscht“ ist.

Funktionsübernahme

Die Übernahme von neuen Funktionen auf Hirnarealen spielt auch eine wesentliche Rolle bei Funktionserholung von Patienten mit einem Schlaganfall. Jedes Jahr erleiden in Deutschland 270.000 Menschen einen Schlaganfall (<https://www.dsg-info.de/>). Verursacht werden Schlaganfälle in der Mehrheit der Fälle (80-90%) durch Blutgerinnsel, die die Blutzufuhr für Hirnareale mindern (ischämischer Infarkt) und zu einem geringeren Teil durch Blutung nach dem Riss von Blutgefäßen (hämorrhagischer Infarkt, 10-20%). In beiden Fällen führt eine verminderte Sauerstoffzufuhr nach kürzester Zeit zum Absterben von Nervenzellen im betroffenen Hirnareal. Wird ein Schlaganfall nicht sofort behandelt, bleiben häufig Lähmungen, Sprech-, Seh- oder Schluckstörungen zurück [240]. Neben einer zeitnahen Physiotherapie ist auch der Einsatz von Medikamenten, wie L-Dopa, welche die Freisetzung von Dopamin erhöhen [241, 242] besonders wirkungsvoll bei der motorischer Erholung. Dopamin spielt eine wesentliche Rolle bei der motorischen Koordination und dem Belohnungslernen [242, 243] und scheint im motorischen Cortex an der Reorganisation beteiligt zu sein.

6.3 Gedächtnis

Alle höheren geistigen Aktivitäten benötigen ein Gedächtnis [1]. Das Gedächtnis ist ein Prozess der Informationsverarbeitung, der aus der Aufnahme der Information (Enkodierung), der Konsolidierung (Speicherung), dem Abruf (Erinnern) und dem Vergessen besteht. Einzelne Gedächtnisinhalte werden dabei mit Emotionen, Bewertungen und Aufmerksamkeit verknüpft, die für die Dauer der Speicherung entscheidend sind. Die positive Verstärkung von Gedächtnisinhalten wird über die Aktivierung des mesolimbischen dopaminergen System vermittelt.

Basierend auf der Dauer der Informationsspeicherung unterteilt man das Gedächtnis in Ultrakurzzeitgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis und Langzeitgedächtnis. Je nach Art der Gedächtnisinhalte unterscheidet man beim Langzeitgedächtnis zwischen dem deklarativen und non-deklarativen Gedächtnis.

Das **Ultrakurzzeitgedächtnis** oder sensorische Gedächtnis speichert für 0,5 bis 2 Sekunden jede Sinneswahrnehmungen der Umgebungssituation und liefert dafür notwendige

Informationen zur Orientierung an einem Ort in einem bestimmten Moment. Dabei filtert es nach bestimmten Merkmalen und Mustern und überführt einen geringen Anteil der „bedeutsam“ bewerteten Informationen ins Kurzzeitgedächtnis. Diese kurze Speicherung findet je nach sensorischer Modalität in den entsprechenden verarbeitenden Strukturen des Gehirns statt.

Die erste bewusste Informationsverarbeitung im Gehirn beginnt im **Kurzzeitgedächtnis** (in neueren Modellen: **Arbeitsgedächtnis, working memory**). Das Kurzzeitgedächtnis ist die Fähigkeit, einen kleinen Teil der wahrgenommenen Informationen für einige Sekunden (meist zwischen 15-30 s) in einem aktiven Zustand bereit zu halten. Die gespeicherten Informationen können verarbeitet und durch Gruppenbildung (*chunking*) aufbereitet werden, bevor sie entweder verloren gehen oder ins Langzeitgedächtnis überführt werden. Informationen, die nach einer halben Stunde abrufbar sind, wurden bereits ins Langzeitgedächtnis überführt.

Die Begriffe Kurzzeitgedächtnis und Arbeitsgedächtnis werden oft als Synonyme benutzt. Das Arbeitsgedächtnis beschreibt aber neben der zeitlichen Komponente auch das Aufnahmevermögen (die Kapazität) und die Fähigkeiten, verschiedene Informationen parallel zu verarbeiten und komplexere Aufgaben zu lösen. Miller beschrieb 1956 in seiner Arbeit *The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information* [244] das Phänomen, dass sich erwachsene Personen im Durchschnitt nur sieben Informationen zur gleichen Zeit merken können. Die maximale Kapazität erreicht ein Mensch erst in einem Alter von ca. 25 Jahren. Als Ort des Arbeitsgedächtnis wurde der *präfrontale Cortex* identifiziert und als die Hauptursache für die altersbedingten Arbeitsgedächtnisleistungen wird allgemein die verzögerte Reifung des dopaminergen Systems angenommen.

Neuroanatomische Korrelate für das Arbeitsgedächtnis

Baddeley und Hitch postulierten Mitte der Siebziger in einem modulatororientierten Modell des Arbeitsgedächtnis mehrere miteinander interagierende Systeme mit spezialisierten Funktionen. Später konnten diesen theoretischen Überlegungen Hirnareale zugeordnet werden [245].

Der **präfrontalen Cortex** entspricht Baddeley's *zentraler Exekutive*, einer Verwaltungseinheit, die die Verteilung der Prioritäten der Arbeitsvorgänge steuert und in der Informationen aus dem Langzeitgedächtnisses integriert werden. Ihm unterstehen drei Sub-Module:

Das **Broca-Areal** entspricht in etwa der *phonologischen Schleife*, deren Aufgabe es ist, sprachliche Informationen zu speichern. Sprachliche Informationen werden durch aktives inneres Sprechen wiederholt und verhindern ein Vergessen (*Rehearsal*). Der **inferiore parietale Cortex** wird aktiviert, wenn man sich Wörter einprägt.

Der **visuelle Cortex** und umliegende Areale gelten als neuronales Korrelat des *räumlich-visuellen Notizblocks* (*Visuospatial Sketchpad*), in dem Informationen über die Position im Raum

und Form und Farbe gespeichert werden. Später wurde ein **episodischer Puffer** diesem Modell hinzugefügt, in dem multimodale Informationen in Form von Episoden gespeichert werden.

Langzeitgedächtnis

Im Gegensatz zum Arbeitsgedächtnis besitzt das **Langzeitgedächtnis** eine nahezu unbegrenzte Kapazität und kann Informationen und Erinnerungen potentiell lebenslang speichern und abrufen. Im Langzeitgedächtnis werden Verknüpfungen zwischen einzelnen Elementen einer Erinnerung gespeichert. Neue Gedächtnisinhalte erzeugen strukturelle Änderungen im Gehirn. Das derzeit führende Modell über die Organisation des Langzeitgedächtnisses unterscheidet prinzipiell vier Gedächtnissysteme, die miteinander interagieren, sich ergänzen und beeinflussen [138, 246].

Zum deklarativen (expliziten) Gedächtnis werden gerechnet:

- das **episodische** Gedächtnis, das autobiografische Erfahrungen kodiert nach Ort und Zeit speichert (Abspeichern eines Geschehnis: was wann wo und wie geschah); der prospektive Teil dieses Gedächtnisses speichert Informationen in Bezug auf die Zukunft
- das **semantische** Gedächtnis speichert das „Weltwissen“ einer Person (Tatsachen- und Faktenwissen), in dem generelle Zusammenhänge und Schulwissen abgespeichert sind;

Das non-deklarative (implizite) Gedächtnis umfasst:

- das **prozedurale** Gedächtnis speichert motorische Fertigkeiten und Handlungsabläufe und bezieht sich auf automatisierte erlernte Fähigkeiten wie Fahrradfahren, Schwimmen oder das Erlernen eines Musikinstruments
- das **perzeptuelle** Gedächtnis (*Priming*) ermöglicht ein schnelles Wiedererkennen von Mustern und Objekten anhand von gespeicherten Merkmalen und Regeln; dieses durch stete Wiederholung erzeugte Gedächtnis ermöglicht es uns, schnell zwischen Neu und Vertraut zu unterscheiden, Alltagsgegenstände zu kategorisieren und Gesichter zu erkennen.

Modalitätsspezifische und amodale Repräsentation

Bildgebende Verfahren dokumentierten, dass während der Nutzung des semantischen Gedächtnisses Sinneseindrücke verschiedene Hirnareale gleichzeitig aktivieren. Auf unterer Ebene arbeitet das semantische Gedächtnis modal-spezifisch, d.h. Bewegungseindrücke werden z.B. im sekundären visuellen Cortex gespeichert und handlungsbezogene Informationen in sensorischen und motorischen corticalen Regionen. Einige Informationen werden jedoch extrahiert und in Form von Wörtern und Symbolen als ein höheres amodales Wissen im Gedächtnis gespeichert.

Amodale Repräsentationen befinden sich z.B. im **Temporallappen**, der Wissen über verschiedene Kategorien speichert und sowohl an Repräsentationen von z.B. Tieren, als auch von Alltagsgegenständen beteiligt ist. Eine zentrale Annahme zu amodalen semantischen Repräsentation ist, dass sie unabhängig von der Sinnesmodalität zugänglich sind: Das Wort

„Hund“ aktiviert einen ähnlichen konzeptuellen Inhalt wie das Bild eines Hundes [247]. Amodale Repräsentationen befinden sich außerhalb der sensorisch/ motorischen Systeme. Neuere Untersuchungen deuten an, dass der **posteriore mittlere / inferiore temporale Gyrus** und der **posteriore cinguläre Gyrus/ Precuneus** für eine amodale Repräsentation der konzeptuellen Eigenschaften von Objekten eine wichtige Rolle spielen könnten [247].

7. VERTIEFENDE TEXTE ZU DOPAMIN

7.1 Dopaminsynthese

[40, 248, 249]

Die Zellkörper von dopaminergen Projektionsneuronen sind oft viele Zentimeter entfernt von den Orten der Dopamin-Freisetzung. Die zur Dopamin-Synthese wesentlichen Enzyme werden im Soma synthetisiert und zu den präsynaptischen Endigungen transportiert. Dort wird das meiste Dopamin produziert [7].

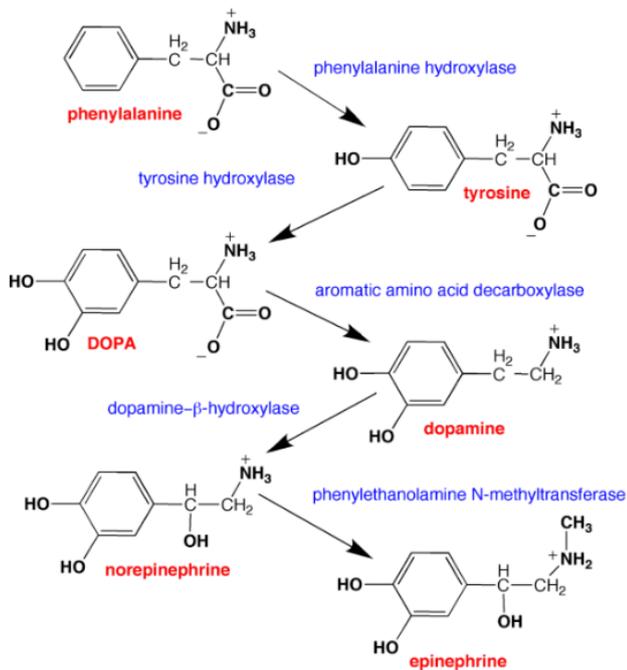
Die Grundlage der Dopamin-Synthese ist L-Tyrosin (Abb. 37), das über die Nahrung aufgenommen wird oder in der Leber durch Umwandlung der essentiellen Aminosäure L-Phenylalanin mittels Phenylalaninhydroxylase entsteht. L-Tyrosin gelangt über den Blutkreislauf ins Gehirn und wird über Aminosäuretransporter in dopaminerge Neurone aufgenommen.

Die Umwandlung von Tyrosin in L-DOPA (3,4-Dihydroxyphenylalanin) wird durch Tyrosinhydroxylase im Zytosol katalysiert. Für die Umwandlung wird ein Pteridin-Co-Faktor (Pt-2H) benötigt, der durch die Pteridin-Reduktase gebildet wird [1]. Dieses Enzym bestimmt die Geschwindigkeit der Synthese und begrenzt die Syntheserate von Dopamin und Noradrenalin. Die Aktivität kann kurzfristig durch Phosphorylierung erhöht werden. Dopamin und Noradrenalin selbst hemmen durch negative Rückkopplungsmechanismen (Endprodukthemmung) die Tyrosinhydroxylase-Aktivität, indem sie mit dem Pterin-Co-Faktor um die Bindungsstelle konkurrieren [250].

Die aromatische Aminosäure-Decarboxylase katalysiert die Umwandlung von L-DOPA zu Dopamin und CO₂. Als Co-Faktor dient hier die aktive Form des Vitamin B6 (Pyridoxal-5'-phosphat). Das Enzym decarboxyliert L-DOPA so schnell, dass die Konzentration niedrig bleibt und zusätzliche Gaben von L-DOPA ohne Weiteres die Dopaminproduktion erhöhen. Aufgrund seiner Carboxylgruppe kann L-Dopa im Gegensatz zu Dopamin die Blut-Hirnschranke gut passieren und wird daher zur symptomatischen Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt, um einem krankheitsbedingten Mangel an Dopamin entgegen zu wirken. Eine Blockierung der Dopaminsynthese kann z.B. durch Alpha-Methyltyrosin (AMT) erreicht werden, das als kompetitiver Hemmer der Tyrosinhydroxylase, die Umwandlung von Tyrosin in L-DOPA verhindert.

Dopamin wird *via* vesikulärem Monoamin-Transporter 2 (VMAT2) in synaptische Vesikel übertragen und bis zur Freisetzung in den synaptischen Spalt gespeichert [40]. VMAT2 erzeugt für alle Monoamine eine etwa 10.000-fach höhere Konzentration im Vesikel als im Zytoplasma.

Dopamin bildet mit Adrenalin und Noradrenalin die Gruppe der Catecholamine, wobei Dopamin mit ca. 80% das häufigste Catecholamin im Gehirn ist. Je nachdem welche Enzyme sich in der Nervenzelle befinden, kann eine weitere Synthese von Dopamin zu Noradrenalin oder Adrenalin stattfinden. Während die Umwandlung von Tyrosin zu Dopamin überwiegend im Cytosol erfolgt, findet die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin durch die Dopamin- β -



Monooxygenase (Dopamin- β -Hydroxylase) vorwiegend in den synaptischen Vesikeln statt. Als Co-Faktor und Elektronendonator dient Vitamin C (Ascorbat). Noradrenalin kann wiederum durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase in Adrenalin umgewandelt werden. Für diese Reaktion wird S-Adenosylmethionin als Methyl-Donor benötigt [1].

Abb. 37: Die Biosynthese von Catecholaminen
[Abbildung entnommen aus 251]

7.2 Dopaminabbau

[248]

Auf die Freisetzung von Dopamin in den synaptischen Spalt erfolgt unverzüglich die Entfernung von Dopamin aus dem synaptischen Spalt. Der Vorgang der *synaptic Clearance* dauert etwa 1 ms. Die beiden Hauptprozesse sind die Wiederaufnahme in die Präsynapse (*reuptake*) und der enzymatische Abbau.

Biogene Amine wie Dopamin, Noradrenalin und Serotonin werden durch selektive und pharmakologisch unterschiedliche Transportproteine aus dem synaptischen Spalt entfernt. Die Monoamin-Transporter sind von hohem klinischem Interesse [252], da sie die molekularen Angriffspunkte für viele Psychostimulanzien wie Kokain und Amphetamine (hauptsächlich Dopaminwiederaufnahmehemmer) und trizyklische Antidepressiva bilden (vorwiegend Serotonin- und Noradrenalintransporter, z.B. Fluoxetin). Eine Hemmung der Wiederaufnahme führt über die verlängerte Verweildauer im synaptischen Spalt zu erhöhten Konzentrationen und damit zu größeren Effekten - letztlich zu einer Überstimulation. Monoamin-Transporter sind große integrale Membranproteine, die aus 12 Transmembrandomänen bestehen, die durch intrazelluläre und extrazelluläre Schleifen verbunden sind. Bei der Wiederaufnahme der biogenen Amine in die Zelle findet ein Co-Transport von Na^+ - und Cl^- -Ionen statt. Die treibende Kraft für die Aufnahme der Amine wird von einem durch die Na^+/K^+ ATPase vermittelten Konzentrationsgradienten erzeugt.

Dopamintransporter transportieren neben Dopamin zwei Na⁺-Ionen und ein Cl⁻-Ion in die präsynaptische Zelle. Noradrenalin-Transporter und Serotonin-Transporter transportieren mit ihrem Transmitter jeweils nur ein Na⁺- und ein Cl⁻-Ion. Dopamin wird zum größten Teil wieder in Vesikeln gespeichert und erneut verwendet.

Die Transporteraktivität kann durch Phosphorylierung und N-verknüpfte Glykosylierung reguliert werden. Alle Monoamintransporter enthalten intrazelluläre Phosphorylierungsstellen, die als Ansatzmöglichkeit für die Proteinkinase A, Proteinkinase C und Ca²⁺ / Calmodulin-abhängige Proteinkinase angesehen werden [253]. Autorezeptoren, wie der D2short-Rezeptor, können die Aktivität von Transportern erhöhen, während der *trace amine-associated receptor 1* die Wiederaufnahme hemmt. Über diesen *Feedback*-Mechanismus könnte die Aktivität der Amine im synaptischen Spalt in einer Balance gehalten werden und mögliche Überstimulation vermieden werden [169].

Während die Wiederaufnahme ein wichtiges Regulativ der Transmitterwirkung ist, trägt der Abbau zum Ende der Transmitterwirkung bei. Die Monoaminoxidase A (MAO) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wandeln Dopamin über Desaminierung und anschließende Oxidation zu Dihydroxyphenylelessigsäure und Homovanillinsäure um.

MAO befindet sich auf den äußeren Membranen der Mitochondrien und ist im Gehirn in präsynaptischen Nervenendigungen und Gliazellen vorhanden. In der Peripherie kommt MAO in hohen Konzentrationen in Leber und Niere vor. Inhibitoren von MAO (Isoform MAO-A: z. B. Moclobemid; MAO-B: Lazabemid) werden als Therapeutikum bei der Behandlung von Depression und Parkinson-Krankheit verwendet.

COMT ist hauptsächlich in der postsynaptischen Membran lokalisiert, aber auch in Gliazellen und außerhalb des Gehirns weit verbreitet. Auch wenn diese Form der Inaktivierung wohl eine eher untergeordnete Rolle bei den Catecholaminen spielt, wurde in klinischen Studien gezeigt, dass die Hemmung der COMT die Wirkungsdauer von L-DOPA bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit verlängern [64].

7.3 D1-Rezeptor-Familie

[37, 38]

D1- und D5-Rezeptoren sind sich in Struktur und Bindungsprofilen ähnlich. Beide Rezeptoren besitzen ähnlichen Affinitäten für eine Vielzahl von dopaminergen Agonisten und Antagonisten. Bisher wurde kein Mittel gefunden, das selektiv an einem der beiden Rezeptoren bindet. Ein Unterschied ist jedoch die Bindungsaffinität zu Dopamin, die für D5-Rezeptoren deutlich höher ist.

Die Wirkung von Rezeptoren der D1-Familie auf Zielneurone kann sowohl erregend (z.B. durch längeres Öffnen von Natriumkanälen) als auch hemmend sein (z.B. durch Öffnen von Kaliumkanälen). D1-Rezeptoren wirken zumeist über die Erhöhung des cAMP-Spiegels auf PKA

(Abb. 38), DARPP-32 und CREB und Transkriptionsaktivierung von spezifischen Genen (Link zu Regulation der Genexpression). Sie können aber auch die Aktivierung des NMDA-Rezeptors über G β γ -Proteine direkt modulieren.

D1-Rezeptoren sind im Gehirn am weitesten verbreitet und haben vielfältige regulatorische Funktionen (z.B. motorische Kontrolle, Aufmerksamkeit und in Gedächtnisprozessen). Die höchste Dichte wurde im dorsalen Striatum (Putamen und Nucleus caudatus), im Nucleus accumbens, im Tuberculum olfactorius und in der Substantia nigra Pars compacta gemessen [Mensch: 38, 254], aber in vielen weiteren Hirnregionen sind sie ebenfalls stark exprimiert. Im peripheren Nervensystem ist es im Nieren- und Herzkreislaufsystem vorhanden. Der D1-Rezeptor hat eine hohe Affinität für den Antagonisten SCH 23390 und eine relativ niedrige Affinität für Butyrophenone wie Haloperidol [35, 255, 256].

Der D5-Rezeptor ist weitaus seltener verbreitet. Er wurde hauptsächlich im Hippocampus, Hypothalamus, Basalganglien und Kleinhirn gefunden.

7.4 D2-Rezeptor-Familie

[37, 38]

Die *D2-like* Familie setzt sich aus den Subtypen D2_{long}, D2_{short}, D3 und D4 zusammen. Die Effekte der *D2-like* Signalkaskaden sind für das Zielneuron zumeist hemmender Art (Abb. 39). D2-, D3- und D4-Rezeptoren sind an der prä- und postsynaptischen Hemmung beteiligt. *D2-like* Rezeptoren fungieren auch als Autorezeptoren, da mit ihrer Hilfe die dopaminergen Zellen ihre eigene Aktivität herunter regulieren können. Diese Regulation erfolgt einerseits über die Hemmung der Dopamin-Synthese *via* Tyrosinhydroxylase-Hemmung und durch Blockierung der Freisetzung von Dopamin in den synaptischen Spalt [169]. *D2-like* Rezeptoren regulieren emotionale Prozesse im limbischen System und sind an der Bewegungssteuerung in den Basalganglien beteiligt.

Unter den *D2-like* Rezeptoren sind D2-Rezeptoren am weitesten verbreitet. Man findet sie in hoher Dichte im dorsalen Striatum (Nucleus caudatus und Putamen), im ventralen Striatum (Nucleus accumbens und im Tuberculum olfactorius) sowie in den beiden dopaminergen Kerngebieten, der Substantia nigra und dem ventralen tegmental Areal. In der Adenohypophyse hemmt Dopamin über D2 Rezeptoren die Freisetzung des Hormons Prolaktin. Die Aktivierung von D2-Rezeptoren senkt die Übertragung an glutamatergen Synapsen. Dies wird wahrscheinlich durch eine Dephosphorylierung von AMPA-Rezeptoren erreicht, so dass der durch Glutamat ausgelöste Na⁺-Einstrom verringert wird. Ein weiterer Mechanismus senkt die Übertragung an glutamatergen Synapsen durch die Verringerung der Menge von freigesetztem Glutamat an der Präsynapse. Die Aktivierung des D2-Rezeptors reduziert zudem die Öffnung spannungsabhängiger Na⁺-Kanäle, vermutlich durch eine PKC-vermittelte Beschleunigung der langsamen Inaktivierung. Die therapeutische Wirksamkeit von Antipsychotika korreliert stark mit ihrer Affinität für den D2-Rezeptor [35, 255, 256]. D2-Rezeptorblocker werden zur Behandlung von

Schizophrenie benutzt. Die meisten Neuroleptika blockieren die D2-Rezeptoren, während D2-Rezeptor-Agonisten, wie Bromocriptin, zur Behandlung von Parkinson eingesetzt werden.

D3- und D4-Rezeptoren sind im Vergleich zu D2-Rezeptoren seltener und weniger verbreitet. D3-Rezeptoren werden hauptsächlich im ventralen Striatum (Inseln von Calleja innerhalb des Nucleus accumbens) und im Hippocampus exprimiert und in geringerem Maße im Hypothalamus, dorsalem Striatum und im Mittelhirn. D3-Rezeptoren werden mit Drogensucht, Schizophrenie und erektiler Dysfunktion in Zusammenhang gebracht. D3-Agonisten wie 7-OH-DPAT, Pramipexol und Rotigotin zeigen unter anderem antidepressive Effekte in Maus-Modellen [35, 255, 256]. D4-Rezeptoren wurden hauptsächlich in Bereichen des cerebralen Cortex, im Hippocampus, im Cerebellum und in der Amygdala gefunden. Dopamin-D4-Rezeptoren (Polymorphismen) werden mit ADHS in Verbindung gebracht.

Signalkaskade via Adenylatcyclase

[35-37]

G-Proteine, die aus α -, β - und γ -Untereinheiten bestehen (Heterotrimere), reagieren auf extrazelluläre Signale, wie sie z.B. von der kurzfristigen Bindung von Dopamin an einen Rezeptor erzeugt werden, mit dem Austausch eines GDP gegen ein GTP an der α -Untereinheit und mit der Dissoziation bzw. Umlagerung der α -Untereinheit von der $\beta\gamma$ -Untereinheit. Sowohl α /GTP- als auch $\beta\gamma$ -Untereinheiten können daraufhin aktiv regulierend auf andere Enzyme oder Kanäle wirken (Abb. 38 & 39). Ein einzelner Rezeptor kann dabei mehrere G-Proteine aktivieren und zur Verstärkung des ursprünglichen Signals beitragen.

Alle Dopaminrezeptoren sind an der Regulation der Adenylatcyclase-Aktivität beteiligt, einem Enzym, das die Bildung des intrazellulären Botenstoffs Adenosin 3':5'-Monophosphat (cAMP) aus Adenosintri-phosphat (ATP) katalysiert. Da je nach Rezeptortyp aber unterschiedliche G-Proteine assoziiert sind, wirken D1, D5 über Gas- oder Gaolf-Proteine stimulierend auf die Adenylatcyclase-Aktivität und D2, D3, D4 über Gai-Proteine hemmend.

Bei einem Anstieg der intrazellulären Konzentration binden cAMP-Moleküle an den regulatorischen Untereinheiten der Proteinkinase A (PKA, cAMP-abhängige Proteinkinase), die sich daraufhin aus den aktiven Zentren der katalytischen Untereinheiten bewegen (Disinhibition/ Enthemmung). Die katalytischen Untereinheiten phosphorylieren daraufhin andere Enzyme, aber auch spannungsabhängige und Liganden-gesteuerte Ionenkanäle. Eine PKA-Phosphorylierung des spannungsabhängigen Na⁺-Kanals verlangsamt z.B. dessen Inaktivierung und erhöht dadurch den Nettoeinstrom. Auch Ca²⁺-Kanäle (u.a. L-Typ-Kanälen) und ionotrope Glutamat- und GABA-Rezeptoren werden durch Phosphorylierung von Rezeptoruntereinheiten reguliert.

Die PKA phosphoryliert in dopaminergen Nervenzellen das regulatorische Phosphoprotein DARPP-32 (*dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein 32-kDa*), welches seinerseits u.a. die Oberflächenexpression von AMPA- und NMDA-Rezeptoren beeinflusst [257]. Da DARPP-32 ein

potenter Inhibitor einer der wichtigsten Serine/ Threonin Phosphatasen (Proteinphosphatase-1, PP1) ist, reguliert sie den Grad der Phosphorylierung einer Vielzahl weiterer Enzyme und damit den Funktionszustand vieler Nervenzellen.

Die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB (cAMP response element-binding protein) durch PKA führt zu einer Translokation von CREB in den Zellkern und zu CREB-abhängiger Transkription zahlreicher Gene. Es bindet an bestimmte DNA-Sequenzen, die cAMP-Response-Elemente (CRE) genannt werden, wodurch die Transkription einzelner Gene erhöht oder verringert werden kann. Die CREB-induzierte Gentranskription kann strukturelle Veränderungen an Synapsen hervorrufen (Veränderung der synaptischen Kontaktfläche) und wird mit Gedächtnisbildung in Zusammenhang gebracht.

Durch ein Senken des cAMP-Spiegels, wirken D2-*like* Rezeptoren entgegengesetzt zu D1-*like* Rezeptoren bei der Regulation von PKA und DARPP-32. Die Stimulation des D2-Rezeptors erhöht zudem die DARPP-32-Phosphorylierung an einer anderen Stelle (Thr75), wodurch es gehemmt wird.

Regulation der Genexpression

Ein klassischer Mechanismus zur Regulation der Genexpression ist die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren durch *second messenger* Kaskaden [164, 170]. Transkriptionsfaktoren binden als Teil großer Proteinkomplexe an spezifische DNA-Sequenzen von Zielgenen (zumeist in den *Promotor*- oder *Enhancer*-Regionen) und erhöhen oder unterdrücken die Genexpression, indem sie die Rekrutierung des RNA-Polymerase-II-Transkriptionskomplexes fördern oder blockieren.

Signalkaskade via Phospholipase C

Dopaminrezeptoren können auch über die Stimulation der Phospholipase C (PLC) und die dadurch ausgelöste Produktion von Inositol-Trisphosphat (IP3) und Diacylglycerol (DAG) und die Freisetzung von Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen Retikulum auf Nervenzellen wirken [37]. Intrazelluläres Ca^{2+} reguliert Ca^{2+} -abhängige Proteine wie die Ca^{2+} / Calmodulin-abhängige Kinase II (CaMKII) und die Proteinphosphatase 2B (Calcineurin). Die meisten D1-Rezeptor-Agonisten stimulieren auch die IP3-Produktion. Die Aktivierung von D2-*like* Rezeptoren stimuliert ebenfalls die PLC- und Ca^{2+} -Mobilisierung, aber je nach Rezeptor-Subtyp und der Hirnregion, entweder über die $\text{G}\beta\gamma$ -Untereinheit oder über Rezeptortyrosinkinase-Transaktivierung. In Zellkultur erzeugt eine D2-Rezeptorstimulation eine PLC vermittelte Hemmung von spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen (L-Typ).

Weitere Signalkaskaden

[37]

D1- und D2-Rezeptoren sind auch an der Regulation der Aktivität der Proteinkinase B (Akt) beteiligt. Ob eine Rezeptorstimulation eine Aktivierung oder Hemmung der Proteinkinase B hervorruft, scheint hier von der Stimulationsdauer abzuhängen. Proteinkinase B wird durch Phosphorylierung aktiviert und phosphoryliert selbst verschiedene nachgelagerte Enzyme, die zur Regulierung der Gentranskription und des Stoffwechsels beitragen. Ein Ziel ist unter anderem die Glykogen-Synthase-Kinase-3 β (GSK-3 β), deren Aktivität durch Phosphorylierung gehemmt wird und so die Zellen vor oxidativem Stress schützen soll.

D1- und D2 können auch über das Mitogen-aktivierte Protein (MAP)-Kinasen wirken. MAP-Kinasen sind am Zellwachstum, Proliferation und Zelldifferenzierung beteiligt. MAP-Kinasen werden in extrazellulär regulierte Kinasen (ERKs), c-jun-N-terminale Kinasen (JNKs) und p38-Kinase unterteilt und sind an Prozessen, die neuronale Plastizität, Gedächtnisbildung und motorisches Verhalten regulieren (ERKs), beteiligt. Weiterhin sind sie Teil von neuronalen Stressreaktionen (JNK und p38).

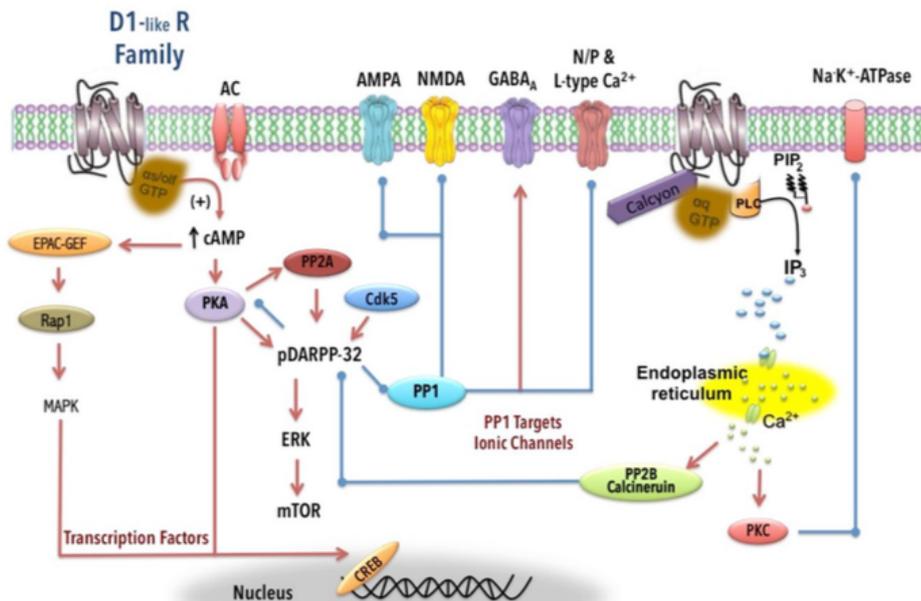


Abb. 38: intrazelluläre Signalwege der D1-like Rezeptoren [Abbildung entnommen aus 14]
Abkürzungen: cAMP: 3'-5'-cyclisches Adenosinmonophosphat; as/olf, aqGTP i / o ATP: aktives G-Protein; PKA: Proteinkinase A; DARPP-32: Dopamin und cAMP-reguliertes Phosphoprotein, 32 kDa; AC: Adenylatcyclase;

PP1, PP2A oder PP2B: Proteinphosphatase 1, 2A oder 2B; PKC: Proteinkinase C; PLC: Phospholipase C; IP3: Inositoltriphosphat; mTOR: Ziel von Rapamycin; PIP2 und PIP3: Phosphatidylinositol 2 und 3; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase EPAC-GEF: Guanin-Nucleotid-Austauschfaktor von Rap1; AMPA: α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäurerezeptoren; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; GABA_A, γ -Aminobuttersäure A; CREB: cAMP-response element binding protein, Akt: virales Thymom-Protoonkogen; GSK-3: Glykogensynthase Kinase-3; PLC: Phospholipase C; PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; GIRK: G Protein gekoppelter Kalium-Kanal; ERK: extrazelluläre signalregulierte Kinase-Proteinkinase; PDK: Phosphoinositid-abhängige Kinase; p70S6, p70S6 Kinase: rpS6, ribosomales S6-Protein.

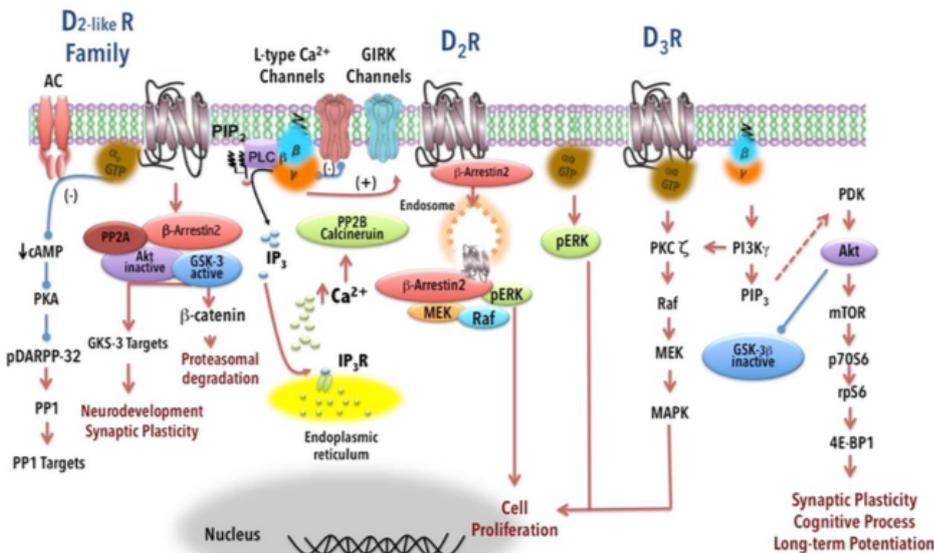


Abb. 39: intrazelluläre Signalwege der D2-Rezeptor-Familie; Informationen zu Abkürzungen in Abb. 38 [Abbildung entnommen aus 14].

7.5 Effekte von Dopamin im PFC

[11]

Oft liest man in Veröffentlichungen sehr schwammige, diffuse Sätze wie, „Substanz X moduliert dieses oder jenes Verhalten und ist involviert in...“ und es wird selten klar beschrieben, wie und in welche Richtung Substanz X auf neuronaler Ebene wirkt und wie sie die Netzwerkprozesse formt. Oft ist die fehlende Klarheit ein Produkt von Restriktionen bei wissenschaftlichen Veröffentlichungen. Dopamin kann jedoch je nach Rezeptor und Vorbedingungen oft in entgegengesetzten Richtungen Wirkungen erzielen und bei der Formulierung ist in der Tat Vorsicht geboten. In diesem Abschnitt sind kurz einige Möglichkeiten der dopaminergen Modulation aufgezählt:

1. Die Aktivierung des D1-Rezeptors kann je nach Grad der Stimulation entgegengesetzte funktionelle Effekte haben. Es gibt eine optimale Dopamin-Konzentration für die „beste“ PFC-Leistung und eine glockenförmige Funktion. Zu hohe und zu niedrige Dopaminkonzentrationen verringern die Leistung im Arbeitsgedächtnis.
2. Dopamin hat oft eine zweiphasige Wirkung. Es erzeugt zuerst eine D2-vermittelte Abnahme und später eine D1-vermittelte Zunahme der neuronalen Aktivität.
3. Dopamin kann über den gleichen Rezeptor unterschiedliche intrazelluläre Kaskaden aktivieren und so gegensätzliche Effekte erzeugen. Eine über D1-Rezeptoren aktivierte PKA potenziert spannungsabhängige L-Typ Ca²⁺-Ströme im PFC, aber nur, wenn die Konzentration von Ca²⁺ unterhalb einer intrazellulären Schwellenkonzentration vorliegt. Bei Überschreiten der Schwelle kann über eine D1-aktivierte Ca²⁺-abhängige PKC der L-Typ-Ca²⁺-Kanal blockiert werden.
4. D1-Rezeptoren erhöhen die Aktivität in PFC-Neuronen durch Modulation von Na⁺-, K⁺- und Ca²⁺-Strömen. Über eine PKA-Phosphorylierung des AMPA-Rezeptors kann dessen Natrium-Einstrom potenziert werden.

5. Dopamin verzögert den Beginn, verlängert aber die Dauer von NMDA-vermittelten Antworten (späte Potenzierung). Selbst in Abwesenheit von Dopamin laufen D1-Rezeptor-vermittelte Effekte *via* PKA oder auch PKC noch für Stunden weiter. Innerhalb von Sekunden bis Minuten wird die Phosphorylierung mehrerer ionotroper Glutamatkanäle und spannungsabhängiger Ionenkanäle über die D1/cAMP/PKA-Phosphorylierung von DARPP32 vermittelt. Minuten bis Stunden nach der D1-Stimulation aktiviert der erhöhte Ca²⁺-Einstrom von NMDA-Rezeptoren und spannungsabhängigen Ca²⁺-Kanälen Ca²⁺-abhängige Kinasen und Phosphatasen. Eine Translokation dieser Enzyme kann zu einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führen, in deren Folge Gene aktiviert werden, die für die Synthese von Membran- und Zytoskelettproteinen kodieren und strukturelle Veränderungen bewirken, die z.B. für langfristige synaptische Veränderungen im Hippocampus unerlässlich sind.
6. Postsynaptische GABA_A-Rezeptoren bestehen aus unterschiedlich zusammengesetzten Untereinheiten. Enthalten GABA_A-Rezeptoren eine β 3-Untereinheiten, kann eine D1-vermittelte PKA-Phosphorylierung die Antworten verstärken, Enthalten GABA_A-Rezeptoren eine β 1-Untereinheit kann eine PKA-Phosphorylierung die Antwort hemmen.
7. VTA-Neurone rufen EPSPs in PFC-Neuronen hervor, was darauf hindeutet, dass sie neben Dopamin auch Glutamat als Co-Transmitter freisetzen. Es wird angenommen, dass Glutamat den Belohnungsvorhersagefehler codiert und PFC-Netzwerke aktiviert.
8. Dopamin verstärkt das aktuelle Niveau der Netzwerkaktivität. Dopamin kann *via* D1-Rezeptoren sowohl inhibitorische GABA_A- als auch erregende NMDA-Antworten verstärken. Wenn in einem Netzwerk nur eine geringe spontane Aktivität vorliegt, ist der NMDA-Strom im Verhältnis zu den GABA-Strömen gering. Die durch Dopamin erzeugte Zunahme der GABA-Antworten ist in diesem Netzwerk weitaus einflussreicher, als die Zunahme von NMDA-Strömen. Der Netzeffekt von Dopamin ist hier dämpfend. Im Gegensatz dazu ist bei einem hochaktiven Netzwerk der NMDA-Einfluss viel stärker und die durch Dopamin verstärkten NMDA-Ströme sind einflussreicher. Der Netzeffekt von Dopamin ist hier erregend.
9. Glutamaterge Ausgangsneurone aus dem ventralen Subiculum des Hippocampus (HIPP) bilden monosynaptische Verbindungen mit dem PFC. Während eines Lerntrainings kommt es auf diesem Weg zu einer verzögerten erhöhten Aktivität, die vermutlich durch explizite Assoziationen ausgelöst wird und eine Langzeitspeicherung verbessert. Hohe Dopaminspiegel erleichtern die Bildung eines NMDA-abhängigen LTP, das im HIPP-PFC-Signalweg induziert wird.
10. Die Langzeitdepression (LTD) unterdrückt „unerwünschte“ und irrelevante synaptische Verbindungen. Während LTD im Hippocampus zumeist durch längere niederfrequente Stimulation (1Hz/30min) erzeugt wird, konnte dies in pyramidalen PFC-Neuronen nur in Gegenwart einer hohen Konzentration von Dopamin erzeugt werden. Wenn die Neurone jedoch zuerst Dopamin allein erhalten (*priming*) und danach die tetanische Stimulation mit

Dopamin gekoppelt wird, erzeugt diese Sequenz eine LTP. Ein Priming mit Dopamin kann also potenziell Auswirkungen auf zukünftige synaptischen Veränderungen haben.

11. Tonische basale Dopamin-Freisetzungen haben starke Auswirkungen auf die Physiologie von PFC-Neuronen. Die D2-vermittelten Effekte reduzieren inhibitorische Ströme (IPSCs) und NMDA-Rezeptor-Aktivität und führen zu einem „offenen“ Zustand, in dem Informationen leichter Zugang in das Arbeitsgedächtnis erhalten.

8. STECKBRIEFE VON KERNGEBIETEN

8.1 Das Mittelhirn

[1, 258]

Das Mittelhirn (Mesencephalon) ist ein Teil des Hirnstamms (Abb. 40). Seine Kerngebiete sind Zwischenschaltstationen für Informationen, die aufsteigend zum Gehirn und absteigend zum Rückenmark laufen. Sie sind an der Kontrolle der motorischen Koordination und zielgerichteten Verhaltens beteiligt und zudem eine wichtige Schaltstation bei der auditorischen und visuellen Verarbeitung. Das Mittelhirn steuert die meisten Augenmuskeln. Das Mittelhirn setzt sich aus Tectum (Tectum mesencephali, Mittelhirndach) und Tegmentum (Tegmentum mesencephali, Mittelhirnhaube) zusammen.

Das **Tectum** besteht aus zwei paarweise abgerundeten Schwellungen, den Colliculi superior und Colliculi inferior. Der **Colliculus superior** ist eine Zwischenstation bei der Verarbeitung von visuellen Informationen [259]. Er erhält Eingänge aus der Retina und dem visuellen Cortex und ist an der Steuerung der reflektorischen Blickmotorik durch Sakkaden und zielgerichtete Augen- und Kopfbewegungen beteiligt, wie sie z.B. bei der Verfolgung von Objekten im visuellen Feld durchgeführt werden (tracking of objects). Der **Colliculus inferior** verarbeitet auditorische Informationen von beiden Ohren über gekreuzte sowie ungekreuzte Hörfasern aus dem Hirnstamm (Cochleariskerne, obere Olive) und verschaltet selbst zum Corpus geniculatum mediale, einer Zwischenstation der Hörverarbeitung im Thalamus. Im Colliculus inferior befinden sich Neurone, die Informationen über Intensitäts- und Laufzeitunterschiede ($30 \mu s$) von beiden Ohren nutzen, um akustische Quellen im Raum zu lokalisieren. Der Colliculus inferior ist auch an der motorische Kontrolle von auditorischen Reflexen beteiligt.

Das **Tegmentum** befindet sich vor dem Tectum. Es besteht aus Regionen, die sich farblich voneinander absetzen: Nucleus Ruber (roten Kern), **periaquäduktales Grau** und **Substantia nigra** (schwarze Substanz, link VTA, SNc). Der **Nucleus Ruber** ist eine große runde Zellgruppe im Mittelhirn, die sich dorsomedial zur Substantia nigra und zentral im Tegmentum befindet. Er ist an der Koordination von sensomotorischen Informationen sowie an Verarbeitung und Kontrolle des Muskeltonus der Stütz- und Haltemotorik beteiligt, sowie an der Ausbildung von Willkürmotorik und motorischem Lernen. Er erhält Eingänge vom Kleinhirn und dem cerebralen Cortex und projiziert entweder zum kontralateralen Rückenmark oder zur ipsilateralen inferioren Olive. Das

Periaquäduktale Grau (PAG) spielt als Schnittstelle zwischen dem Vorderhirn und dem Hirnstamm u.a. eine wichtige Rolle bei der Wahl von Verhaltensreaktionen bei Schmerz und Bedrohung. Über Verbindungen zum Hirnstamm koordiniert PAG kardiovaskuläre, motorische und schmerzmodulierende Reaktionen. PAG ist auch an der Thermoregulation beteiligt und trägt zur Kontrolle des REM-Schlafs bei. Eine PAG-Stimulation wurde zur Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen eingesetzt. PAG besteht aus verschiedenen Säulen, die selektiv Eingänge aus dem präfrontalen Cortex, der Amygdala, dem Hypothalamus und den nozizeptiven Bahnen erhalten. Die ventrolaterale Säule beinhaltet eine Gruppe von dopaminergen Neuronen [260], deren Aktivierung schmerzlindernde Wirkungen hat und, von denen angenommen wird, dass sie eine Schlüsselrolle bei der Antinozizeption von Opiaten spielen könnten [261].

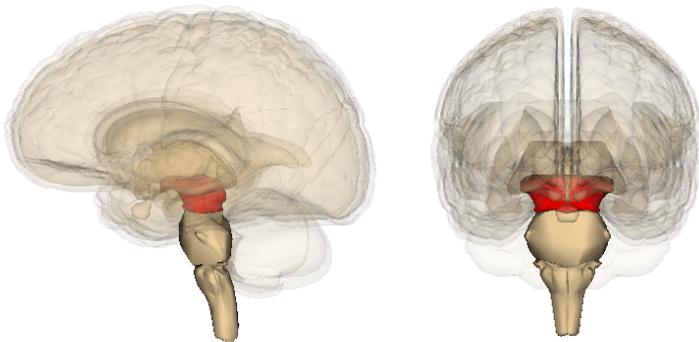


Abb. 40: 3D-Rekonstruktion des Mittelhirns im menschlichen Gehirn [74]

8.2 Substantia nigra Pars reticulata

Die Substantia nigra Pars reticulata (SNr) ist ein Teil der Substantia nigra, der sich funktionell sehr stark von der SNc unterscheidet. Neben dem internen Segment des Globus pallidus ist die SNr einer der zwei primären Ausgangskerne der Basalganglien. Die GABAergen Projektionsneurone der SNr sind autonome hoch aktive Schrittmacherzellen (*fast-spiking pacemakers*), die Aktionspotentiale auch in Abwesenheit von synaptischen Eingängen generieren und so durch ihre permanente hemmende Wirkung die Aktivität des motorischen Thalamus hemmen. Sie erhalten wie der Globus pallidus ihre Haupteingänge vom Striatum und haben neben Ausgängen zum Thalamus (und anderen) auch hemmende Kontakte zu den dopaminergen Neuronen der Pars compacta [20, 61].

8.3 Die laterale Habenula

Das Habenula-Kerngebiet ist ein kleiner Teil des Epithalamus, der naher an der Zirbeldrüse (Epiphyse) liegt (Abb. 41). Die laterale Habenula (LHb) erhält Eingänge von den Basalganglien und aus verschiedensten corticalen und limbischen Arealen [262]. Dieses Kerngebiet wird durch Reize aktiviert, die mit unangenehmen Ereignissen, dem Ausbleiben von Belohnungen oder Strafen (*punishment*) assoziiert werden. Die Aktivierung ist besonders stark,

wenn diese negativen Ereignisse nicht vorhersehbar waren. Die LHb ist wie die Amygdala an assoziativen Lernprozessen beteiligt.

Die LHb hemmt indirekt die Aktivität von dopaminergen Neuronen über Feedforward-Inhibition. Sie erregt GABAerge Neurone im rostromedialen tegmentalen Kern (RMTg) und diese Neurone hemmen direkt die Aktivität dopaminergere VTA- und SNc-Neurone [119] und erzeugen so die typisch reduzierte Antwort auf einen *negativen Belohnungsvorhersagefehler*. Diese Hemmung unterdrückt letztendlich Bewegungen, die zu einem negativen Ergebnis führen könnten [262]. Selbst erhält die LHb hemmend wirkende Belohnungsinformationen aus den Basalganglien [120].

Die LHb projiziert auch zu den serotonergen dorsalen Raphekerne und verändert die Serotoninfreisetzung im Gehirn. Läsionen der Habenula erzeugen eine motorische Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsdefizite, lindern aber depressionsähnliches Verhalten in Ratten [262].

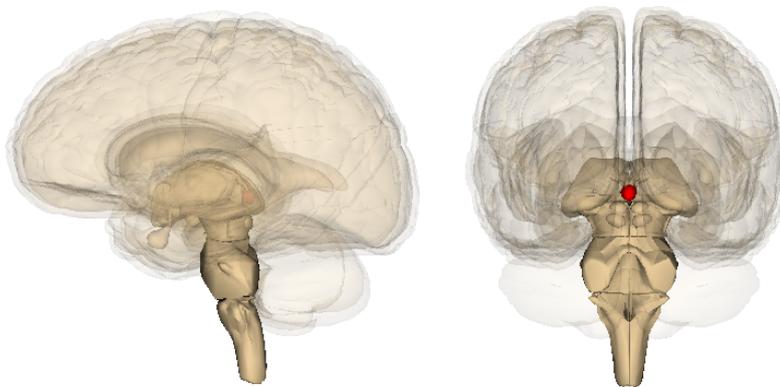


Abb. 41: 3D-Rekonstruktion der Epiphyse und der Habenula im menschlichen Gehirn [74]

8.4 Der rostromediale tegmentale Nucleus

Der rostromediale tegmentale Nucleus ist eine GABAerge Zone innerhalb des VTA, der als "Hauptbremse" für das Dopaminsystem des Mittelhirns angesehen wird [119]. Nach aversiven Reizen zeigt er eine phasische Aktivierung und nach belohnungsvorhersagenden Reizen eine verstärkte Hemmung. Seine „aversiven Informationen“ erhält er aus vielen Hirnbereichen, vor allem aber aus der lateralen Habenula und projiziert selbst sowohl zu den dopaminergen Neuronen des VTA als auch der SNc [263].

8.5 Die Hippocampus-Formation

Die Hippocampus-Formation (Abb. 42) besteht strukturell aus drei Teilen [264]:

- Der **Gyrus dentatus** ist die Eingangsstation des Hippocampus. Die Hauptzellen sind glutamaterge Körnerzellen. Sie erhalten erregende Eingänge vom Cortex entorhinalis. Außerdem gibt es mehrere Typen GABAerger Interneurone.
- **Hippocampus proprius (Cornu ammonis, Ammonshorn)** - ist eine Struktur, deren Form an ein Seepferdchen bzw. an ein Widderhorn erinnert. Man unterscheidet vier Hippocampusbereiche: CA1, CA2, CA3 und CA4. CA1 und CA3 (die Hauptfelder der Pyramidenzellen im Hippocampus) sind wichtig für das räumliche und kontextuelle Gedächtnis. CA1 scheint am

autobiografischen Gedächtnis beteiligt und der Verlust von Pyramiden-Neuronen des CA1-Sektors wird bei der Alzheimer-Krankheit beobachtet. CA3 ist das größte Feld im Hippocampus und beteiligt beim räumlichen und kontextuellen Lernen, der Langzeitgedächtnisbildung und der kontinuierlichen Kodierung gerade ablaufender Erfahrungen.

- **Subiculum** ist eine äussere Übergangszone, die den Hippocampus proprius mit dem Gyrus dentatus verbindet.

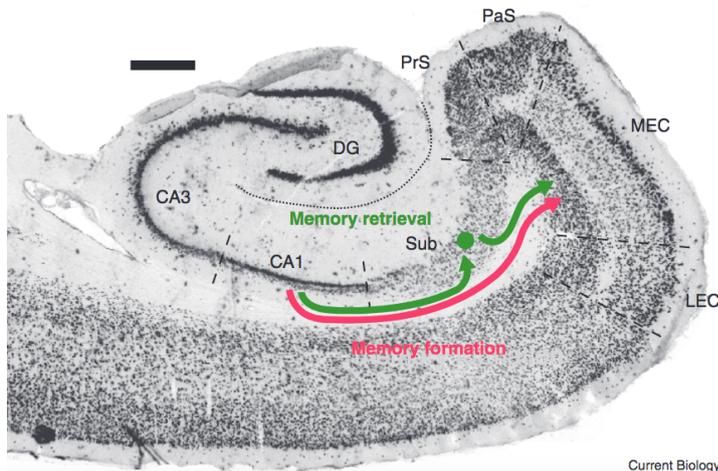


Abb. 42: Horizontalschnitt der Hippocampusformation: Gyrus dentatus (DG), Hippocampusfelder CA3 und CA1 und des Subikulums (S), weitere Abkürzungen: Presubikulum (PRS), Parasubikulum (PAS) medialer und lateraler entorhinaler Cortex (MEC und LEC) [Abbildung entnommen aus 265]

8.6 Die Raphekerne

Die Raphekerne (RK, Nuclei raphe, griech.: Naht) sind die wichtigste Quelle für Serotonin im Gehirn (Abb. 43). Sie befinden sich im medialen Teil des gesamten Hirnstamms (Medulla oblongata, Pons, Mittelhirn). In einigen RK befinden sich auch dopaminerge Neurone [266]. Serotonerge Neurone des dorsalen RK projizieren in einem dichten Netzwerk direkt auf dopaminerge VTA-Neurone und modulieren deren Aktivität. Dorsale RK-Neurone werden durch Belohnungen aktiviert und tragen zur Belohnungsfunktion bei. Je nach exprimiertem Rezeptor-Subtyp kann Serotonin auf Zielzellen sowohl hemmend als auch erregend wirken. Einige der dorsalen RK-Zellen setzen neben Serotonin auch Glutamat als Co-Transmitter frei und aktivieren VTA-Neurone über diesen Weg [121].

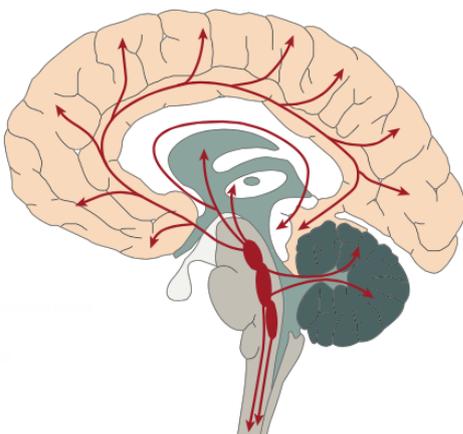


Abb. 43: schematische Darstellung der serotonergen Projektionswege [Abbildung entnommen aus 267]

8.7 Bed Nucleus und Stria terminalis

Der Bed Nucleus (BN) befindet sich an einem Axonbündel am Ende der Stria terminalis (Abb. 44), das ihn mit der Amygdala verbindet [268]. Der BN wird als zentrale Station innerhalb von neuronalen Schaltkreisen angesehen, der die Aktivität autonomer, neuroendokriner und somatomotorischer Systeme in organisierte physiologische Zustände und koordinierte Verhaltensweisen umwandelt. Neurone des BN sind an der Auslösung von Angstreaktionen beteiligt [50]. Im BN treffen absteigende Bahnen aus dem Cortex auf Aufsteigende, die Informationen zu Energie- und Wasserhaushalt, Gewebeschäden, Hormonlevels und Sinneseindrücken weitergeben.

Dopaminerge Neurone (VTA/SN) erhalten wichtige regulatorische Eingänge vom BN und es wird angenommen, dass sie darüber Motivation, zielgerichtetes Verhalten und Nahrungssuche

beeinflussen. Pathophysiologische Studien legen nahe, dass der BN bei Angstzuständen, Magersucht und Suchtverhalten eine Rolle spielt.

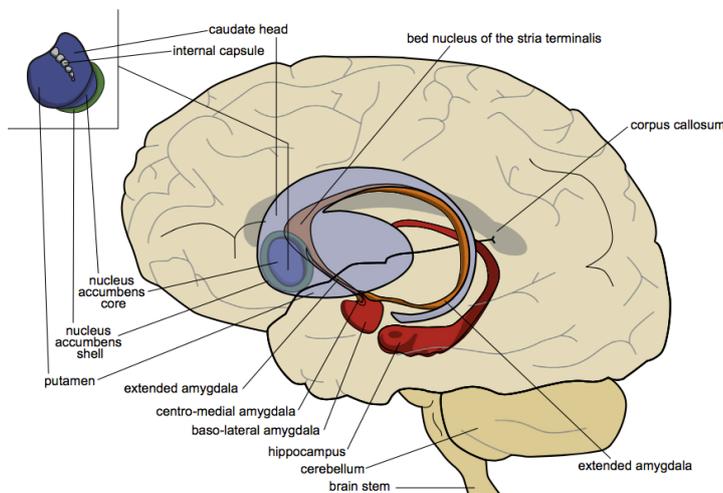


Abb. 44: schematische Darstellung des Bed Nucleus und der Stria terminalis innerhalb limbischer Strukturen [Abbildung entnommen aus 269]

9. Literatur

1. Kandel, E.R., J.H. Schwartz, and T.M. Jessell, *Principles of neuronal science*. 3. ed. 1991, New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc.
2. Marder, E., Neuromodulation of neuronal circuits: back to the future. *Neuron*, 2012. **76**(1): p. 1-11.
3. Matsuda, Y., A. Marzo, and S. Otani, The presence of background dopamine signal converts long-term synaptic depression to potentiation in rat prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2006. **26**(18): p. 4803-10.
4. Hebb, D.O., *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. 1949, New York: John Wiley.
5. Bromberg-Martin, E.S., M. Matsumoto, and O. Hikosaka, Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 2010. **68**(5): p. 815-34.
6. Liu, Y., J. Zhao, and W. Guo, Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Front Psychol*, 2018. **9**: p. 2201.
7. Chinta, S.J. and J.K. Andersen, *Dopaminergic neurons*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005. **37**(5): p. 942-6.
8. Bjorklund, A. and S.B. Dunnett, Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*, 2007. **30**(5): p. 194-202.
9. Pissadaki, E.K. and J.P. Bolam, The energy cost of action potential propagation in dopamine neurons: clues to susceptibility in Parkinson's disease. *Front Comput Neurosci*, 2013. **7**: p. 13.
10. Spiga, S., et al., *The "addicted" spine*. *Front Neuroanat*, 2014. **8**: p. 110.
11. Seamans, J.K. and C.R. Yang, The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*, 2004. **74**(1): p. 1-58.
12. Iversen, S.D. and L.L. Iversen, *Dopamine: 50 years in perspective*. *Trends Neurosci*, 2007. **30**(5): p. 188-93.
13. Kalia, L.V. and A.E. Lang, *Parkinson's disease*. *Lancet*, 2015. **386**(9996): p. 896-912.
14. Rangel-Barajas, C., I. Coronel, and B. Floran, *Dopamine Receptors and Neurodegeneration*. *Aging Dis*, 2015. **6**(5): p. 349-68.
15. Kebir, O., et al., Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *J Psychiatry Neurosci*, 2009. **34**(2): p. 88-101.
16. Salgado, S. and M.G. Kaplitt, The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2015. **93**(2): p. 75-93.
17. Gastpar, M., *Lehrbuch der Suchterkrankungen: Modelle der Entstehung und Aufrechterhaltung süchtigen Verhaltens*. 1999, Stuttgart, New York: Thieme Verlag.
18. Hamid, A.A., et al., Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nat Neurosci*, 2016. **19**(1): p. 117-26.
19. Schultz, W., Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response. *Nat Rev Neurosci*, 2016. **17**(3): p. 183-95.
20. Schultz, W., Activity of pars reticulata neurons of monkey substantia nigra in relation to motor, sensory, and complex events. *J Neurophysiol*, 1986. **55**(4): p. 660-77.
21. McNamara, C.G. and D. Dupret, Two sources of dopamine for the hippocampus. *Trends Neurosci*, 2017. **40**(7): p. 383-384.
22. Kaminski, J., et al., Novelty-Sensitive Dopaminergic Neurons in the Human Substantia Nigra Predict Success of Declarative Memory Formation. *Curr Biol*, 2018. **28**(9): p. 1333-1343 e4.

23. Schultz, W., Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci*, 2007. **30**(5): p. 203-10.
24. Varazzani, C., et al., Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: a direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *J Neurosci*, 2015. **35**(20): p. 7866-77.
25. Berridge, K.C. and T.E. Robinson, What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain research reviews*, 1998. **28**: p. 309-369.
26. Robinson, T.E. and K.C. Berridge, The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 1993. **18**(3): p. 247-91.
27. Berridge, K.C. and M.L. Kringelbach, Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Curr Opin Neurobiol*, 2013. **23**(3): p. 294-303.
28. Berridge, K.C. and M.L. Kringelbach, *Pleasure systems in the brain*. *Neuron*, 2015. **86**(3): p. 646-64.
29. Schultz, W., Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*, 2007. **30**: p. 259-88.
30. Rodgers, E.W., et al., Tonic nanomolar dopamine enables an activity-dependent phase recovery mechanism that persistently alters the maximal conductance of the hyperpolarization-activated current in a rhythmically active neuron. *J Neurosci*, 2011. **31**(45): p. 16387-97.
31. Schultz, W., Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 2002. **36**(2): p. 241-63.
32. Henny, P., et al., Structural correlates of heterogeneous in vivo activity of midbrain dopaminergic neurons. *Nat Neurosci*, 2012. **15**(4): p. 613-9.
33. Volkow, N.D. and M. Morales, The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, 2015. **162**(4): p. 712-25.
34. Schultz, W., Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiol Rev*, 2015. **95**(3): p. 853-951.
35. website:, <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/rbi-handbook/non-peptide-receptors-synthesis-and-metabolism/dopamine-receptors.html>.
36. Bibb, J.A., Decoding dopamine signaling. *Cell*, 2005. **122**(2): p. 153-5.
37. Neve, K.A., *The Dopamine Receptors*. Second Edition ed, ed. K.A. Neve. 2010: Springer.
38. Ayano, G., Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *J Ment Disord Treat*, 2016. **2**:: p. 120.
39. Felten, D.L. and J.R. Sladek, Jr., Monoamine distribution in primate brain V. Monoaminergic nuclei: anatomy, pathways and local organization. *Brain Res Bull*, 1983. **10**(2): p. 171-284.
40. Yamamoto, K. and P. Vernier, The evolution of dopamine systems in chordates. *Front Neuroanat*, 2011. **5**: p. 21.
41. Smeets, W.J. and A. Gonzalez, Catecholamine systems in the brain of vertebrates: new perspectives through a comparative approach. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000. **33**(2-3): p. 308-79.
42. Francois, C., et al., Dopaminergic cell group A8 in the monkey: Anatomical organization and projections to the striatum. *Journal of Comparative Neurology*, 1999. **414**(3): p. 334-347.
43. Kitahama, K., et al., Aromatic L-amino acid decarboxylase- and tyrosine hydroxylase-immunohistochemistry in the adult human hypothalamus. *J Chem Neuroanat*, 1998. **16**(1): p. 43-55.

44. Luring, J.O., et al., Why would Parkinson's disease lead to sudden changes in creativity, motivation, or style with visual art?: A review of case evidence and new neurobiological, contextual, and genetic hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019. **100**: p. 129-165.
45. Prensa, L. and A. Parent, The nigrostriatal pathway in the rat: A single-axon study of the relationship between dorsal and ventral tier nigral neurons and the striosome/matrix striatal compartments. *J Neurosci*, 2001. **21**(18): p. 7247-60.
46. Puopolo, M., The hypothalamic-spinal dopaminergic system: a target for pain modulation. *Neural Regen Res*, 2019. **14**(6): p. 925-930.
47. Earley, C.J., et al., The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med*, 2009. **10**(10): p. 1155-7.
48. Freeman, M.E., et al., Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*, 2000. **80**(4): p. 1523-631.
49. Lyons, D.J., A. Helysaz, and C. Broberger, Prolactin regulates tuberoinfundibular dopamine neuron discharge pattern: novel feedback control mechanisms in the lactotrophic axis. *J Neurosci*, 2012. **32**(23): p. 8074-83.
50. Brandao, M.L., et al., Dual role of dopamine D(2)-like receptors in the mediation of conditioned and unconditioned fear. *FEBS Lett*, 2015. **589**(22): p. 3433-7.
51. van Vulpén, E.H., et al., Hypothalamic A14 and A15 catecholamine cells provide the dopaminergic innervation to the supraoptic nucleus in rat: a combined retrograde tracer and immunohistochemical study. *Neuroscience*, 1999. **93**(2): p. 675-80.
52. Sanchez-Gonzalez, M.A., et al., The primate thalamus is a key target for brain dopamine. *J Neurosci*, 2005. **25**(26): p. 6076-83.
53. Pignatelli, A. and O. Belluzzi, Dopaminergic Neurones in the Main Olfactory Bulb: An Overview from an Electrophysiological Perspective. *Front Neuroanat*, 2017. **11**: p. 7.
54. Hsia, A.Y., J.D. Vincent, and P.M. Lledo, Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb. *J Neurophysiol*, 1999. **82**(2): p. 1082-5.
55. Roy, S. and G.D. Field, Dopaminergic modulation of retinal processing from starlight to sunlight. *J Pharmacol Sci*, 2019. **140**(1): p. 86-93.
56. Dubach, M.F., *11:Telencephalic dopamine cells in monkeys, humans and rats*, in *Phylogeny and Development of Catecholamine Systems in the CNS of Vertebrates*, W.J.A.J. Smeets and A. Reiner, Editors. 1994, University Press: Cambridge, England.
57. Murphy, M.B., Dopamine: a role in the pathogenesis and treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*, 2000. **14 Suppl 1**: p. S47-50.
58. Rothmond, D.A., C.S. Weickert, and M.J. Webster, Developmental changes in human dopamine neurotransmission: cortical receptors and terminators. *BMC Neurosci*, 2012. **13**: p. 18.
59. Money, K.M. and G.D. Stanwood, Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine. *Front Cell Neurosci*, 2013. **7**: p. 260.
60. Li, S.C., Neuromodulation of behavioral and cognitive development across the life span. *Dev Psychol*, 2012. **48**(3): p. 810-4.
61. Bolam, J.P., et al., Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat*, 2000. **196 (Pt 4)**: p. 527-42.

62. Surmeier, D.J., et al., D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci*, 2007. **30**(5): p. 228-35.
63. Lehmann-Horn, F., *Kapitel 7: Motorische Systeme*, in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, R.S. Schmidt, F. Lang, and M. Heckmann, Editors. 2011, Springer: Heidelberg.
64. Hildebrandt, J.-P., H. Bleckmann, and U. Homberg, *Penzlin - Lehrbuch der Tierphysiologie*. 8. ed. 2015, Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum.
65. Yager, L.M., et al., The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. *Neuroscience*, 2015. **301**: p. 529-41.
66. Feigenspan, S., *Prinzipien der Physiologie*. 2017, Berlin: Springer-Verlag.
67. Surmeier, D.J., J.N. Mercer, and C.S. Chan, Autonomous pacemakers in the basal ganglia: who needs excitatory synapses anyway? *Curr Opin Neurobiol*, 2005. **15**(3): p. 312-8.
68. Herrero, M.T., C. Barcia, and J.M. Navarro, Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst*, 2002. **18**(8): p. 386-404.
69. Rudow, G., et al., Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2008. **115**(4): p. 461-70.
70. Surmeier, D.J., et al., What causes the death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease? *Prog Brain Res*, 2010. **183**: p. 59-77.
71. Castro, D.C., S.L. Cole, and K.C. Berridge, Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: interactions between homeostatic and reward circuitry. *Front Syst Neurosci*, 2015. **9**: p. 90.
72. Peterson, A.C., et al., The Effects of Age, from Young to Middle Adulthood, and Gender on Resting State Functional Connectivity of the Dopaminergic Midbrain. *Front Hum Neurosci*, 2017. **11**: p. 52.
73. website:, Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436. - Own work, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31574249>.
74. website:, https://commons.wikimedia.org/wiki/Main_Page - Image is from Anatomography maintained by Life Science Databases (LSDB) <http://lifesciencedb.jp/bp3d/?Ing=en>, <http://lifesciencedb.jp/bp3d/?i=BP9313> CC-BY-SA-2.1-jp.
75. Albin, R.L., A.B. Young, and J.B. Penney, The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, 1989. **12**(10): p. 366-75.
76. Hacke, W., *Neurologie*. Vol. 14. 2016: Springer-Verlag.
77. Macpherson, T., M. Morita, and T. Hikida, Striatal direct and indirect pathways control decision-making behavior. *Front Psychol*, 2014. **5**: p. 1301.
78. Macpherson, T. and T. Hikida, Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019. **73**(6): p. 289-301.
79. Eipper-Mains, J.E., B.A. Eipper, and R.E. Mains, Global Approaches to the Role of miRNAs in Drug-Induced Changes in Gene Expression. *Front Genet*, 2012. **3**: p. 109.
80. Alcaro, A., R. Huber, and J. Panksepp, Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev*, 2007. **56**(2): p. 283-321.

81. Liss, B., et al., Tuning pacemaker frequency of individual dopaminergic neurons by Kv4.3L and KChip3.1 transcription. *EMBO J*, 2001. **20**(20): p. 5715-24.
82. Wickens, J.R., J.N. Reynolds, and B.I. Hyland, *Neural mechanisms of reward-related motor learning*. *Curr Opin Neurobiol*, 2003. **13**(6): p. 685-90.
83. Chiken, S., et al., Dopamine D1 Receptor-Mediated Transmission Maintains Information Flow Through the Cortico-Striato-Entopeduncular Direct Pathway to Release Movements. *Cereb Cortex*, 2015. **25**(12): p. 4885-97.
84. Bergson, C., et al., Regional, cellular, and subcellular variations in the distribution of D1 and D5 dopamine receptors in primate brain. *J Neurosci*, 1995. **15**(12): p. 7821-36.
85. Gonzales, K.K. and Y. Smith, Cholinergic interneurons in the dorsal and ventral striatum: anatomical and functional considerations in normal and diseased conditions. *Ann N Y Acad Sci*, 2015. **1349**: p. 1-45.
86. Rommelfanger, K.S. and T. Wichmann, Extrastriatal dopaminergic circuits of the Basal Ganglia. *Front Neuroanat*, 2010. **4**: p. 139.
87. Hernandez-Echeagaray, E., et al., Modulation of AMPA currents by D2 dopamine receptors in striatal medium-sized spiny neurons: are dendrites necessary? *Eur J Neurosci*, 2004. **19**(9): p. 2455-63.
88. Hernandez-Lopez, S., et al., D2 dopamine receptors in striatal medium spiny neurons reduce L-type Ca²⁺ currents and excitability via a novel PLC[β]₁-IP₃-calcineurin-signaling cascade. *J Neurosci*, 2000. **20**(24): p. 8987-95.
89. Calabresi, P., et al., Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci*, 2014. **17**(8): p. 1022-30.
90. Cui, G., et al., Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, 2013. **494**(7436): p. 238-42.
91. Kress, G.J., et al., Convergent cortical innervation of striatal projection neurons. *Nat Neurosci*, 2013. **16**(6): p. 665-7.
92. Chan, C.S., et al., HCN channelopathy in external globus pallidus neurons in models of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*, 2011. **14**(1): p. 85-92.
93. Singh, A., Oscillatory activity in the cortico-basal ganglia-thalamic neural circuits in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 2018. **48**(8): p. 2869-2878.
94. Lang, A.E. and A.M. Lozano, *Parkinson's Disease*. *The New England Journal of Medicine*, 1998. **339**(16): p. 1130-1143.
95. Guzman, J.N., et al., Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1. *Nature*, 2010. **468**(7324): p. 696-700.
96. Ammal Kaidery, N. and B. Thomas, Current perspective of mitochondrial biology in Parkinson's disease. *Neurochem Int*, 2018. **117**: p. 91-113.
97. Groiss, S.J., et al., Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 2009. **2**(6): p. 20-8.
98. Bronstein, J.M., et al., Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*, 2011. **68**(2): p. 165.
99. website:, <https://www.morbus-parkinson-aktuell.de/morbus-parkinson-verlauf-der-erkrankung>.

100. website:, <https://www.parkinson-vereinigung.de/die-krankheit/kardinalsymptome1.html>.
101. Davie, C.A., A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull*, 2008. **86**: p. 109-27.
102. website:, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6622>.
103. website:, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/120892>.
104. Vaccari, C., et al., Paraquat and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2019. **22**(5-6): p. 172-202.
105. Lai, C.Y., et al., Increased risk of Parkinson disease in patients with carbon monoxide intoxication: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(19): p. e869.
106. Reddy, N.J., et al., Two cases of rapid onset Parkinson's syndrome following toxic ingestion of ethylene glycol and methanol. *Clin Pharmacol Ther*, 2007. **81**(1): p. 114-21.
107. Langston, J.W., *The MPTP Story*. *J Parkinsons Dis*, 2017. **7**(s1): p. S11-S19.
108. Grace, A.A., The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*, 2000. **95 Suppl 2**: p. S119-28.
109. Ryan, T., et al., Cardiolipin exposure on the outer mitochondrial membrane modulates alpha-synuclein. *Nat Commun*, 2018. **9**(1): p. 817.
110. Norris, E.H., B.I. Giasson, and V.M. Lee, Alpha-synuclein: normal function and role in neurodegenerative diseases. *Curr Top Dev Biol*, 2004. **60**: p. 17-54.
111. Jensen, P.H., et al., alpha-synuclein binds to Tau and stimulates the protein kinase A-catalyzed tau phosphorylation of serine residues 262 and 356. *J Biol Chem*, 1999. **274**(36): p. 25481-9.
112. Sommer, A., et al., Th17 Lymphocytes Induce Neuronal Cell Death in a Human iPSC-Based Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell*, 2018. **23**(1): p. 123-131 e6.
113. Vanderah, T.W. and D.J. Gould, *NOLTE'S the Human Brain: An Introduction to its Functional Anatomy*. 7th Edition ed. 2016, Philadelphia: Elsevier.
114. Halliday, G., *Substantia Nigra and Locus Coeruleus*, in *The Human Nervous System*, G. Paxinos and J.K. Mai, Editors. 2004, Academic Press: San Diego.
115. Breton, J.M., et al., Relative contributions and mapping of ventral tegmental area dopamine and GABA neurons by projection target in the rat. *J Comp Neurol*, 2019. **527**(5): p. 916-941.
116. Fisher, H.E., A. Aron, and L.L. Brown, Romantic love: a mammalian brain system for mate choice. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2006. **361**(1476): p. 2173-86.
117. Beier, K.T., et al., Circuit Architecture of VTA Dopamine Neurons Revealed by Systematic Input-Output Mapping. *Cell*, 2015. **162**(3): p. 622-34.
118. Calipari, E.S., et al., In vivo imaging identifies temporal signature of D1 and D2 medium spiny neurons in cocaine reward. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. **113**(10): p. 2726-31.
119. Brown, P.L., et al., Habenula-Induced Inhibition of Midbrain Dopamine Neurons Is Diminished by Lesions of the Rostromedial Tegmental Nucleus. *J Neurosci*, 2017. **37**(1): p. 217-225.
120. Matsumoto, M. and O. Hikosaka, Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*, 2007. **447**(7148): p. 1111-5.
121. Wang, H.L., et al., Dorsal Raphe Dual Serotonin-Glutamate Neurons Drive Reward by Establishing Excitatory Synapses on VTA Mesoaccumbens Dopamine Neurons. *Cell Rep*, 2019. **26**(5): p. 1128-1142 e7.

122. Nobili, A., et al., Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2017. **8**: p. 14727.
123. Sonne, J.W.H. and D.M. Gash, Psychopathy to Altruism: Neurobiology of the Selfish-Selfless Spectrum. *Front Psychol*, 2018. **9**: p. 575.
124. Kupchik, Y.M., et al., Coding the direct/indirect pathways by D1 and D2 receptors is not valid for accumbens projections. *Nat Neurosci*, 2015. **18**(9): p. 1230-2.
125. Kravitz, A.V., L.D. Tye, and A.C. Kreitzer, Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat Neurosci*, 2012. **15**(6): p. 816-8.
126. Heimer, L., et al., Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience*, 1991. **41**(1): p. 89-125.
127. Ikemoto, S., Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010. **35**(2): p. 129-50.
128. Reynolds, S.M. and K.C. Berridge, Positive and negative motivation in nucleus accumbens shell: bivalent rostrocaudal gradients for GABA-elicited eating, taste "liking"/"disliking" reactions, place preference/avoidance, and fear. *J Neurosci*, 2002. **22**(16): p. 7308-20.
129. Oishi, Y., et al., Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. *Nat Commun*, 2017. **8**(1): p. 734.
130. Kupchik, Y.M. and P.W. Kalivas, The Direct and Indirect Pathways of the Nucleus Accumbens are not What You Think. *Neuropsychopharmacology*, 2017. **42**(1): p. 369-370.
131. Pardo-Garcia, T.R., et al., Ventral Pallidum Is the Primary Target for Accumbens D1 Projections Driving Cocaine Seeking. *J Neurosci*, 2019. **39**(11): p. 2041-2051.
132. Smith, K.S., et al., Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behav Brain Res*, 2009. **196**(2): p. 155-67.
133. Root, D.H., et al., The ventral pallidum: Subregion-specific functional anatomy and roles in motivated behaviors. *Prog Neurobiol*, 2015. **130**: p. 29-70.
134. Baliki, M.N., et al., Parceling human accumbens into putative core and shell dissociates encoding of values for reward and pain. *J Neurosci*, 2013. **33**(41): p. 16383-93.
135. Luo, A.H., et al., Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. *Science*, 2011. **333**(6040): p. 353-7.
136. Yang, H., et al., Nucleus Accumbens Subnuclei Regulate Motivated Behavior via Direct Inhibition and Disinhibition of VTA Dopamine Subpopulations. *Neuron*, 2018. **97**(2): p. 434-449 e4.
137. Tulving, E. and H.J. Markowitsch, Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 1998. **8**(3): p. 198-204.
138. Squire, L.R., et al., *Memory consolidation*. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015. **7**(8): p. a021766.
139. Cahill, L., et al., Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. **93**(15): p. 8016-21.
140. Davachi, L. and I.G. Dobbins, *Declarative Memory*. *Curr Dir Psychol Sci*, 2008. **17**(2): p. 112-118.
141. Wagnon, C.C., et al., Incidental Learning: A Systematic Review of Its Effect on Episodic Memory Performance in Older Age. *Front Aging Neurosci*, 2019. **11**: p. 173.

142. Foerde, K. and D. Shohamy, The role of the basal ganglia in learning and memory: insight from Parkinson's disease. *Neurobiol Learn Mem*, 2011. **96**(4): p. 624-36.
143. Birbaumer, N. and R.S. Schmidt, *Kapitel 10: Lernen und Gedächtnis*, in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, R.S. Schmidt, F. Lang, and M. Heckmann, Editors. 2011, Springer: Heidelberg.
144. Whitlock, J.R., et al., Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, 2006. **313**(5790): p. 1093-7.
145. Born, J. and I. Wilhelm, System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res*, 2012. **76**(2): p. 192-203.
146. Mizuseki, K. and H. Miyawaki, Hippocampal information processing across sleep/wake cycles. *Neurosci Res*, 2017. **118**: p. 30-47.
147. Li, S., et al., Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nat Neurosci*, 2003. **6**(5): p. 526-31.
148. Lisman, J.E. and A.A. Grace, The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 2005. **46**(5): p. 703-13.
149. Catani, M., F. Dell'acqua, and M. Thiebaut de Schotten, A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013. **37**(8): p. 1724-37.
150. Bzdok, D., et al., An investigation of the structural, connectional, and functional subspecialization in the human amygdala. *Hum Brain Mapp*, 2013. **34**(12): p. 3247-66.
151. Li, G., et al., Impact of infralimbic inputs on intercalated amygdala neurons: a biophysical modeling study. *Learn Mem*, 2011. **18**(4): p. 226-40.
152. Lanteaume, L., et al., Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala. *Cereb Cortex*, 2007. **17**(6): p. 1307-13.
153. Goldstein, J.M., et al., Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*, 2001. **11**(6): p. 490-7.
154. Cahill, L., et al., Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem*, 2001. **75**(1): p. 1-9.
155. Malin, E.L. and J.L. McGaugh, Differential involvement of the hippocampus, anterior cingulate cortex, and basolateral amygdala in memory for context and footshock. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(6): p. 1959-63.
156. Pare, D., D.R. Collins, and J.G. Pelletier, Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories. *Trends Cogn Sci*, 2002. **6**(7): p. 306-314.
157. Sah, P., Fear, Anxiety, and the Amygdala. *Neuron*, 2017. **96**(1): p. 1-2.
158. Bissiere, S., Y. Humeau, and A. Luthi, Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition. *Nat Neurosci*, 2003. **6**(6): p. 587-92.
159. Ferry, B., B. Roozendaal, and J.L. McGaugh, Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala. *Biol Psychiatry*, 1999. **46**(9): p. 1140-52.
160. Paton, J.J., et al., The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. *Nature*, 2006. **439**(7078): p. 865-70.

161. Williams, L.M., et al., Amygdala-prefrontal dissociation of subliminal and supraliminal fear. *Hum Brain Mapp*, 2006. **27**(8): p. 652-61.
162. Sheline, Y.I., et al., Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*, 2001. **50**(9): p. 651-8.
163. Lee, K.W., et al., Cocaine-induced dendritic spine formation in D1 and D2 dopamine receptor-containing medium spiny neurons in nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(9): p. 3399-404.
164. Robison, A.J. and E.J. Nestler, Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2011. **12**(11): p. 623-37.
165. Koob, G.F. and N.D. Volkow, *Neurocircuitry of addiction*. *Neuropsychopharmacology*, 2010. **35**(1): p. 217-38.
166. Volkow, N.D., et al., Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays*, 2010. **32**(9): p. 748-55.
167. Caine, S.B., et al., Lack of self-administration of cocaine in dopamine D1 receptor knock-out mice. *J Neurosci*, 2007. **27**(48): p. 13140-50.
168. Kalivas, P.W., N. Volkow, and J. Seamans, Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, 2005. **45**(5): p. 647-50.
169. Xie, Z., S.V. Westmoreland, and G.M. Miller, Modulation of monoamine transporters by common biogenic amines via trace amine-associated receptor 1 and monoamine autoreceptors in human embryonic kidney 293 cells and brain synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008. **325**(2): p. 629-40.
170. Nestler, E.J., Review. Transcriptional mechanisms of addiction: role of DeltaFosB. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2008. **363**(1507): p. 3245-55.
171. Beubler, E., *Kompedium der Pharmakologie - Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*. 2018, Berlin: Springer.
172. Schinkel, A.H., P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999. **36**(2-3): p. 179-194.
173. Jänig, W. and N. Birbaumer, *Kapitel 11: Motivation und Emotion*, in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, R.S. Schmidt, F. Lang, and M. Heckmann, Editors. 2011, Springer: Heidelberg. p. 219-236.
174. McLaughlin, G.T., Cocaine - The history and regulation of a dangerous drug. *Cornell Law Review*, 1973. **58**: p. 537-573.
175. Redman, M., Cocaine: What is the Crack? A Brief History of the Use of Cocaine as an Anesthetic. *Anesth Pain Med*, 2011. **1**(2): p. 95-7.
176. Bock, R., et al., Strengthening the accumbal indirect pathway promotes resilience to compulsive cocaine use. *Nat Neurosci*, 2013. **16**(5): p. 632-8.
177. MacAskill, A.F., J.M. Cassel, and A.G. Carter, Cocaine exposure reorganizes cell type- and input-specific connectivity in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci*, 2014. **17**(9): p. 1198-207.
178. Ohler, N., *Der totale Rausch: Drogen im Dritten Reich*. 2015: Kiepenheuer&Witsch.
179. Sulzer, D., et al., Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. *J Neurosci*, 1995. **15**(5 Pt 2): p. 4102-8.

180. Fernandez, H. and T.A. Libby, *Heroin - its History, Pharmacology And Treatment*. second Edition ed. 2011, Minnesota, USA: Hazelden.
181. Stefano, G.B., et al., Reciprocal Evolution of Opiate Science from Medical and Cultural Perspectives. *Med Sci Monit*, 2017. **23**: p. 2890-2896.
182. Chen, M., et al., Morphine disinhibits glutamatergic input to VTA dopamine neurons and promotes dopamine neuron excitation. *Elife*, 2015. **4**.
183. Volkow, N.D., et al., Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, 2009. **302**(10): p. 1084-91.
184. website:, <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/opioids>.
185. Lobo, I.A. and R.A. Harris, *GABA(A) receptors and alcohol*. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 2008(1): p. 90–94.
186. Gianoulakis, C., Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Curr Top Med Chem*, 2004. **4**(1): p. 39-50.
187. Zalewska-Kaszubska, J. and E. Czarnecka, Deficit in beta-endorphin peptide and tendency to alcohol abuse. *Peptides*, 2005. **26**(4): p. 701-5.
188. Davies, M., The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *J Psychiatry Neurosci*, 2003. **28**(4): p. 263-74.
189. Cannizzaro, C., et al., Dopamine Restores Limbic Memory Loss, Dendritic Spine Structure, and NMDAR-Dependent LTD in the Nucleus Accumbens of Alcohol-Withdrawn Rats. *J Neurosci*, 2019. **39**(5): p. 929-943.
190. Lovinger, D.M., Communication networks in the brain: neurons, receptors, neurotransmitters, and alcohol. *Alcohol Res Health*, 2008. **31**(3): p. 196-214.
191. McBride, T., S.E. Arnold, and R.C. Gur, A comparative volumetric analysis of the prefrontal cortex in human and baboon MRI. *Brain Behav Evol*, 1999. **54**(3): p. 159-66.
192. Siddiqui, S.V., et al., Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian J Psychiatry*, 2008. **50**(3): p. 202-8.
193. DeYoung, C.G., et al., Testing predictions from personality neuroscience. Brain structure and the big five. *Psychol Sci*, 2010. **21**(6): p. 820-8.
194. Goldman-Rakic, P.S., The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1996. **351**(1346): p. 1445-53.
195. Yuan, P. and N. Raz, Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014. **42**: p. 180-92.
196. Badre, D., A.S. Kayser, and M. D'Esposito, Frontal cortex and the discovery of abstract action rules. *Neuron*, 2010. **66**(2): p. 315-26.
197. Damasio, H., et al., The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 1994. **264**(5162): p. 1102-5.
198. Anderson, S.W., et al., Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 1999. **2**(11): p. 1032-7.
199. Kringelbach, M.L., The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*, 2005. **6**(9): p. 691-702.

200. Brosnan, M.B. and I. Wiegand, The Dorsolateral Prefrontal Cortex, a Dynamic Cortical Area to Enhance Top-Down Attentional Control. *J Neurosci*, 2017. **37**(13): p. 3445-3446.
201. Sheth, S.A., et al., Human dorsal anterior cingulate cortex neurons mediate ongoing behavioural adaptation. *Nature*, 2012. **488**(7410): p. 218-21.
202. Bush, G., et al., Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(1): p. 523-8.
203. F., A.A., Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature reviews. Neuroscience*, 2009. **10**(6): p. 410–422.
204. McGrath, J., et al., Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 2008. **30**: p. 67-76.
205. Abi-Dargham, A., Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004. **7 Suppl 1**: p. S1-5.
206. Uçok, A. and W. Gaebel, Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*, 2008. **7**(1): p. 58-62.
207. Dopheide, J.A. and S.R. Pliszka, Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. *Pharmacotherapy*, 2009. **29**(6): p. 656-79.
208. Willcutt, E.G., The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 2012. **9**(3): p. 490-9.
209. Neuman, R.J., et al., Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry*, 2007. **61**(12): p. 1320-8.
210. Eubig, P.A., A. Aguiar, and S.L. Schantz, Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect*, 2010. **118**(12): p. 1654-67.
211. Coghill, D., et al., Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry*, 2013. **13**: p. 237.
212. Lyons, D.J. and C. Broberger, TIDAL WAVES: Network mechanisms in the neuroendocrine control of prolactin release. *Front Neuroendocrinol*, 2014. **35**(4): p. 420-38.
213. Werny, F.M. and S. Schlatt, *Kapitel 22 - Reproduktion*, in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, R.S. Schmidt, F. Lang, and M. Heckmann, Editors. 2011, Springer: Heidelberg.
214. Kelly, M.A., et al., Pituitary lactotroph hyperplasia and chronic hyperprolactinemia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Neuron*, 1997. **19**(1): p. 103-13.
215. Gonzalez-Iglesias, A.E., et al., Dopamine inhibits basal prolactin release in pituitary lactotrophs through pertussis toxin-sensitive and -insensitive signaling pathways. *Endocrinology*, 2008. **149**(4): p. 1470-9.
216. Stahl, S.M., Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 2013. **6**(3): p. 97-100.
217. Lyons, D.J., E. Horjales-Araujo, and C. Broberger, Synchronized network oscillations in rat tuberoinfundibular dopamine neurons: switch to tonic discharge by thyrotropin-releasing hormone. *Neuron*, 2010. **65**(2): p. 217-29.
218. Gonzalez, H.A. and J.C. Porter, Mass and in situ activity of tyrosine hydroxylase in the median eminence: effect of hyperprolactinemia. *Endocrinology*, 1988. **122**(5): p. 2272-7.

219. Rizzoli, S.O. and W.J. Betz, *Synaptic vesicle pools*. Nat Rev Neurosci, 2005. **6**(1): p. 57-69.
220. Herculano-Houzel, S., The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. Front Hum Neurosci, 2009. **3**: p. 31.
221. Tchumatchenko, T. and C. Clopath, Oscillations emerging from noise-driven steady state in networks with electrical synapses and subthreshold resonance. Nat Commun, 2014. **5**: p. 5512.
222. Sadava, D., et al., *Purves Biologie. 9. Aufl.* 2011, Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
223. Sudhof, T.C. and J. Rizo, *Synaptic vesicle exocytosis*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011. **3**(12).
224. website:, Encyclopædia Britannica: <https://www.britannica.com/science/synapse>.
225. Luscher, C. and R.C. Malenka, Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. Neuron, 2011. **69**(4): p. 650-63.
226. Grosche, J., et al., Microdomains for neuron-glia interaction: parallel fiber signaling to Bergmann glial cells. Nat Neurosci, 1999. **2**(2): p. 139-43.
227. Heckmann, M. and J. Dudel, **Kapitel 5: Synaptische Übertragung**, in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, R.S. Schmidt, F. Lang, and M. Heckmann, Editors. 2011, Springer: Heidelberg. p. 77-97.
228. Ridley, M., Nature Via Nurture: Genes, Experience, and What Makes us Human. 2003, New York: Harper Collins.
229. Roth, G., Worüber Hirnforscher reden dürfen - und in welcher Weise? Deutsche Zeitschrift für Philosophie, 2004. **52**(2): p. 223-234.
230. Roth, G., Persönlichkeit, Entscheidung und Verhalten. 2007, Stuttgart: Klett Cotta.
231. Peper, J.S., et al., Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. Hum Brain Mapp, 2007. **28**(6): p. 464-73.
232. Jansen, A.G., et al., What Twin Studies Tell Us About the Heritability of Brain Development, Morphology, and Function: A Review. Neuropsychology Review, 2015. **25**(1): p. 27-46.
233. Thompson, P.M., et al., Genetic influences on brain structure. Nat Neurosci, 2001. **4**(12): p. 1253-8.
234. Maguire, E.A., K. Woollett, and H.J. Spiers, London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. Hippocampus, 2006. **16**(12): p. 1091-101.
235. Gaser, C. and G. Schlaug, Brain structures differ between musicians and non-musicians. Journal of Neuroscience, 2003. **23**(27): p. 9240-9245.
236. Pascual-Leone, A., et al., Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. J Neurophysiol, 1995. **74**(3): p. 1037-45.
237. Burton, H., Visual cortex activity in early and late blind people. J Neurosci, 2003. **23**(10): p. 4005-11.
238. Kaas, J.H., M.M. Merzenich, and H.P. Killackey, The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. Annu Rev Neurosci, 1983. **6**: p. 325-56.
239. Borsook, D., et al., Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. Neuroreport, 1998. **9**(6): p. 1013-7.
240. Coleman, E.R., et al., Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. Current Atherosclerosis Reports, 2017. **19**(12).

241. Berends, H.I., et al., The clinical use of drugs influencing neurotransmitters in the brain to promote motor recovery after stroke; a Cochrane systematic review. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2009. **45**(4): p. 621-630.
242. Cramer, S.C., Drugs to Enhance Motor Recovery After Stroke. *Stroke*, 2015. **46**(10): p. 2998-3005.
243. Tritsch, N.X. and B.L. Sabatini, Dopaminergic Modulation of Synaptic Transmission in Cortex and Striatum. *Neuron*, 2012. **76**(1): p. 33-50.
244. Miller, G.A., The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev*, 1956. **63**(2): p. 81-97.
245. Baddeley, A.D., G.J. Hitch, and R.J. Allen, From short-term store to multicomponent working memory: The role of the modal model. *Mem Cognit*, 2019. **47**(4): p. 575-588.
246. Gabrieli, J.D.E., Cognitive Neuroscience of Human Memory. *Annu. Rev. Psychol.*, 1998. **49**: p. 87–115.
247. Fairhall, S.L. and A. Caramazza, Brain regions that represent amodal conceptual knowledge. *J Neurosci*, 2013. **33**(25): p. 10552-8.
248. website:, <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/rbi-handbook/non-peptide-receptors-synthesis-and-metabolism/dopamine-and-norepinephrine-metabolism.html>).
249. Cosentino, M., F. Marino, and G.J. Maestroni, Sympathoadrenergic modulation of hematopoiesis: a review of available evidence and of therapeutic perspectives. *Front Cell Neurosci*, 2015. **9**: p. 302.
250. Schulz, C., G. Eisenhofer, and H. Lehnert, *Principles of Catecholamine Biosynthesis, Metabolism and Release*, ed. L.H.e.P.P.a.C. Management. Vol. 31. 2004, Basel, Karger: Frontiers Of Hormone Research.
251. Daubner, S.C., T. Le, and S. Wang, Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys*, 2011. **508**(1): p. 1-12.
252. Porzgen, P., et al., The antidepressant-sensitive dopamine transporter in *Drosophila melanogaster*: a primordial carrier for catecholamines. *Mol Pharmacol*, 2001. **59**(1): p. 83-95.
253. Torres, G.E., R.R. Gainetdinov, and M.G. Caron, Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci*, 2003. **4**(1): p. 13-25.
254. Hall, H., et al., Distribution of D1- and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology*, 1994. **11**(4): p. 245-256.
255. website:, <https://www.sigmaaldrich.com/life-science/biochemicals/biochemical-products.html?TablePage=111028385>.
256. website:, <https://www.sigmaaldrich.com/life-science/cell-biology/cell-biology-products.html?TablePage=9556445>.
257. Yger, M. and J.A. Girault, DARPP-32, Jack of All Trades... Master of Which? *Front Behav Neurosci*, 2011. **5**: p. 56.
258. Kurkcuoglu, A., *Mesencephalon; Midbrain*, in *Human Anatomy - Reviews and Medical Advances*, M.A. Sisu, Editor. 2017, IntechOpen: <https://www.intechopen.com/books/human-anatomy-reviews-and-medical-advances/mesencephalon-midbrain>.
259. Gandhi, N.J. and H.A. Katnani, Motor functions of the superior colliculus. *Annu Rev Neurosci*, 2011. **34**: p. 205-31.

260. Benarroch, E.E., Periaqueductal gray An interface for behavioral control. *Clinical Implications of Neuroscience Research*, 2012. **78**(3).
261. Li, C., et al., Mu Opioid Receptor Modulation of Dopamine Neurons in the Periaqueductal Gray/Dorsal Raphe: A Role in Regulation of Pain. *Neuropsychopharmacology*, 2016. **41**: p. 2122–2132.
262. Hikosaka, O., The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nat Rev Neurosci*, 2010. **11**(7): p. 503-13.
263. Jhou, T.C., et al., The rostromedial tegmental nucleus (RMTg), a GABAergic afferent to midbrain dopamine neurons, encodes aversive stimuli and inhibits motor responses. *Neuron*, 2009. **61**(5): p. 786-800.
264. Fogwe, L.A. and F.B. Mesfin, *Neuroanatomy, Hippocampus*, in *StatPearls*. 2019: Treasure Island (FL).
265. Ledergerber, D. and E.I. Moser, Memory Retrieval: Taking the Route via Subiculum. *Curr Biol*, 2017. **27**(22): p. R1225-R1227.
266. Ikemoto, S., Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev*, 2007. **56**(1): p. 27-78.
267. Berger, M., J.A. Gray, and B.L. Roth, *The expanded biology of serotonin*. *Annu Rev Med*, 2009. **60**: p. 355-66.
268. Dumont, E.C., *What is the bed nucleus of the stria terminalis?* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009. **88**(8): p. 1289–1290.
269. Loonen, A.J. and S.A. Ivanova, Circuits regulating pleasure and happiness in major depression. *Med Hypotheses*, 2016. **87**: p. 14-21.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Abschlussarbeit selbständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie Zitate kenntlich gemacht wurden.

Ort/Datum

Unterschrift

Dr. Jan Rillich, „Das dopaminerge System im Gehirn des Menschen: molekulare Grundlagen, Anatomie, Physiologie und Pathologie“

Zusammenfassung:

Diese Arbeit ist Teil des *Toxnetz*-Projekts des Fachbereichs Toxikologie an der Universität Leipzig und behandelt Themen rund um den Botenstoff Dopamin. Es wurden hierfür Texte und Essays zu Funktionen, Mechanismen, Hirnarealen und Krankheitsbildern geschrieben, die den Studierenden der Toxikologie als Lernhilfe und Wissensspeicher dienen sollen. Ausführliche Erläuterungen finden sich zu den vier dopaminergen Projektionsbahnen und ihren Interaktionen mit den Basalganglien, dem präfrontalen Cortex, dem Hippocampus und der Amygdala. Die Rolle von Dopamin bei Motivation, Belohnung, Lernen, Gedächtnisbildung und Aufmerksamkeit wird ebenso beleuchtet, wie die bei der Parkinson Krankheit, Schizophrenie, ADHS und Drogensucht.

Akademische Karriere

2016 - 2019	Universität Leipzig: Forschungsstipendium der DFG
2015 - 2016	Tel Aviv University: Postdoktorand
2009 - 2014	Freie Universität Berlin: Postdoktorand
2006 - 2008	IZKF Leipzig: Postdoktorand

Bildung

Universität Leipzig:

2016 -	postgraduelles Aufbaustudium in Toxikologie und Umweltschutz
2000 - 2005	Promotion am Institut für Zoologie und Abschluss als Dr. rer. nat.
1994 - 2000	Studium der Biologie und Abschluss als Diplombiologe