

2.1.3.5. Striatale Zytoarchitektur/ Elektrophysiologie

Das STR ist durch zwei Hauptneuronenpopulationen gekennzeichnet: Projektionsneurone (PN) und Interneurone (IN). Die PN stellen dabei mit 90-95 % den größten Anteil dar (GRAVELAND et al., 1985).

1. Projektionsneurone:

Die PN haben eine mittlere Zellgröße von 12-20 µm und sind durch dornenbesetzte dendritische Endverzweigungen (Spines) gekennzeichnet (HEIMER et al., 1995). Aufgrund dieser Dendritenform werden die PN "medium spiny neurons" (MSN) genannt. Das aus dem STR hinausziehende Axon entlässt innerhalb des STR mehrere Kollaterale (KAWAGUSCHI et al., 1990). Aus dieser anatomischen Organisation ergibt sich die Sonderstellung der MSN: sie erfüllen die Charakteristik eines PN sowie die eines IN (HEIMER et al., 1995).

Die MSN besitzen Gamma-Aminobuttersäure (GABA) als Hauptneurotransmitter und enthalten weiterhin verschiedene Neuropeptide. Dazu gehören Substanz P, Neurokinin B, Enkephalin, Dynorphin und Neurotensin (JESSEL et al., 1978; FALLON u. LESLIE, 1986; PENNEY u. YOUNG, 1986; ARONIN et al., 1984). Entsprechend der Projektionsgebiete unterscheiden sich die MSN sowohl neurochemisch als auch in der Expression von DA-Rezeptortypen. Striatonigrale Neurone sind durch die Kolokalisation von Substanz P und Dynorphin und die Expression von D₁-Rezeptoren gekennzeichnet, striatopallidale Neurone enthalten Enkephalin und D₂-Rezeptoren. Eine Untergruppe striatopallidaler Neurone von 15 % exprimiert keinen der genannten DA-Rezeptoren und ist durch den Gehalt an Neurokinin B charakterisiert (GERFEN, 1992). Es gibt auch Hinweise auf MSN, die beide DA-Rezeptortypen exprimieren (MEADOR-WOODRUFF et al., 1991).

2. Interneurone

Die IN nehmen bei Ratten ungefähr 10 % der striatalen Neuronenpopulation ein (GERFEN, 1992), sowohl Dendriten als auch Axone verzweigen sich innerhalb des STR. Die IN können demnach als Verbindungsstrukturen betrachtet werden mit der Aufgabe, die zwei phänotypisch unterschiedlichen PN-Typen bzw. die Patch-/ Matrix-Kompartimente miteinander zu verknüpfen (EMSON et al., 1993; COWAN et al., 1990). Es werden zwei

Zelltypen unterschieden: “giant aspiny neurons” und “medium-sized interneurons” (PARENT u. HAZRATI, 1995a).

Die “**giant aspiny neurons**” (GAN) (synonym auch “large aspiny neurons”) sind als cholinerge Neurone identifiziert worden (PHELPS et al., 1985). Nach LAPPER u. BOLAM, (1992) ist der thalamische Input stärker als der kortikale, infolgedessen die Autoren den cholinergen IN auch eine Kodierung der thalamischen Information innerhalb des STR zusprechen. Zu den “**medium sized interneurons**” gehören Neurone, die GABA und Parvalbumin enthalten (COWAN et al., 1990; KAWAGUTCHI, 1993), sowie IN, die Immunreaktivität gemeinsam für Somatostatin und Neuropeptid Y zeigen (TAKAGI et al., 1983). Hauptprojektionsziel der IN sind die MSN.

Die elektrophysiologischen Charakteristika der MSN stehen in besonderem Kontrast zu den cholinergen IN, was WILSON (1993) annehmen lässt, dass beiden Neuronentypen fundamental unterschiedliche Verrechnungsfunktionen innerhalb des STR zukommen.

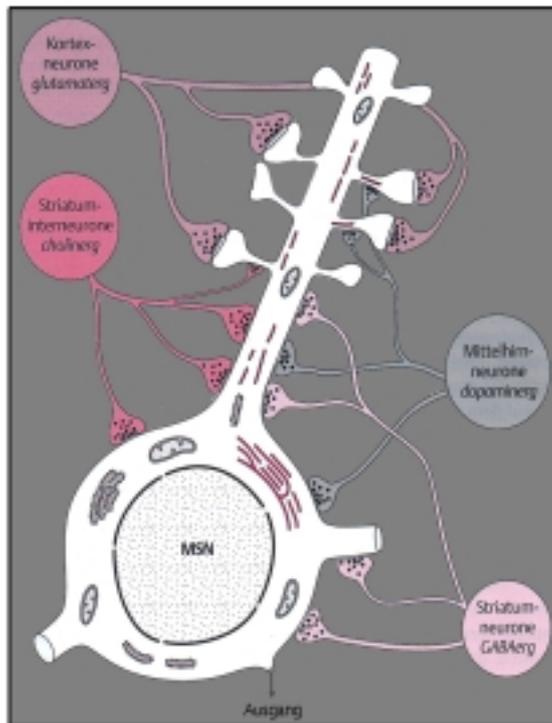
Die MSN zeigen eine geringe spontane Aktivität, sie zählen zu den episodisch, explosionsartig und nicht rhythmisch feuernden Neuronen des STR. Das Ruhepotential der MSN ist mit -80 bis -95 mV stark polarisiert. Das Schwellenpotential liegt dagegen bei -40 bis -50 mV, so dass für das Auslösen von Aktionspotentialen eine relativ große subschwellige Potentialspanne überwunden werden muss. Individuell aktive afferente Fasern haben daher wenig Einfluss auf das Entstehen von Aktionspotentialen am MSN. Das Aktivitätsmuster entspricht somit nicht exakt den exzitatorischen Afferenzen, sondern eher einer zeitlichen Integration der afferenten Aktivität über eine Dauer von zehn bis hunderten von Millisekunden. Die cholinergen IN zeigen im Gegensatz zu PN eine relativ langsame, tonische und irreguläre spontane Feueraktivität sowie steht diese in exaktem zeitlichen Bezug zur Aktivität afferenter Fasern (WILSON, 1993).

2.1.3.6. Das Medium Spiny Neuron - Hauptintegrationselement des STR/ Synaptische Organisation

Die bedeutsame Stellung der MSN innerhalb des STR aber auch allgemein der BG-Schleife zeigt sich an den massiven Afferenzen, die an einem MSN zusammenlaufen. Damit sind die MSN Hauptziel einer Vielzahl von Informationen, die auf dieser Ebene verrechnet und an nachgeschaltete Strukturen vermittelt werden. Hervorzuheben dabei ist die hierarchische Organisation der synaptischen Verteilung, welche eine anatomische Basis für Interaktionsebenen verschiedener Transmissionsysteme liefert. So enden im

Allgemein die exzitatorischen extrinsischen Eingänge an den distalen Abschnitten, die inhibitorischen lokalen Afferenzen proximal am Dendriten bzw. am Zellsoma (PARENT u. HAZRATI, 1995a). In Abbildung 3 sind die synaptischen Verhältnisse eines MSN schematisch dargestellt.

Abbildung 3



Topographie der synaptischen Eingänge des MSN

Lokale Eingänge von striatalen Neuronen enden vor allem an proximalen Abschnitten des Dendritenschafte bzw. am Zellsoma; Afferenzen von außerhalb des STR enden vorrangig distal am Dendritenbaum sowie den dendritischen Spines.

MSN: medium spiny neuron
Abbildung nach CONRAD (1996)

Extrinsische Eingänge des MSN:

- kortikostriatale Afferenzen (Glutamat): enden asymmetrisch distal am Kopf der Spines (BOUYER et al., 1984; HATTORI et al., 1979)
- thalamostriatale Afferenzen (Glutamat): enden asymmetrisch distal am Dendritenbaum (SADIKOT et al., 1992)
- nigrostriatale Afferenzen (DA): formen symmetrische Synapsen an den Spines, wobei 60 % der Afferenzen im Bereich des Halses von Dornen enden, welche ebenfalls kortikalen Kontakt eingehen (BOUYER et al., 1984; FREUND et al., 1984; DESCARRIES et al., 1996)
- Afferenzen mit Ursprung in den Raphekernen (5-HT): enden mit asymmetrischen Synapsen an den Dornen und an Dendritenästen der MSN (ARLUISON u. DE LA MANCHE, 1980; SOGHOMONIAN et al., 1989)

Intrinsische Eingänge des MSN:

- Giant aspiny neurons (Acetylcholin): bilden symmetrische Synapsen proximal am Dendritenschafte (50 %), mit dendritischen Dornen (33 %) und mit dem Perikarion (20 %) (IZZO u. BOLAM, 1988)
- Medium sized interneurons (GABA/ Parvalbumin/ Somatostatin/ Neuropeptid Y): kontaktieren die MSN am Zellsoma und proximalen Dendritenast in Form symmetrischer Synapsen (COWAN et al., 1990)

Anhand dieser speziellen Synapsenorganisation der MSN ist es möglich, Rückschlüsse auf die funktionelle Bedeutung der verschiedenen Afferenzen zu ziehen. Die Wichtigkeit dieser Charakterisierung für das Verständnis der striatalen Funktion ergibt sich aus der Tatsache, dass das MSN als PN die Hauptverbindungsstruktur zu allen striatalen

Projektionsgebieten darstellt und damit den Informationsfluss innerhalb der BG-Schleife maßgeblich bestimmt.

Die kortikostriatale glutamaterge Transmission zusammen mit dem thalamischen Input stellen die exzitatorischen Eingänge des STR (CALABRESI et al., 1993). Die Lokalisation dieser Terminalen an den distalsten Abschnitten der MSN lässt eine entscheidende Modulation dieses Eingangssignals durch die Transmission an weniger distal gelegenen Synapsen zu. Eine besondere Bedeutung wird in diesem Zusammenhang dem **dopaminergen Input** zugesprochen. Die gemeinsame Lokalisation dopaminerg und kortikaler Synapsen an einem Spine sowie die dabei proximalere Position der dopaminergen Synapse am Dornenhals, lassen einen sehr selektiven modulatorischen Effekt von DA auf die exzitatorische Eingangsinformation annehmen (FREUND et al., 1984; GRAYBIEL, 1997). Entsprechend der DA-Rezeptoren ist der Effekt exzitatorisch (vermittelt über D₁, lokalisiert an striatonigralen MSN/ direkter Projektionsweg) bzw. inhibitorisch (vermittelt über D₂, lokalisiert an striatopallidalen MSN/ indirekter Projektionsweg) (GERFEN, 1992; STRANGE, 1990).

Weiterhin gibt es Hinweise für einen direkten regulatorischen Einfluss der striatalen glutamatergen Transmission durch DA, vermittelt über D₂-Rezeptoren an kortikostriatalen Terminalen. CALABRESI et al. (1993) konnten nachweisen, dass DA über die Aktivierung von supersensitiven D₂-Rezeptoren die Glutamat-vermittelten synaptischen Potentiale verringert. Es wird angenommen, dass diesem präsynaptischen Prozess eine Reduzierung der Glutamatfreisetzung zu Grunde liegt. Untersuchungen von GRAYBIEL (1997) bestätigen eine herausragende Rolle von DA in diesem Zusammenhang. Die Stimulation des somatomotorischen Kortex nach Inhibition der D₂-Rezeptoren führte zu einer verstärkten Aktivierung der „immediate early genes“ c-Fos und JunB in Enkephalin-haltigen Neuronen der striatalen Matrix. Somit ist die kortikostriatale Transmission, gemessen an der Gen-Induktion, nach D₂-Blockade verstärkt.

Striatale IN limitieren das Feuern der MSN. Und sowohl die cholinergen GAN als auch die GABA-ergen IN vermitteln diesen Effekt auf prä- und postsynaptischer Ebene (CALABRESI et al., 1993). Somatostatin/ NeuropeptidY-IN des STR enthalten NADPH-diaphorase. EMSON et al. (1993) untersuchten daraufhin die Funktion von NO innerhalb

des STR und kamen zu dem Schluss, dass auch NO die exzitatorischen Effekte des kortikalen bzw. thalamischen Inputs auf striatale Zellen verringert.

Glutamat ist der Haupttransmitter im STR mit der Fähigkeit, das Feuern der MSN zu aktivieren. Das Zusammentreffen verschiedenster Transmittersysteme mit inhibierendem Charakter scheint ein wichtiger Mechanismus zu sein, die funktionale Aktivität des STR zu regulieren. Es ist bekannt, dass ein Übermaß an exzitatorischen Aminosäuren im STR neuronale Degeneration und neurochemische Veränderungen hervorrufen. Demnach könnte das inhibitorische Agieren verschiedener Transmitter an kortikostriatalen Terminalen auch ein Schutzmechanismus sein, der das Gewebe vor Intoxikation durch Glutamatüberschuss bewahrt (CALABRESI et al., 1993).

2.1.3.7. Die dopaminerge Synapse im Striatum/ synaptische Transmission

Die dichte dopaminerge Innervation des STR entstammt den mesostriatalen dopaminergen Neuronen hauptsächlich der SNc, aber auch der VTA und Area retrorubralis. Das MSN stellt das Hauptprojektionsziel innerhalb des STR dar. Die Dichte striataler dopaminerger Synapsen wird mit 1×10^8 pro mm^3 angegeben, somit beträgt der Raum zwischen den DA-Synapsen durchschnittlich $4 \mu\text{m}$ (PICKEL et al. 1981). Die Synapse ist durch zwei parallele verdickte Membranen mit Länge von 300 nm charakterisiert, welche durch einen 15 nm breiten synaptischen Spalt voneinander getrennt sind (GROVES et al., 1994).

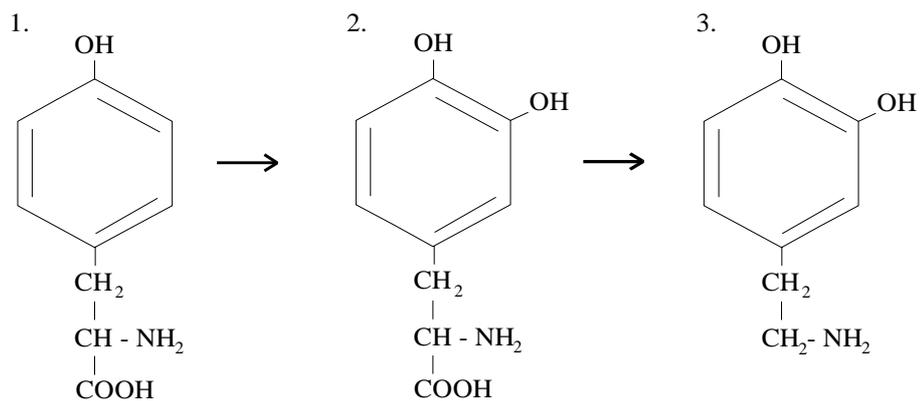
Die Synthese von DA erfolgt präsynaptisch in den dopaminergen Terminalen. Tyrosin, extrazellulär aufgenommen oder intrazellulär aus Phenylalanin synthetisiert, wird durch die Tyrosinhydroxylase hydroxyliert. Es entsteht zunächst DOPA als zweite DA-Vorstufe. Durch Decarboxylierung (DOPA-Decarboxylase) wird im letzten Syntheseschritt DA gebildet (Abbildung 4). Im weiteren erfolgen Aufnahme und Speicherung des Transmitters in synaptischen Vesikeln der präsynaptischen Endigung. Die Aufnahme wird mit Hilfe eines Antiports von zwei H^+ durch die synaptischen vesikulären Monoamintransporter vermittelt (STARKE u. PALM, 1992). Es wird angenommen, dass präsynaptisches DA in drei miteinander kommunizierenden Pools lokalisiert ist. Dazu gehört das extravesikuläre DA im zytoplasmatischen Kompartiment, ein vesikulärer Kurzzeitspeicher in Nähe der präsynaptischen Membran, aus dem die exozytotische Entleerung nach zellulärer Erregung erfolgt sowie ein als Reservepool dienender vesikulärer Langzeitspeicher (ARBUTHNOTT et al., 1990).

Abbildung 4

Die Synthese von Dopamin

Aus Tyrosin (1) entsteht durch Hydroxylierung DOPA (2) und durch Decarboxylierung DA (3).

Abbildung nach STARKE u. PALM (1992)



Ein zur Nervenendigung geleitetes Aktionspotential öffnet infolge Depolarisation Ca^{2+} -Kanäle der Membran. Die erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration bewirkt durch Kontraktionen des Zytoskeletts die exozytotische Entleerung der Vesikel in den synaptischen Spalt. Neben diesem traditionellen Verständnis der Transmitterfreisetzung geben Ergebnisse vergangener Jahre Anlass zu der Auffassung, dass eine Ausschüttung auch in Abwesenheit von Aktionspotentialen, über den lokalen Einfluss präsynaptischer Rezeptoren, möglich ist. Das würde bedeuten, dass mit Kenntnis der elektrophysiologischen Aktivität von Neuronen nicht unbedingt genaue Information über die Transmitterfreisetzung einhergehen muss (KEEFE et al., 1993). Für den DA-Release wird Glutamat, vermittelt über NMDA- bzw. Quisqualat/ Kainat-Rezeptoren, eine solche lokale Rolle zugesprochen (LONART u. ZIGMOND, 1991; GRACE, 1991; CHERAMY et al., 1990; WHEELER et al., 1995), wobei andere Autoren eine physiologische Bedeutung dieses Phänomens anzweifeln (KEEFE et al., 1993; MOGHADDAM u. GRUEN, 1991). Es gibt Hinweise für einen Glutamat-vermittelten Ca^{2+} -unabhängigen Prozess, der für eine Umkehr der DAT-Funktion spricht (LONART u. ZIGMOND, 1991) und auch IRAVANI u. KRUK (1996) diskutieren einen Amphetamin-ähnlichen Effekt (Entleerung der DA-Pools) durch NMDA.

Neben diesem Release-fördernden Prozess werden lokale inhibitorische Regelkreise für die Steuerung der DA-Freisetzung beschrieben. So scheinen MSN im STR unter NMDA-Aktion GABA und Dynorphin freizusetzen, was wiederum den NMDA-vermittelten DA-Release depolarisationsunabhängig (TTX-resistent) hemmt (KREBS et al., 1993, 1994). Acetylcholin verstärkt zum einen direkt über muskarinerge Rezeptoren den DA-Release

bzw. hemmt ihn indirekt, ebenfalls GABA- oder Dynorphin-vermittelt über die Aktion an MSN (KEMEL et al., 1992). Substanz P sowie Neurokinin A und B verstärken ebenfalls die DA-Ausschüttung (TREMBLAY et al., 1992). Das deutet auf eine funktionelle Bedeutung von Kotransmittern hin.

Eine Heterogenität des STR in Hinblick auf den DA-Release wurde von IRAVANI u. KRUK (1995; 1996) mit der Charakterisierung von „hot spots“ und „cold spots“ beschrieben. KREBS et al. (1991; 1993; 1994) zeigten Variationen im DA-Release abhängig von der Patch/ Matrix-Kompartimentierung des STR. Lokale Regelkreise zur präsynaptischen Kontrolle der DA-Freisetzung differieren einerseits in beiden striatalen Kompartimenten, andererseits scheint die Matrix selbst in dieser Hinsicht heterogen (KREBS et al., 1994; KEMEL et al., 1992).

Nach Freisetzung in den synaptischen Spalt entfaltet DA seine Wirkung über die Bindung an DA-Rezeptoren. Durch molekularbiologische Techniken sind heute fünf Rezeptortypen identifiziert worden. STRANGE (1993) fasst diese Isoformen in zwei Untergruppen zusammen. Das sind zum einen die **D₁-artigen**: D₁ und D₅ sowie die **D₂-artigen Rezeptoren**: D₂, D₃ und D₄. SIBLEY u. MONSMA (1992) schlagen eine neue übersichtlichere Nomenklatur vor mit Bezeichnung: D_{1A} und D_{1B} bzw. D_{2A}, D_{2B}, und D_{2C}. Die DA-Rezeptoren gehören zur Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren, die über Beeinflussung des second messengers cAMP und Modulation von Ionenkanälen ihre Wirkung entfalten. Die Isoformen D₂ und D₃ sind als Autorezeptoren auch auf der präsynaptischen Membran lokalisiert. Rezeptor-Wirkmechanismen, die zum Teil noch ungeklärt sind, fasst Tabelle 2 zusammen. Es sind alle Subtypen im STR zu finden, die Isoformen D₁ und D₂ allerdings in dominantem Maß (STRANGE, 1993). Wie unter 2.1.3.6. beschrieben, ist die Expression von D₁ und D₂ auf jeweils einen der beiden MSN-Typen beschränkt. DA verstärkt so über D₁-Rezeptoren die neuronale Aktivität im striatonigralen (direkten) bzw. inhibiert vermittelt durch D₂ den striatopallidalen (indirekten) Projektionsweg (GERFEN, 1992). Für den D₃-Rezeptor wird aufgrund der gehäuften Lokalisation in limbischen Strukturen eine besondere Rolle bei Kontrolle von Emotion und Motivation angenommen. Das Wissen um genaue Lokalisation und pharmakologisches Verhalten der DA-Rezeptortypen ist von bedeutendem klinischen Interesse. Nebenwirkungen z.B. der L-DOPA-Therapie bei Parkinsonpatienten bzw. bei Behandlungen mit antipsychotischen Medikamenten können mit Sicherheit auf die

Interaktion dieser Pharmaka mit verschiedenen Rezeptorformen zurückgeführt werden (STRANGE, 1993). Es ist anzunehmen, dass in Zukunft weitere Rezeptor-Subtypen charakterisiert werden (SIBLEY u. MONSMA, 1992).

Tabelle 2: Subtypen von DA-Rezeptoren

	D₁-artige		D₂-artige		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Wirkung	cAMP ↑ Phospho- lipase C	cAMP ↑	cAMP ↓ K ⁺ ↑, Ca ²⁺ ↓	cAMP ↓?	cAMP ↓?

Tabelle 2 zeigt die durch Klonen identifizierten Subtypen von DA-Rezeptoren. Auf Basis von Aminosäurehomologie sowie gleichartigen funktionellen und pharmakologischen Eigenschaften werden „D₁-artige“ und „D₂-artige“ DA-Rezeptoren unterschieden. Die Ausführungen sind modifiziert nach STRANGE (1993), SIBLEY u. MONSMA (1992) sowie SOKOLOFF u. SCHWARTZ (1995).

Die Beendigung der synaptischen Transmission wird durch verschiedene zeitgleich ablaufende Mechanismen bewirkt. Dazu gehören der hochaffine und unspezifische DA-Uptake, Diffusion und Metabolisierung. Die größte Bedeutung hat dabei der **hochaffine DA-Uptake** (CASS et al., 1993). Er wird über in der präsynaptischen Membran integrierte Proteine (DAT) realisiert, indem DA im Symport mit Na⁺ und Cl⁻ zurück in die präsynaptische Endigung aufgenommen wird. Der **unspezifische DA-Uptake** erfolgt durch nichtdopaminerge Neurone sowie Gliazellen (INAZU et al., 1999).

Die extrazelluläre **Diffusion** ist bedeutsam für den Transport von Metaboliten, aber auch für die Transmission durch nichtsynaptische Kommunikation, auch bezeichnet als „nichtsynaptische Diffusions-Neurotransmission“ bzw. „volume transmission“ (NICHOLSON u. RICE, 1991; NICHOLSON, 1995). GARRIS und Koautoren (1994) nehmen an, dass die dopaminerge Synapse speziell für die Abdiffusion von DA aus dem synaptischen Spalt „designed“ ist und somit eine extrasynaptische Transmission ermöglicht. Nach Berechnungen von GARRIS u. WIGHTMAN (1994) könnte der Diffusionsradius von DA eine Interaktion mit mehr als 200 weiteren DA-Synapsen bedeuten. Untersuchungen von LEVEY et al. (1993), die eine Lokalisation von D₁/ D₂-Rezeptoren hauptsächlich an Spine-Kopf bzw. Dendritenschaft von MSN erkennen lassen (DA-Terminalen in erster Linie am Spine-Hals), unterstützen diese Auffassung. Im

Gegensatz dazu gelangen CASS et al. (1993) zu der Überzeugung, dass sowohl Diffusion als auch Metabolisierung keine herausragende Rolle für die DA-Clearance spielen, sondern der Hauptmechanismus allein der DAT-Funktion zuzuschreiben ist.

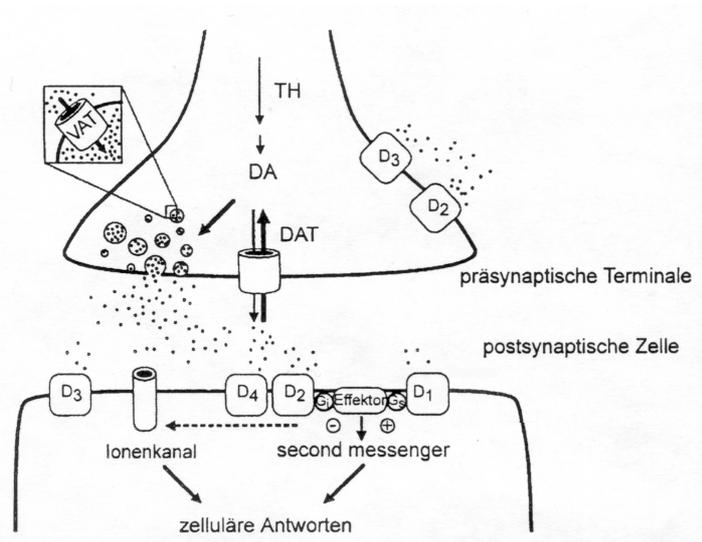
Die **Metabolisierung** von DA erfolgt durch die in der Mitochondrienmembran lokalisierte Monoaminoxidase (MAO) sowie die Katechol-O-Methyltransferase (COMT). Der Hauptabbau in dopaminergen Terminalen führt mit Hilfe der MAO zur Bildung von DOPAC. In Gliazellen aufgenommenes DA wird über die COMT zu 3-Methoxytryptamin (3-MT) metabolisiert und weiter durch Desaminierung und Oxydation zu Homovanillinsäure (HVA) bzw. auch DOPAC zu HVA abgebaut.

Abbildung 5

Die dopaminerge Synapse

DA: Dopamin;
 DAT: DA-Transporter;
 D₁, D₂, D₃, D₄: Dopamin-Rezeptoren;
 G_i, G_s: inhibitorische und stimulierende G-Proteine;
 TH: Tyrosinhydroxylase;
 VAT: vesikulärer Monoamintransporter

Abbildung nach GIROS u. CARON (1993)



2.1.3.8. Der Dopamintransporter

Der DAT ist ein hochsensibler Marker des dopaminergen Systems. Er ist ein spezifisches Charakteristikum dopaminergen Neurone und ist ausschließlich an diesem Neuronentyp zu finden. (FREED et al., 1995; KUHAR et al., 1997) Seine Hauptfunktion der Wiederaufnahme von freigesetztem DA in die präsynaptische Nervenendigung widerspiegelt die besondere Bedeutung für den dopaminergen Transmissionsprozess. Die Funktion des DAT sichert so in entscheidendem Maß die Beendigung der Neurotransmission. Transporter sind demnach Schlüsselproteine der Hirnfunktion (KUHAR et al., 1997). Besondere Aufmerksamkeit hat die Untersuchung von DAT mit der Erkenntnis erfahren, dass sie Aktionsort für ein weites Spektrum von Pharmaka mit

therapeutischem und Missbrauchspotential sind. Die Inhibition der DAT ist eng mit euphorischen und verstärkenden Wirkungen psychomotorischer Stimulanzien, wie z.B. Kokain oder Amphetamin, verbunden.

2.1.3.8.1. Lokalisation und Verteilung des DAT

Die topographische DAT-Verteilung entspricht der dopaminergen Innervation. Die höchste Dichte ist in nigrostriatalen Terminalregionen zu verzeichnen, eine mittlere Dichte in mesolimbischen und eine geringere Häufigkeit in mesokortikalen Gebieten (LOWENSTEIN et al., 1990). Die erste detaillierte Studie an humanem Hirngewebe wurde von DONNAN et al. (1991) unter Verwendung von [3H]Mazindol erarbeitet. Danach war die Markierung im STR am deutlichsten und mittel bis gering über Regionen der DA-Zellkörper, wie SNc, VTA und Area retrorubralis. Entsprechend der verwendeten Liganden, zeigt die DAT-Verteilung im Gehirn unterschiedliche Muster, was mit der abweichenden Selektivität für die verschiedenen Monoamintransporter zusammenhängt. Mit Hilfe elektronenmikroskopisch untersuchter Immunogoldfärbungen durch NIRENBERG et al. (1996b) ist der DAT in Dendritenmembranen dopaminergener Neurone der SN sowie in Axonterminalen des STR nachgewiesen worden. POVLOCK u. AMARA (1997) schließen aufgrund der Dendritenlokalisation auf eine Beteiligung der DAT am dendritischen DA-Release in der SN und/ oder eine mögliche Beeinflussung lokaler Mechanismen als Konsequenz der angenommenen DAT-Fähigkeit, das Membranpotential zu verändern. GARRIS und Koautoren (1994), die von einer bedeutenden extrasynaptischen DA-Kommunikation innerhalb des STR ausgehen, vermuten den DAT dort neben der allgemein anerkannten präsynaptischen Lokalisation entsprechend auch außerhalb der Synapse.

Innerhalb des STR verweisen anatomische Studien mit verschiedenen radiomarkierten DAT-Inhibitoren auf eine Heterogenität der DAT. Es wurden unterschiedliche topographische Gradienten festgestellt, was ein Hinweis auf nichtidentische pharmakologische Reaktionsorte am DAT sein könnte (MASH u. STALEY, 1997). Weiterhin ist bekannt, dass im Verhältnis zum dorsalen STR die DAT-Dichte im Nacc ungefähr um 60 % geringer ist. Die funktionelle Konsequenz liegt in einer verlängerten DA-Clearance, einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber durch aktiven Transport aufgenommenen Neurotoxinen (z.B. MPTP) bzw. einer erhöhten Sensitivität des Nacc für eine DA-Uptake-Blockade (CASS et al., 1993; MARSHALL et al., 1990; HEBERT u.

GERHARD, 1999). Unterstützend für eine Heterogenität der DAT ist auch die Tatsache, dass der Transporter des Nacc im Vergleich zum dorsalen STR ein höheres Molekulargewicht besitzt (LEW et al., 1991).

Die Lokalisation der DAT-mRNA ist ebenfalls auf Zellen beschränkt, die den korrespondierenden Neurotransmitter synthetisieren. Die höchste Expression findet sich in der SNc sowie etwas weniger intensiv in der VTA und Area retrorubralis. Neurone der SNc, die in die Matrix des STR projizieren, enthalten den niedrigsten Level an DAT-mRNA. Im Gegensatz dazu besitzen die dopaminergen Terminale der Matrix die höchste Dichte von DAT-Bindungen. Daraus könnte geschlossen werden, dass zwischen DAT-mRNA-Expression und DAT-Protein-Bindung keine präzise Korrelation besteht (HURD et al., 1994).

2.1.3.8.2. Struktur des DAT

Der DAT ist ein Protein, das bei verschiedenen Spezies eine hohe Übereinstimmung der Aminosäuresequenz aufweist. Bei Ratten besteht der DAT aus 619 Aminosäuren und hat eine Molekülmasse von ~69 000 Dalton. Der humane DAT ist zu 92 %, der bovine DAT zu 84 % mit dem der Ratte identisch (GIROS u. CARON, 1993). Nach heutiger Kenntnis ist der DAT durch zwölf transmembrane Segmente sowie fünf intra- und sechs extrazelluläre Domänen gekennzeichnet. Carboxyl- und Aminoende liegen im Zytosol (Abbildung 6). Die zweite extrazelluläre Schleife, gelegen zwischen drittem und viertem Membransegment, ist mit 78 Aminosäuren deutlich länger als die übrigen Abschnitte und enthält drei bis vier Stellen für eine N-Glycosylierung, welche eine Beeinflussung von Oberfläche und Stabilität des Transporters zur Folge hat (TATE u. BLAKELY, 1994; POVLOCK u. AMARA, 1997). Intrazytoplasmatische Phosphorylierungsorte durch Proteinkinase A und C sowie Caseinkinase II finden sich am Amino- und Carboxylende sowie an Domäne drei und sechs (SURRETT et al., 1993). Experimentelle Punktmutationen konnten zeigen, dass bestimmte Aminosäuren einen direkten Effekt auf den Substrattransport und Bindungseigenschaften haben (KITAYAMA et al., 1992; POVLOCK u. AMARA, 1997).