

Zur Entstehung psychomotorischer Störungen
aus der Wechselwirkung von präfrontalen Afferenzen,
Dopamin und Serotonin im Caudatus-Putamen
(Quantitative immunhistochemische Studien an *Meriones unguiculatus*)

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Fakultät für Biologie der
Universität Bielefeld

vorgelegt von
Konrad Lehmann

Bielefeld
2001

„Die vermeintliche Rechtlosigkeit der Thiere, der Wahn, daß unser Handeln gegen sie ohne moralische Bedeutung sei, oder, wie es in der Sprache jener Moral heißt, daß es gegen Thiere keine Pflichten gebe, ist geradezu eine empörende Rohheit und Barbarei des Occidents [...]. In der Philosophie beruht sie auf der aller Evidenz zum Trotz angenommenen gänzlichen Verschiedenheit zwischen Mensch und Thier, welche bekanntlich am entschiedensten und grellsten von KARTESIUS ausgesprochen ward, als eine nothwendige Konsequenz seiner Irrthümer. [...]

Da sollten am Ende gar die Thiere sich nicht von der Außenwelt zu unterscheiden wissen und kein Bewußtseyn ihrer selbst, kein Ich haben! Gegen solche abgeschmackte Behauptungen darf man nur auf den jedem Thiere, selbst dem kleinsten und letzten, inwohnenden gränzenlosen Egoismus hindeuten, der hinlänglich bezeugt, wie sehr die Thiere sich ihres Ichs, der Welt oder dem Nicht-Ich gegenüber, bewußt sind. Wenn so ein Kartesianer sich zwischen den Klauen eines Tigers befände, würde er auf das deutlichste inne werden, welchen scharfen Unterschied ein solcher zwischen seinem Ich und Nicht-Ich setzt. [...]

Auf die Erkenntniß der Identität des Wesentlichen in der Erscheinung des Thiers und der des Menschen leitet nichts entschiedener hin, als die Beschäftigung mit Zoologie und Anatomie: [...]

Schopenhauer, Preisschrift über die Grundlage der Moral, §18, 7

Though this be madness, yet there is method in't.
Shakespeare, Hamlet, 2. Akt, 2. Szene

Danksagung

Frau Prof. Dr. Dr. G. Teuchert-Noodt danke ich herzlich für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit unter ihrer Betreuung verwirklichen zu dürfen, für Zuspruch und Anteilnahme und für anregende Diskussionen, die sich an vielfältigen Punkten entzündeten. Ebenso habe ich zu danken für die Anstellung in der Abteilung Neuroanatomie und für die gezielte Förderung meiner Fähigkeiten.

Herrn Prof. Dr. R.R. Dawirs gilt mein Dank für die Beschäftigung im Projekt zur Parkinsonforschung, für die Möglichkeit, projekteigene Geräte zur Auswertung der Daten benutzen zu dürfen, und für kundigen Rat beim Schreiben dieser Arbeit.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie meine Interessen und Studienwünsche stets unterstützt und mitgetragen und meine Promotion interessiert und geduldig begleitet haben.

Meiner Freundin danke ich für ihr Verständnis und ihre Geduld, gerade in den letzten Monaten.

Meinen Kollegen an der Abteilung Neuroanatomie bin ich dankbar für die freundschaftliche Zusammenarbeit, für mannigfache Hilfe im Labor und im Büro, ohne die diese Arbeit kaum zu schaffen gewesen wäre, und für aufschlussreiche Diskussionen. Zu erwähnen sind besonders Francesco Bagorda, der die Biocytinstudie mittrug, Gero Busse und Jörg Lesting, die mit mir die Laborarbeit in der DAT-Studie durchgeführt und teilweise bei der Auswertung geholfen haben, und Jörg Neddens und Andrea Busche, in deren Händen die immunhistochemische Arbeit in der Serotoninstudie lag.

Eine Erwähnung verdient schließlich noch mein Computer (Intel286, 10MHz, 20MB Festplatte), auf dem schon meine Diplomarbeit entstand, und nun auch der Text dieser Dissertation. Kein einziges Mal stürzte er ab, nie vernichtete er Daten, und niemand machte ihn mir je streitig.

Zusammenfassung

Sowohl chronische als auch akute Schädigungen des Gehirns ziehen psychomotorische Störungen nach sich, die sich zugleich in kognitiv-emotionalen und in motorischen Defiziten äußern. Als Beispiele solcher Störungen wurden in dieser Arbeit an Mongolischen Rennmäusen die chronische Beeinträchtigung durch isolierte Aufzucht und die akute Schädigung durch eine einmalige Methamphetamingabe am Tag 14 untersucht. Im Mittelpunkt der Betrachtung stand dabei der Caudatus-Putamen (CPu) als zentrales Gehirngbiet, in dem subkortikale Einflüsse mit Verrechnungsergebnissen aus assoziativen und motorischen kortikalen Regionen zusammenkommen.

Drei Afferenzen des CPu wurden untersucht:

Die kortikostriatale Projektion des FR2-Kortex wurde mittels Biocytin-Tracing bei Rennmäusen aus Käfig- oder Gehegeaufzucht, jeweils unbehandelt oder mit Methamphetamin behandelt, am Tag 90 verglichen. Es stellte sich heraus, dass die striatalen Efferenzen aus äußeren Kortexlaminae bei methamphetaminbehandelten Tieren spärlicher sind als bei Kontrolltieren. Im Vergleich der behandelten Käfigtiere mit ihren Kontrolltieren konnte dieses Ergebnis statistisch bestätigt werden.

Die dopaminerge Innervation des CPu wurde zwischen Gehege- und Käfigtieren mithilfe von immunhistochemischer Darstellung des Dopamintransporters (DAT) verglichen. Das Ergebnis ist, dass die Dopaminfaserdichte bei Käfigtieren um rund 9% geringer ausfällt als bei Gehegetieren.

Die Serotonininnervation des CPu wurde bei Methamphetamin-geschädigten oder unbehandelten Gehege- und Käfigtieren durch Serotonin-Immunhistochemie dargestellt und quantitativ erfasst. Die chronische Deprivation durch isolierte Aufzucht bewirkte, dass die Faserdichte im dorsomedialen und tendenziell im dorsolateralen Bereich des CPu höher ist. Demgegenüber steigert die frühkindliche Methamphetamingabe, wenn sie zur isolierten Aufzucht hinzutritt, die Serotoninfaserdichte im ventromedialen und ventrolateralen Bereich.

Die Ergebnisse lassen sich vergleichen mit Befunden und Hinweisen zu psychomotorischen Störungen beim Menschen. So kann die fehlerhafte kortikostriatale Verbindung, die in der Biocytinstudie aufgedeckt wurde, als Störung im postnatalen Umbau der kortikalen Efferenzen aufgefasst werden; sie ähnelt dem "Dyskonnektionssyndrom", das als Erklärung menschlicher Schizophrenie postuliert wird. Die verringerte striatale Dopamininnervation bei Käfigtieren, die mit erhöhtem Umsatz und entsprechend erhöhter Ansprechbarkeit einher gehen dürfte, und die dichtere Serotonininnervation, die einen gesenkten Umsatz bewirken dürfte, lassen sich ebenfalls mit den Symptomen psychomotorischer Störungen in Verbindung bringen. Diskutiert wird besonders, wie aus kortikostriatalen Schleifen, die auf diese Weise ins Ungleichgewicht gebracht wurde, stereotypes Verhalten entstehen kann.

Inhalt

I Einleitung	1
1.1 Aufzucht- und Haltungsbedingungen beeinträchtigen Gehirnreifung und Verhalten	1
1.2 Stereotypes Verhalten als Ausdruck psychomotorischer Störungen: Ethologie und Neurophysiologie	2
1.2.1 <i>Ethologische Theorien der Entstehung stereotypen Verhaltens</i>	3
1.2.1.1 <i>Regelkreismodelle</i>	3
1.2.1.2 <i>Die Verhaltenshemmungshypothese</i>	4
1.2.1.3 <i>Die Bewältigungshypothese</i>	4
1.2.1.4 <i>Das Handlungsbereitschaftsmodell</i>	5
1.2.1.5 <i>Der subjektive Ansatz</i>	6
1.2.2 <i>Neurobiologische Grundlagen stereotypen Verhaltens</i>	7
1.3 Funktionsanatomie monoaminerger Bahnen	7
1.3.1 <i>Funktionsanatomie des zerebralen Dopaminsystems</i>	7
1.3.2 <i>Funktionsanatomie des zerebralen Serotoninsystems</i>	19
1.3.3 <i>Die kurzfristige und langfristige Wirkung von Methamphetamin</i>	11
1.4 Die anatomische Organisation der Basalganglien	11
1.4.1 <i>Afferente und efferente Verbindungen der Basalganglien</i>	12
1.4.2 <i>Interne Anatomie des Striatums</i>	13
1.4.2.1 <i>Caudatus-Putamen</i>	13
1.4.2.1.1 <i>Somatotopische Organisation</i>	13
1.4.2.1.2 <i>Striosome und Matrix</i>	14
1.4.2.1.3 <i>Assoziativer und motorischer Bereich</i>	15
1.4.2.2 <i>Nucleus accumbens</i>	15
1.4.2.3 <i>Nucleus tegmenti pedunculopontinis (Ntp)</i>	17
1.5 Ziele und Aufbau der Arbeit	17
2 Material und Methode	19
2.1 Die Versuchstiere	19
2.1.1 <i>Systematik</i>	19
2.1.2 <i>Ökologie und Verhalten</i>	19
2.1.3 <i>Tierhaltung und Versuchstiergruppen</i>	20
2.2 Anterogrades Tracing mit Biocytin	22
2.2.1 <i>Zur Methode</i>	22
2.2.2 <i>Versuchstiergruppen</i>	22
2.2.3 <i>Histochemische Aufarbeitung der Gehirne</i>	22
2.2.4 <i>Bestimmung der Injektionspositionen</i>	23
2.2.5 <i>Auswertung</i>	24

2.3 Darstellung von Dopaminfasern über den DAT	25
2.3.1 Zur Methode	25
2.3.2 Versuchstiergruppen	25
2.3.3 Immunhistochemische Aufarbeitung der Gehirne	26
2.3.4 Auswertung	26
2.4 Immunhistochemische Darstellung von Serotonin	27
2.4.1 Zur Methode	27
2.4.2 Versuchstiergruppen	27
2.4.3 Immunhistochemische Aufarbeitung der Gehirne	28
2.4.4 Auswertung	28
2.5 Statistische Verfahren	29
3 Ergebnisse	31
3.1 Tracerstudien mit Biocytin	31
3.1.1 Allgemeiner Verlauf der glutamatergen Efferenzen des Kortex	31
3.1.1.1 Kortikofugale Efferenzen durch das Striatum	31
3.1.1.2 Striäre und andere subkortikale Terminationsgebiete	32
3.1.2 Vergleich der kortikostriatalen Projektionen zwischen den Gruppen	33
3.1.2.1 Gehegetiere und Gehege-MA-Tiere	33
3.1.2.2 Käfigtiere und Käfig-MA-Tiere	38
3.1.3 Zusammenfassung	38
3.2 Immunhistochemische Darstellung des Dopamintransporters	44
3.2.1 Lichtmikroskopisches Erscheinungsbild des Caudatus-Putamen (CPu)	44
3.2.2 Quantitativer Vergleich der Käfig- und Gehegetiere	45
3.2.3 Ungleichmäßige DAT-Immunreaktivität im CPu	48
3.2.4 Größe des CPu im Käfig-Gehege-Vergleich	52
3.2.5 Zusammenfassung	53
3.3 Immunhistochemische Darstellung von Serotonin	54
3.3.1 Erscheinungsbild der striatalen Serotonininnervation	54
3.3.2 Serotonininnervation von Gehege- und Käfigtieren	56
3.3.3 Serotonininnervation methamphetaminbehandelter Tiere	58
3.3.4 Vergleich striataler Bereiche	63
3.3.5 Zusammenfassung	65
4 Diskussion	67
4.1 Darstellung der kortikostriatalen Verbindungen mit Biocytin	68
4.1.1 Anatomie der kortikostriatalen Verbindungen	68
4.1.2 Neurotoxische Störung der postnatalen neuronalen Verschaltung	68
4.1.3 Bedeutung der kortikostriatalen Fehlverbindung für das Verhalten	71
4.1.4 Dyskonnektionssyndrom	72

4.2 DAT-Immunreaktivität im CPu	73
4.2.1 <i>Das striatale DA-System in psychomotorischen Störungen</i>	73
4.2.2 <i>Mögliche Ursachen der geringeren striatalen DA-Innervation bei Käfigtieren</i>	73
4.2.3 <i>Funktionale Auswirkungen schwächerer Dopamininnervation</i>	74
4.2.4 <i>Ungleichmäßige DAT-Immunreaktivität im CPu</i>	75
4.3 Serotoninerge Innervation des Striatums	77
4.3.1 <i>Die Regenerationsfähigkeit des 5-HT-Systems</i>	77
4.3.2 <i>Die Auswirkungen von Käfigaufzucht auf die 5-HT-Innervation des CPu</i>	78
4.3.3 <i>Die Auswirkungen einer frühen MA-Gabe auf die 5-HT-Innervation des CPu</i>	79
4.3.4 <i>Funktionale Folgen der erhöhten 5-HT-Faserdichte</i>	80
4.4 Zusammenfassende Betrachtung psychomotorischer Störungen	82
4.4.1 <i>Psychomotorischer Störungen: Stereotypien als motorisches Symptom</i>	82
4.4.2 <i>Psychomotorischer Störungen: Psychische Symptome</i>	84
4.4.2.1 <i>Isolationsaufzucht als psychiatrisches Modell</i>	84
4.4.2.2 <i>Verschärfung des Isolationssyndroms durch frühkindliche MA-Gabe</i>	85
4.4.3 <i>Abschluss</i>	85
5 Literatur	87

I Einleitung

I.1 Aufzucht- und Haltungsbedingungen beeinträchtigen Gehirnreifung und Verhalten

Millionen von Tieren werden weltweit unter stark beengten Bedingungen aufgezogen und gehalten, als Versuchstiere, Nutztiere, Zoo- und Zirkustiere oder Haustiere. Viele von ihnen entwickeln schwere psychomotorische Störungen, die mittlerweile als Anzeiger für Leidenszustände herangezogen werden (Baum et al. 1998): Zusammenbruch endogener Rhythmen, Ausfall von Komfort-, Explorations- und Spielverhalten, Stereotypien und schließlich Apathie. Die Stereotypien sind in diesem Katalog das einzige positive Symptom; sie sind auffällig, gut untersucht (s. die Sammelbände Cooper & Dourish 1990, Lawrence & Rushen 1993) und dennoch wenig verstanden.

Weshalb ein Tier stereotypes Verhalten entwickelt und beibehält, kann nur dann erklärt werden, wenn Stereotypien als Symptom einer umfassenden psychoneuronalen Störung betrachtet werden, in der die motorische Auffälligkeit nur Äußerung eines Geschehens ist, das verschiedene Teilsysteme des Gehirns betrifft. Nur wenn man unter Einbeziehung von Ethologie und Neurobiologie auch die emotionalen und kognitiven Aspekte der psychomotorischen Störung berücksichtigt, die in stereotypem Verhalten sichtbar wird, kann man plausibel machen, dass die Tiere tatsächlich jenem „erheblichen Leiden“ unterliegen, welches ihnen zuzufügen das Tierschutzgesetz verbietet. Glücklicherweise sind bereits zahlreiche schädigende Auswirkungen eingeschränkter Aufzuchtbedingungen auf das zentrale Nervensystem bekannt (zusammengefasst z.B. in Rosenzweig & Bennet 1996, Hall 1998). Isolationsaufzucht ist ein prägnantes und auch in unserer Abteilung gut etabliertes Modell für den Einfluss der Umwelt auf die Gehirnreifung. Sinnvoll ergänzt wird es in der Bielefelder Abteilung für Neuroanatomie durch das Modell einer frühen traumatischen Schädigung durch die einmalige frühkindliche Verabreichung von Methamphetamin (MA). Dieses Modell einer abgestuften psychomotorischen Störung erlaubt es, sowohl die Folgen der einmaligen schweren Störung mit jenen der langfristigen Deprivation zu vergleichen, als auch das synergistische Wirken beider Einflüsse auf die frühkindliche Hirnentwicklung zu beobachten.

Obgleich der Brückenschlag von der Neurobiologie zur Ethologie noch nicht immer gelingt, ist bereits deutlich, dass die Isolationsaufzucht besonders solche Gehirnstrukturen schädigt, die mit motivational-emotionaler und motorischer Verarbeitung betraut sind. So lassen sich die Schwächen isoliert aufzogener Tiere im Verzögerungslernen darauf zurückführen, dass bei diesen Tieren die mesokortikale Dopamin (DA)-Bahn in den Präfrontalen Kortex (PFC) nicht voll ausgereift ist (Winterfeld et al. 1998), und entsprechend geht das noch schlechtere Abschneiden MA-behandelter Tiere mit einer noch geringeren Dopaminfaserdichte im PFC einher (Dawirs et al. 1994, 1996). Die anderen dopaminergen Faserzüge laufen gezielt in solche Gehirngebiete, die an der Steuerung von Motivation und Motorik beteiligt und andererseits auch mit dem PFC eng verbunden sind. Auch in diesen Gebieten - namentlich dem Caudatus-Putamen (CPu) und dem Nucleus accumbens (NAc) - ist der Dopaminhaushalt nach Isolation gestört (Blanc et al. 1980, Jones et al. 1992). Gleichzeitig gilt die Dopamintransmission in CPu und NAc als Schlüssel zur Stereotypie (Cabib 1993).

Unter den anderen neuromodulatorischen Bahnen ist es besonders die Projektion von Serotonin (5-HT), deren Schädigung durch Isolationsaufzucht mit emotionalen Störungen in Verbindung gebracht wird. Isoliert aufgezogene oder gehaltene Säugetiere werden besonders aggressiv gegenüber Artgenossen, anderen Arten oder Tierpflegern (Heinz 1999; Lucki 1998). Diese Aggressivität kann unterbunden werden, indem man Serotoninagonisten verabreicht (op. cit., Wright et al. 1991; Sánchez et al. 1993). Isolationsaufzucht wird auch als Depressionsmodell verwendet (Jaffe 1998, Heinz 1999), und 5-HT-Agonisten dienen als Antidepressiva. Tatsächlich führt Isolationsaufzucht bei Nagern zu einem verringerten 5-HT-Umsatz im Gehirn (Valzelli 1978), besonders im Hypothalamus (Kempf et al. 1984), Nucleus accumbens (Jones et al. 1992) und Caudatus-Putamen (Rilke et al. 1998). Da allerdings eindeutige Unterschiede der 5-HT-Gewebekonzentration zwischen Käfig- und Gehegetieren bislang nicht entdeckt werden konnten (Nishikawa et al. 1976, Jones et al. 1992), ist noch unklar, welche anatomische Situation dem physiologischen Geschehen zugrunde liegt.

Überdies werden sowohl Dopamin- als auch Serotoninfasern durch MA überangeregt und neurotoxisch zerstört. Während das neuronale Substrat psychomotorischer Störungen weite Teile des Gehirns umfasst, gilt es hier - im Netz aus monoaminergen Hirnstammkernen, PFC und Basalganglien - nach den anatomischen Grundlagen stereotypen Verhaltens als ihres prominentesten Symptoms zu suchen.

1.2 Stereotypes Verhalten als Ausdruck psychomotorischer Störungen: Ethologie und Neurophysiologie

Nach der gängigsten Definition (Ödberg 1978) bezeichnet man als stereotypes Verhalten Bewegungen, die in ihrer Form sehr festgelegt sind, häufig wiederholt werden und scheinbar keine Funktion haben. Ergänzend wird von vielen Verhaltensforschern darauf hingewiesen, dass die Bewegungen, um die es geht, nicht vollständig, sondern auf Bruchstücke reduziert sind (Lyon & Robbins 1975, van Putten 1982) und dass stereotypes Verhalten schwer zu stören ist - es wirkt, als würde es in einer Art Trance ausgeübt (Hendrichs, pers. Mitteilung; van Putten, pers. Mitteilung).

Es sind vor allem vier Einflüsse oder Eingriffe, durch die stereotypes Verhalten bei Tieren ausgelöst werden kann: Akuter Stress, beengte Haltungsbedingungen, Psychostimulantien, Kortexläsionen. Daneben gehören Stereotypen bei Menschen zu den Symptomen psychomotorischer Erkrankungen wie der Schizophrenie (Bleuler 1950, Jones 1965, Randrup et al. 1988, Dantzer 1991) und dem Autismus bei Kindern (Hutt & Hutt 1970), und sie können bei Kindern auch vorübergehend in einer Phase der normalen Individualentwicklung auftreten.

Angesichts der Vielfalt möglicher Ursachen sind bislang alle Versuche gescheitert, eine einheitliche Erklärung für die Entstehung von Stereotypen zu finden. Die verschiedenen ethologischen Ansätze werden seit einigen Jahren durch neurobiologische Studien ergänzt. Auch diese sind allerdings widersprüchlich.

1.2.1 Ethologische Theorien der Entstehung stereotypen Verhaltens

Dass Stereotypen der Definition nach „scheinbar funktionslos“ seien, ist gerade aus ethologischer Sicht unbefriedigend. Zum einen beschreibt diese negative Kennzeichnung keine Eigenheit des zu beschreibenden Verhaltens, sondern nur eine Unkenntnis auf Seiten des Betrachters. Zum anderen macht sie eine Erklärung nahezu unmöglich, da man von einem Verhalten, das keinen Zweck hat, schwer sagen kann, warum es ausgeübt wird (Dantzer & Mittleman 1993). Alle Erklärungsmodelle gehen daher davon aus, dass Stereotypen entweder eine Funktion haben, etwa für die Homöostase des Tieres, oder dass sie eine solche vorübergehend in ihrer Entstehung hatten (Randrup et al. 1988).

Die Modelle kann man danach einteilen, ob sie auf einen zentralen, allgemeinen Antrieb zurückgreifen, oder ob sie Regelkreismechanismen einzelner Funktionskreise betrachten. Völlig sauber ist diese Trennung allerdings nicht durchzuhalten, auch deshalb, weil beispielsweise das Handlungsbereitschaftsmodell Elemente beider Theorien vereinigt (Buchholtz 1982, 1993).

Eine Vielzahl vor allem ethoendokrino-logischer Studien, welche die Beziehungen zwischen physiologischen Stressmaßen und Stereotypen untersuchten (zusammengefasst in Rushen et al. 1993; Ladewig et al. 1993) hat so widersprüchliche Ergebnisse erbracht, dass es fraglich scheint, ob eine Theorie gefunden werden kann, die ihnen allen gerecht wird. Vor allem Mason (1991, 1993; Mason & Turner 1993) hat daher wiederholt darauf hingewiesen, dass die Verhaltensweisen, die unter „stereotyp“ zusammengefasst werden, vielfältig sind, bei sehr unterschiedlichen Tierarten und ganz unterschiedlichen Bedingungen auftreten und daher möglicherweise kein einheitliches Phänomen darstellen, das eine einheitliche Theorie erlauben würde. Andere Forscher (Dantzer & Mittleman 1993) sind optimistischer, fordern aber, dass eine solche Theorie weitaus komplexer sein müsse als die bisherigen, meist sehr linearen Ansätze.

1.2.1.1 Regelkreismodelle

Nach den „Regelkreismodellen“ gibt es im Tier Sollwerte für Umweltparameter, ähnlich denen für physiologische Zustände. Weicht der Istwert von diesem Sollwert ab, so wird eine von mehreren angemessenen Verhaltensweisen motiviert, um diesen Unterschied zu beheben (Abb. 1; Wiepkema 1985, 1997, Wiepkema & Koolhaas 1992, Dantzer 1986, 1991, Hughes & Duncan 1988). Beengte Haltungsbedingungen konfrontieren ein Tier mit Umweltgegebenheiten, die nicht durch sein Verhalten zu beeinflussen und somit auch nicht zum Sollwert zu bringen sind. Damit wird die Verhaltensweise, mit der das Tier gegen den Istwert angeht, immer motiviert und folglich immer ausge-

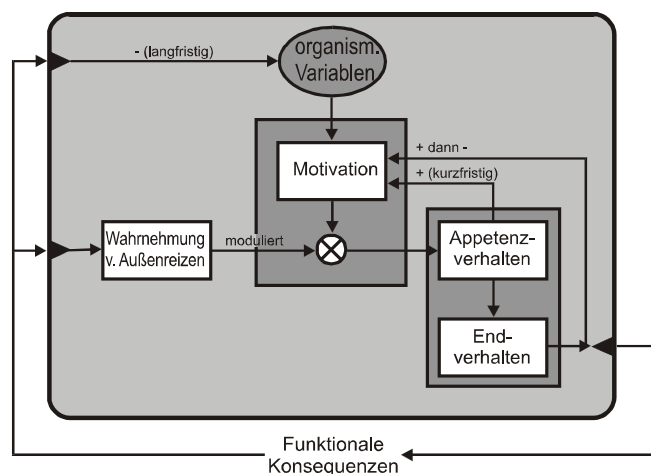


Abbildung 1: Modell der Verhaltenssteuerung nach Hughes & Duncan (1988), so umgestellt, dass die Aufteilung den anderen Modellen entspricht.

führt. In einer erweiterten Fassung (Hughes & Duncan 1988) wird davon ausgegangen, dass ein Verhaltensantrieb durch die *Ausübung* des Verhaltens sogar positiv rückkoppelnd verstärkt wird (möglicherweise durch Sensitivierung der beteiligten Nervenbahnen, Dantzer 1986), damit das Tier nicht zu rasch zwischen Verhaltensweisen herumschaltet. Erst die Erfüllung des Verhaltenszweckes wirkt negativ rückkoppelnd und kann das Verhalten beenden. Dieser Zweck wird aber unter beengten Haltungsbedingungen nie erreicht.

In einigen Fällen lässt sich stereotypes Verhalten gut mit diesem Modell erklären. Mongolische Rennmäuse entwickeln in Isolationsaufzucht beispielsweise häufig die Stereotypie, in einer Ecke des Käfigs mit den Vorderbeinen zu scharren (Wiedenmayer 1996, 1997a, b). Dieses Verhalten kann vollständig so interpretiert werden, dass Rennmäuse, die höhlenlebende Tiere sind, ein Bedürfnis nach Dunkelheit haben (Sollwert) und versuchen, aus der Ausgesetzttheit der Käfigstreu (Istwert) durch Graben eines Baus zu entkommen (Wiedenmayer 1997a). Wenn ein Bau, bestehend aus einer Röhre und einer Höhle, vorhanden ist, entsteht diese Stereotypie nicht (Wiedenmayer 1997a, b).

1.2.1.2 Die Verhaltenshemmungshypothese

Stereotypes Verhalten wirkt oft der Umwelt, in der das Tier sich befindet, nicht angemessen. Es ähnelt Übersprungsverhalten, also Verhaltensweisen, in die ein Tier dann verfällt, wenn zwei andere Verhaltensweisen mit höherer Priorität einander in ihrer Ausführung hemmen. Klassische Beispiele hierfür sind balzende Vogelmännchen, die vor dem Weibchen zwischen Annäherung und Flucht schwanken und in dieser Situation ohne Notwendigkeit ihr Gefieder ordnen (Tinbergen 1964, Buchholz 1982). Auf Stereotypien übertragen lautet die Vermutung, die kahle Käfigumwelt hindere die Tiere daran, Verhalten aus einer Reihe hoch motivierter Funktionskreise auszuführen, so dass eine nachgeordnete Verhaltensweise zum Zuge komme (vgl. Rushen et al. 1993). Dabei entziehe das Tier seine Aufmerksamkeit jenen Reizen, die in ihm den Motivationskonflikt auslösen, und richte sie auf solche, die zum Übersprungsverhalten passen. Dass dieses oft die Form von Putzverhalten annimmt, liegt daran, dass dieses von der Umwelt sehr losgelöst ist.

Auch Übersprungsverhalten tritt oft in rascher, starrer Wiederholung und in bizarrer Übertreibung auf (Rushen et al. 1993). Die Verhaltenshemmungshypothese erklärt allerdings nicht, warum das so ist. Sie gibt auch keinen Hinweis darauf, welche Verhaltensweise stereotyp wird.

1.2.1.3 Die Bewältigungshypothese

In Konkurrenz zu diesem Ansatz steht die populäre Bewältigungshypothese (*coping hypothesis*, Abb. 2). Ihr zufolge erzeugen die eingeschränkten Haltungsbedingungen im Tier einen Zustand allgemeiner Erregung oder Stress. Dieser Zustand weicht von einem als angenehm empfundenen Sollwert ab. Das Tier übt Stereotypien aus, um den Stress „abzureagieren“, oder um sich von den missliebigen Umweltbedingungen abzulenken, so dass kein Stress entsteht (Wechsler 1995). Dieser Hypothese zufolge müssten physiologische Maße des Stressess oder des *arousal*

bei Tieren, die in Gefangenschaft gehalten werden, höher liegen als bei freilebenden Artgenossen, aber auf deren Niveau zurückgehen, wenn sie stereotypisieren. In einzelnen Fällen scheint das zuzutreffen (Jones et al. 1989). Die Hypothese wird auch dadurch gestützt, dass Tiere, die unter mäßig belastenden Bedingungen leben, häufig bevorzugte Verhaltensweisen vermehrt, aber noch nicht stereotyp, ausführen (Korz 1993, Korz & Hendrichs 1989). Für Agutis konnte dabei gezeigt werden, dass verschiedene Verhaltensweisen verschiedene Höhen des *arousal* anzeigen (Korz & Hendrichs 1995, Korz et al. 1995). Die Annahme scheint plausibel, dass mit steigender Belastung die ausgeübte Verhaltensweise stereotyp wird, ohne noch ihren Zweck - die Bewältigung der Erregung - zu erfüllen (s. Lehmann, Diplomarbeit, Universität Bielefeld 1996).

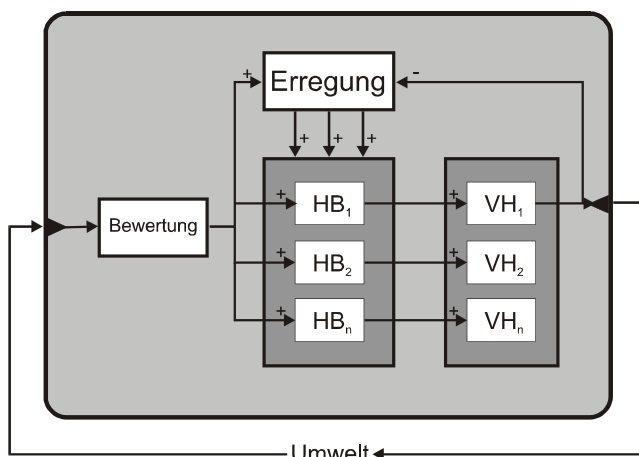


Abbildung 2: Modell der Bewältigungshypothese. Umwelteinflüsse werden bewertet und erhöhen ggf. die allgemeine Erregung sowie einzelne oder mehrere Handlungsbereitschaften (HB). Diese wiederum bewirken die Ausführung von Verhaltensweisen (VH), die reduzierend auf die Erregung zurückwirken.

Für sich genommen vermag die Bewältigungshypothese allerdings nicht zu erklären, warum stereotype Bewegungen in ihre Bestandteile fragmentiert werden (Dantzer 1991). Auch wurde für das Stangenbeißen bei Käfigmäusen gezeigt, dass sich der Blutspiegel von Stresshormonen nicht erhöht, wenn die Tiere an ihrer Stereotypie gehindert werden (Würbel & Stauffacher 1995).

1.2.1.4 Das Handlungsbereitschaftsmodell

In den bisher besprochenen Modellen stehen Stereotypien mehr oder minder isoliert im Verhalten des Tieres, ohne dass ihre Entstehung mit emotionalen oder kognitiven Abläufen verbunden wäre. Diesen Mangel versucht das Handlungsbereitschaftsmodell zu vermeiden (Buchholtz 1982, 1993, Abb. 3), das auf ein ethologisches Motivationsmodell zurückgeht (Becker-Carus et al. 1972). Es sieht für die verschiedenen Funktionskreise getrennte Handlungsbereitschaften vor, die sich einerseits in Abhängigkeit von spezifischen äußeren und inneren Reizen (HB). Diese wiederum regen Motorische Koordinationszentren (MKZ) an. Unspezifische Reize (USR) werden mit dem Langzeitgedächtnis (LZG) verglichen und bewertet, sowie ins Kurzzeitgedächtnis (KZG) eingespeist.

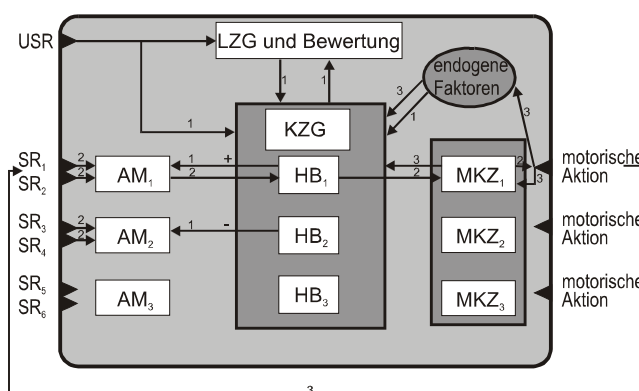


Abbildung 3: Handlungsbereitschaftsmodell nach Buchholtz (1993). Spezifische Reize (SR) werden von Auslösenden Mechanismen (AM) erkannt und erhöhen Handlungsbereitschaften (HB). Diese wiederum regen Motorische Koordinationszentren (MKZ) an. Unspezifische Reize (USR) werden mit dem Langzeitgedächtnis (LZG) verglichen und bewertet, sowie ins Kurzzeitgedächtnis (KZG) eingespeist.

und die allgemeine Anregung, die aus diesen entsteht. Ihrerseits setzen die Handlungsbereitschaften die Schwellen für die Auslösemechanismen, die ihnen zugeordnet sind. Auch ohne angemessenen Schlüsselreiz kann es zu spontanem Verhalten kommen, wenn die entsprechende Handlungsbereitschaft zu stark angewachsen ist. Auf diese Weise entstehen auch Stereotypen. Das Handlungsbereitschaftsmodell hat für das Federpicken bei Hühnern seine Tauglichkeit bewiesen (Baum 1992). Es ist erklärtermaßen einfach gehalten, um für die Nutztierethologie nützlich zu sein (Buchholz 1993), und kann für neuroethologische Ansätze wertvolle Hinweise geben.

1.2.1.5 Der subjektive Ansatz

Einen ganz anderen Weg schlägt ein Ansatz ein, der tierpsychologische Traditionen wiederaufzunehmen versucht: Er unternimmt es, Tiere nicht als physiologische, neuronal oder motivational gesteuerte Automaten zu betrachten, sondern als erlebende Subjekte (Wemelsfelder 1993, 1997a,b). Der Ansatz greift damit auf von Uexküll (1934, 1973) zurück, sowie auf philosophisches Gedankengut vor allem aus der Phänomenologie (Merleau-Ponty 1942, Meijsing 1997). Subjektivität definiert Wemelsfelder operational als die Fähigkeit des Tieres, mit seiner Umwelt zu interagieren (Wemelsfelder 1993) (wobei eine „Operationalisierung von Subjektivität“ vermutlich eine *Contradictio in adjecto* ist). Sie drückt sich vor allem in seinem Erkundungs-, Orientierungs- und Spielverhalten aus. Das Tier reagiert nicht bloß auf seine Umwelt, sondern gestaltet sie aktiv. Und es hat ein Bedürfnis, das zu tun. Wird ihm die Möglichkeit dazu genommen, weil die Umwelt starr und reizarm ist, dann verliert das Tier schrittweise die Fähigkeit zu antizipierendem, innovativem Verhalten. Die wenigen vorhandenen Reize übernehmen zunehmend die Steuerung des Verhaltens, das im Zuge dessen immer fixierter wird, so dass schließlich Stereotypen entstehen. In diesem Endstadium hat das Tier - in einer Art erlernter Hilflosigkeit - die Fähigkeit verloren, eine reichhaltige Umwelt auszuschöpfen. Werden ihm nun neue Reize geboten, erkundet es sie nicht mehr, sondern ignoriert sie. Wemelsfelder beschreibt die Entwicklung dahin mit den Stufen „Frustration“, „Langeweile“ und schließlich „Depression“.

Es lassen sich aus diesem Ansatz Hypothesen ableiten, die geprüft werden können (Wemelsfelder 1993). Er bietet somit eine tragfähige und durchdachte Theorie, die den Vorteil hat, intuitiv einsichtig und überdies unmittelbar an das notwendigerweise subjektive Leidenskonzept angekoppelt zu sein. Auch wenn Wemelsfelders Ansatz methodisch und theoretisch mit neurobiologischer Forschung inkompatibel ist, kann man sich fragen, ob „objektive“ neurobiologische Ergebnisse nicht erst durch die Verknüpfung mit solchen subjektiven Beschreibungen verständlich werden. Wemelsfelders Beschreibung ähnelt beispielsweise dem Konzept der „erlernten Hilflosigkeit“ (Seligman 1972), welches wiederum als Depressionsmodell in der neuropharmakologischen Forschung angewandt wird (Cabib & Puglisi-Allegra 1996).

1.2.2 Neurobiologische Grundlagen stereotypen Verhaltens

Stereotypes Verhalten lässt sich ebenso durch akuten Stress wie durch Psychostimulantien auslösen (Sahakian et al. 1975, Sahakian & Robbins 1977, Robbins et al. 1990, Cabib 1993). Die beiden Einflüsse sensitivieren einander gegenseitig (Antelman et al. 1980), was nicht verwunderlich ist angesichts der engen Kopplung von zentraler und peripherer Stressreaktion (s. Abschnitt 1.3.1): Sowohl Stress als auch Psychostimulantien regen im Gehirn vor allem die dopaminergen Zellgruppen im Mesencephalon zur Ausschüttung an.

Selektive Läsionsstudien mit 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) und gezielte Injektionen von Psychostimulantien haben gezeigt, dass diese ihre stereotypeninduzierende Wirkung unter den Zielgebieten der dopaminergen Projektionen besonders im dorsalen Striatum ausüben (Cooper & Dourish 1990, Robbins et al. 1990, Cabib 1993), und zwar über den D1-Rezeptor (Fritts et al. 1997). Erhöhte DA-Aktivität im Nucleus accumbens regt dagegen die Fortbewegung (Lokomotion) an. Je höher die verabreichte Dosis von Psychostimulantien (meist Amphetamin) ist, desto eingeschränkter wird das Bewegungsrepertoire der Tiere, bis schließlich nur noch einzelne Bewegungselemente wiederholt werden (Lyon & Robbins 1975, Robbins et al. 1990). Dieses Phänomen entspricht der Fragmentierung von Bewegungen, die auch bei Stereotypen unter eingeschränkten Haltungsbedingungen beobachtet wird (Dantzer 1991, s.o.).

Andererseits wird es leichter, stereotypes Verhalten durch DA-Anregung auszulösen, wenn Teile des Kortex lädiert sind (Whishaw et al. 1992, Lipska et al. 1995). Eine funktionale Läsion des PFC entsteht bei isoliert aufgezogenen Rennmäusen durch die verminderte DA-Innervation (Winterfeld et al. 1998, Neddens et al. 2001). Es dürfte demnach bei der Entstehung von Stereotypen unter eingeschränkten Haltungsbedingungen eine Rolle spielen, dass die kortikale Kontrolle verringert ist.

Alle motorischen Programme, die im Kortex entworfen werden, werden über die Efferenzen der Pyramidenzellen in das ventrale und dorsale Striatum geleitet und dort durch dopaminerge Hemmung ausgelesen (s. Abschnitt 1.4.1). Kortexläsionen und übermäßige dopaminerge Anregung, die beiden hervorstechenden Auslöser stereotypen Verhaltens, treten also im Striatum in Wechselwirkung (Carlsson & Carlsson 1990). Um die Entstehung stereotypen Verhaltens besser zu verstehen, wurden daher in dieser Arbeit sowohl die glutamatergen kortikostriatalen Efferenzen als auch die mesostriatale Dopaminbahn untersucht. Ihre Funktion und ihre Position in der Anatomie der Basalganglien wird in den nächsten Abschnitten dargestellt.

1.3 Funktionsanatomie monoaminerger Bahnen

1.3.1 Funktionsanatomie des zerebralen Dopaminsystems

Dem Mittelhirn entspringen drei einflussreiche dopaminerge Faserzüge: Aus dem ventralen Tegmentum (*ventral tegmental area*, VTA, A10) die mesopräfrontale Bahn in den PFC sowie die mesoaccumbale Bahn in den Nucleus accumbens (NAc), und aus der Substantia nigra pars compacta (SNc, A9) und dem retrorubalen Nucleus (A8) die mesostriatale Bahn in den

Caudatus-Putamen (CPu). Daneben gibt es, ebenfalls aus der VTA, Projektionen in die Amygdala, den Hippokampus, das Septum und die Habenula, die allerdings weitaus weniger untersucht sind (Le Moal & Simon 1991). Die genauere Zuordnung der Zellgruppen A8, A9 und A10 zu histochemisch unterschiedlichen Zielgebieten innerhalb des CPu wird im Abschnitt 1.4.2.1.2 beschrieben.

Alle dopaminergen Bahnen reagieren sowohl auf Belohnungsreize als auch auf Stress. Sie erhöhen phasisch ihre Aktivität, wenn eine Belohnung gegeben oder angekündigt wird (Schultz et al. 1998). Dieses unspezifische Signal wird in den verschiedenen Zielgebieten unterschiedlich überformt: Striatale GABAerge Neuronen feuern, während das Tier eine Belohnung erwartet, Nervenzellen im orbitalen PFC unterscheiden in ihrer Aktivität zwischen verschiedenen Verstärkern. Ihre Hauptwirkung üben alle Belohnungsreize - natürliche Verstärker ebenso wie Drogen - allerdings auf die mesoaccumbale DA-Bahn aus (Di Chiara 1995, 1998), die daher auch als Belohnungssystem bezeichnet wird.

Stress, der ursprünglich als peripheres, hormonelles Geschehen beschrieben wurde, ist auch ein neuronaler Vorgang. Die zentralen und peripheren Reaktionen sind eng gekoppelt: Dopaminerge Aktivität in der VTA (Casolini et al. 1993), ebenso wie die Gabe von d-Amphetamin (Cador et al. 1993), führt zur peripheren Kortikosteroauschüttung. Dieses Kortikosteron wiederum sensitiviert die DA-Neurone und ermöglicht erst die volle Wirkung von Stress und Amphetamin (Cador et al. 1993). Die vielfältigen Verknüpfungen zwischen peripherer und zentraler Stressreaktion zeigt das Modell von Huether auf (Huether 1998; Huether et al. 1999).

Am stärksten reagiert sowohl auf Festhalte- als auch auf Schwanzschockstress die mesopräfrontale Dopaminbahn (Cabib et al. 1988, Abercrombie et al. 1989), gefolgt von der mesoaccumbalen und schließlich der mesostriatalen Projektion (ebd.). Werden Ratten regelmäßig gestresst, indem man sie festhält, so habituiert die Reaktion im NAc innerhalb von fünf Tagen daran, jene im PFC hingegen auch nach zehn Tagen noch nicht (Cabib & Puglisi-Allegra 1996).

Dass die beiden Bahnen auf Stress unterschiedlich reagieren, drückt sich auch darin aus, dass der PFC die DA-Ausschüttung im NAc hemmt. Wird der PFC lädiert, steigt die DA-Ausschüttung im NAc auf Stress hin (Deutch et al. 1990). Dasselbe gilt für D1 (aber nicht D2-) Antagonisten im infralimbischen PFC; D1-Agonisten im infralimbischen PFC hemmen dagegen die DA-Ausschüttung im NAc (Doherty & Gratton 1996). Diese Kontrolle übt der PFC teils über seine glutamatergen Projektionen zur VTA aus (Sesack & Pickel 1992, Karreman & Moghaddam 1996), teils unmittelbar im NAc über GABAerge Interneurone (Leviel et al. 1990, Kalivas & Duffy 1995).

Darüber, wie sich der DA-Haushalt unter verschiedenen Haltungsbedingungen verändert, gibt es eine Fülle von physiologischen Studien (z.B. Blanc et al. 1980, Wongwitdecha & Marsden 1995, Jones et al. 1992, Hall et al. 1998b). Ihnen steht ein frappierender Mangel an Arbeiten über anatomische Veränderungen entgegen. Da von der Ausschüttungsrate eines Transmitters nicht unmittelbar auf die anatomische Situation zu schließen ist, sind solche Studien dringend überfällig. Methamphetamintoxizität, die in vielerlei Hinsicht mit den Folgen von Isolationshaltung zu vergleichen ist, führt anscheinend vor allem zu präsynaptischen Veränderungen im Striatum, während postsynaptische Einflüsse etwa auf die Rezeptorsensitivität nicht festzustellen sind (Kalivas & Stewart 1991). Die Aufzuchtbedingungen scheinen bei Ratten keinen Einfluss auf die striatale

DA- und Serotoninkonzentration zu haben (Jones et al. 1992), und auch bei isoliert aufgezogenen Hirschmäusen wurde keine Veränderung weder des präsynaptischen DA-Stoffwechsels noch in der postsynaptischen Rezeptoraktivität gefunden (Powell et al. 1999). Andererseits ist bei isoliert aufgewachsene Rhesusaffen, verglichen mit ihren sozial großgewordenen Artgenossen, die Tyrosinhydroxylase-Immunreaktivität stark verringert (Martin et al. 1991) und dementsprechend die postsynaptische Rezeptorsensitivität erhöht (Lewis et al. 1990).

Diese dünne und teilweise widersprüchliche Beweislage ist sehr unbefriedigend. Gegen den DA-Transporter (DAT) gerichtete Immunhistochemie sollte in dieser Arbeit daher Aufschluss über die Wirkung von Aufzuchtbedingungen auf die mesostriatale DA-Projektion bringen.

1.3.2 Funktionsanatomie des zerebralen Serotoninsystems

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist einer der großen Neuromodulatoren, die aus wenigen Zellen heraus die Tätigkeit des ganzen zentralen Nervensystems beeinflussen können. Von nur wenigen tausend Zellen aus ziehen die Axone der Raphekerne in nahezu alle Bereiche des Gehirns. Dank eines hohen Grades an Kollateralisierung gibt es möglicherweise keine einzige Zelle im Gehirn, die nicht im Kontakt mit serotoninergen Neuronen steht (hierzu und zum folgenden s. die Zusammenfassungen von Jacobs & Azmitia 1992, Frazer & Hensler 1994).

Von den insgesamt neun Raphekerne (Zellgruppen B1 - B9) liefern zwei Gruppen die Afferenzen in die höheren Hirngebiete: Die dorsalen Raphekerne (Nucleus Raphe dorsalis, DRN) umfassen die Zellgruppen B6 und B7; sie entsenden ihre Axone in weite Bereiche des Neokortex, besonders den Frontalen Kortex, in die Basalganglien und die Substantia nigra. Die medianen Raphekerne (Nucleus Raphe Medianus, MRN), B5 und B8, innervieren dagegen vornehmlich sensorische Kortexgebiete, das Septum und den Hippokampus. Beide Kerngruppen projizieren in die Amygdala. Bemerkenswert ist, dass die Kollateralen eines einzelnen Axons oft Strukturen erreichen, die ähnlichen Funktionsbereichen angehören, wie etwa Caudatus-Putamen und Substantia nigra.

Die Axone der beiden Kerngebiete sind auch morphologisch voneinander verschieden. Die Efferenzen des MRN sind von sehr variabler Dicke und tragen große, kugelförmige Varikositäten; diese Axone werden als „Typ M-Axone“ bezeichnet. Im Gegensatz dazu sind die Fasern aus der DRN („Typ D-Axone“) sehr dünn und gewunden, und ihre Varikositäten sind entweder sehr klein und körnig oder spindelförmig (Kosofsky & Molliver 1987).

Nicht zuletzt unterscheiden sich DRN und MRN auch in ihrer funktionalen Einbindung. Dazu vorweg aber ein paar Worte zur den Aufgaben des 5-HT-Systems als Ganzem. Aufgrund der sehr hohen Verzweigungsrate der serotoninergen Neurone erscheint es unwahrscheinlich, dass sie unmittelbar und lokal bestimmte Verhaltensweisen beeinflussen; eher modulieren sie die Tätigkeit des gesamten Kortex (Jacobs & Azmitia 1992). Im Einklang mit dieser Vorstellung spielt 5-HT eine wichtige Rolle in der Regulation von Schlafen und Wachen (Mendelson 2001) und ist Teil des sogenannten *arousal*-Systems, das den kortikalen Erregungszustand moduliert (Vanderwolf 1989). Allerdings lässt sich die serotoninerge Tätigkeit darüber hinaus mit spezifischen Funktionen in Verbindung bringen (Lucki 1998).

So ist Serotonin vor allem ein Stimmungsveränderer: Sein Umsatz ist bei depressiven Erkrankungen verringert, und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) helfen bei diesen Störungen (Aldenhoff 1997, Heinz 1999). Serotoninagonisten werden auch als Drogen missbraucht. Besonders verbreitet ist Methylenedioxyamphetamin (MDMA), besser bekannt als „Ecstasy“.

In einigen Verhaltensbereichen wirkt 5-HT hemmend: Serotoninmangel führt dazu, dass Tiere mehr fressen (Breisch et al. 1976), sexuell aktiver (Zemlan et al. 1973, McIntosh & Barfield 1984) und aggressiver werden (Valzelli & Bernasconi 1979, White et al. 1991). Hier dürften DRN und MRN, entsprechend ihren Projektionsgebieten, in unterschiedlichen Funktionszusammenhängen wirken. Agonisten am 5-HT_{1A}-Rezeptor, der postsynaptisch besonders im Hippokampus sowie in mit emotionaler Verarbeitung beschäftigten Kortexgebieten zu finden ist (Jacobs & Azmitia 1992, Frazer & Hensler 1994), senken isolationsinduzierte Aggressivität (Sánchez et al. 1993) und Ängstlichkeit (Maisonnette et al. 1993) bei Nagetieren. Die Serotoninübertragung aus dem MRN im Hippokampus (HC) soll die Widerstandsfähigkeit gegen chronischen Stress erhöhen (Graeff et al. 1996), was im Einklang steht mit der Rolle des HC in der Depression (Mongeau et al. 1997).

Demgegenüber hemmt die 5-HT-Projektion aus dem DRN möglicherweise Verhalten an seiner motorischen Endstelle, was auch beschrieben wird als Kontrolle der Impulsivität (Soubrié 1986). In komplexen Entscheidungstests antworten Ratten schneller, aber nicht weniger genau, wenn der serotoninerge Faserstrang in das Striatum lädiert ist (Harrison et al. 1997). Diese Betrachtung steht im Einklang damit, dass insgesamt für die DRN-Bahn eine motorische Rolle angenommen wird. Nur kontrollierbarer Stress, und insbesondere erzwungenes Schwimmen, erhöht die 5-HT-Ausschüttung im CPu, während jene im HC davon unberührt bleibt (Kirby et al. 1997). In einer Reihe von motorischen Störungen, darunter die Parkinsonkrankheit, Chorea Huntington und das Tourette-Syndrom, ist die Serotoninübertragung im CPu gestört (Sandyk & Fisher 1988). Die enge Korrelation von serotoninerger Aktivität mit der Ausübung aufmerksamen Verhaltens (sogenanntes „Typ I-Verhalten“: Gehen, Bewegungen von Kopf und Gliedmaßen, Haltungsveränderungen) hat zu der Hypothese geführt, dass 5-HT anregend an der Bewegungskontrolle beteiligt ist (Jacobs & Fornal 1993). Unterbindet man allerdings die serotoninerge Tätigkeit, so führt das auch hier zur Intensivierung dieses Typ I-Verhaltens, also zur Hyperaktivität (Vanderwolf 1989).

Wechselseitige Beeinflussungen von Dopamin und Serotonin gibt es auf der Ebene der Zellkerne wie auf jener der Terminalien (Überblick bei Sandyk & Fisher 1988, Kapur & Remington 1996, Lieberman et al. 1998). Zwar scheint die allgemeine Regel zu lauten, dass die beiden Transmitter zu einander antagonistisch wirken, doch sind mittlerweile zahlreiche Ausnahmen bekannt geworden (Lieberman et al. 1998). Wie im Vergleich zur Dopamin- die Serotoninnervation im CPu auf isolierte Aufzucht reagiert, war eine Frage, die in dieser Arbeit untersucht wurde.

1.3.3 Die kurzfristige und langfristige Wirkung von Methamphetamin

Methamphetamin (MA) ist ein Psychostimulans, das gleichermaßen das Dopamin- wie das Serotoninsystem anregt, indem es die Freisetzung der beiden Transmitter aus den Präsynapsen erzwingt und gleichzeitig den Abbau und die Wiederaufnahme hemmt (Seiden & Sabol 1996). Im Anschluss an die unmittelbare agonistische Wirkung führt MA allerdings zur Zerstörung der präsynaptischen Nervenendigungen oder ganzer Axone, mit der Folge, dass der Gehalt von Serotonin und Dopamin in nahezu allen Gehirngebieten bleibend gesenkt ist (Ricaurte et al. 1980). Die genauen Mechanismen dieser Neurotoxizität werden noch immer geklärt. Der nicht-metabolische Abbau der angehäuften Transmitter im synaptischen Spalt und die Bildung von Hydroxylradikalen scheinen die zentrale Rolle zu spielen; bemerkenswert ist allerdings, dass Dopamin auch die toxische Wirkung von MA auf Serotoninfasern vermittelt, und dass MK-801, der NMDA-Antagonist, die Nervenendigungen schützt (Sonsalla 1995, zusammengefasst in Seiden & Sabol 1996).

Die mehrfache Behandlung von Versuchstieren mit Amphetaminen ist ein etabliertes Paradigma. Sie führt zu Veränderungen im Verhalten und Gehirnstoffwechsel, die als „Amphetamin-Psychose“ den Rang eines Tiermodells erlangt haben (Robinson & Becker 1986). Seit kurzem erst ist bekannt, dass schon die einmalige MA-Gabe solche langanhaltenden Schädigungen nach sich ziehen kann (Teuchert-Noodt & Dawirs 1991, Fukumura et al. 1998, Vanderschuren et al. 1999). Erfolgt die Behandlung im frühkindlichen Alter (Tag 14), so ist die Dichte dopaminerger Fasern im PFC und im NAc deutlich verringert (Dawirs et al. 1994, Neddens et al., im Druck). In Reaktion auf den Dopaminfaserverlust steigen die GABAerge Synaptogenese im PFC (Nossoll et al. 1997) und die Spine-Dichte der dortigen Pyramidenzellen (Bläsing et al. 2001).

Wie werden die Projektionen dieser Pyramidenzellen in das Striatum auf diesen Umbau reagieren? Und wie organisieren sich im Dreieck mit Dopamin und Glutamat die serotoninergen Fasern des Caudatus-Putamen nach der frühkindlichen MA-Behandlung? Um diese Fragen zu beantworten, wurden für die vorliegende Arbeit auch MA-behandelte Rennmäuse aus beiden Aufzuchtbedingungen in die Biocytin- und die Serotoninstudie einbezogen.

1.4 Die anatomische Organisation der Basalganglien

Die Basalganglien sind Kerngebiete im Inneren des Säugetiergehirns. Sie umfassen die Substantia nigra (pars reticulata [SNr] und pars compacta [SNc]), den Globus pallidus (GP), Nucleus accumbens (NAc), olfaktorischen Tuberkel, Nucleus caudatus und Putamen. Putamen und Nucleus caudatus sind bei Nagetieren nicht voneinander getrennt und werden daher als Caudatus-Putamen (CPu) zusammengefasst. Aufgrund interner histochemischer und funktionaler Unterschiede (s.u.) wird gelegentlich andererseits eine Trennung gezogen zwischen dem Dorsalen Striatum, womit der dorsolaterale Anteil des CPu bezeichnet wird, und dem Ventralen Striatum, das neben dem NAc und dem Olfaktorischen Tuberkel auch den ventromedialen Teil des CPu umfasst (Heimer et al. 1995).

Nicht zu den Basalganglien im engeren Sinne gehört der Nucleus tegmenti pedunculo-pontinis (Ntpp), der aber enge Verbindungen zu vielen Strukturen der Basalganglien unterhält und gelegentlich als eine ihrer Hauptausgangsstationen bezeichnet wird (Winn et al. 1997).

1.4.1 Afferente und efferente Verbindungen der Basalganglien

Zwei Verbindungen bestimmen Funktion und Anatomie des Striatums: Zum einen die dopaminergen Afferenzen aus dem ventralen Tegmentum (VTA) und der SNc, zum anderen glutamaterge Afferenzen aus kortikalen Gebieten. Während erstere global und unterschiedslos den Hemmungszustand der Neurone im Striatum regeln, übertragen letztere gezielt aktuelle Ergebnisse der kortikalen Verarbeitung.

Die Verbindungen zum Kortex sind in Form einer Reihe geschlossener Kreisläufe organisiert (Alexander et al. 1986), die alle nach demselben Muster verschaltet sind (Abb. 4): Pyramidale Efferenzen, die überwiegend glutamaterg und zum Teil aspartaterg sind (Bellomo et al. 1998), gehen ins Striatum; dessen GABAerge Neurone projizieren in seine Ausgangsstationen, das heißt Globus pallidus und SNr, von wo aus der Kreislauf über den Thalamus zurück in den Kortex geschlossen wird. Alle beteiligten Projektionen sind topisch, so dass in erster Betrachtung geschlossene Kreisläufe entstehen, von denen jeder in demselben Kortexgebiet endet, in dem er entspringt. Bei genauerer Untersuchung stellen sich jedoch alle diese Kreisläufe als offen und miteinander verknüpft heraus, schon allein deswegen, weil die Rück-

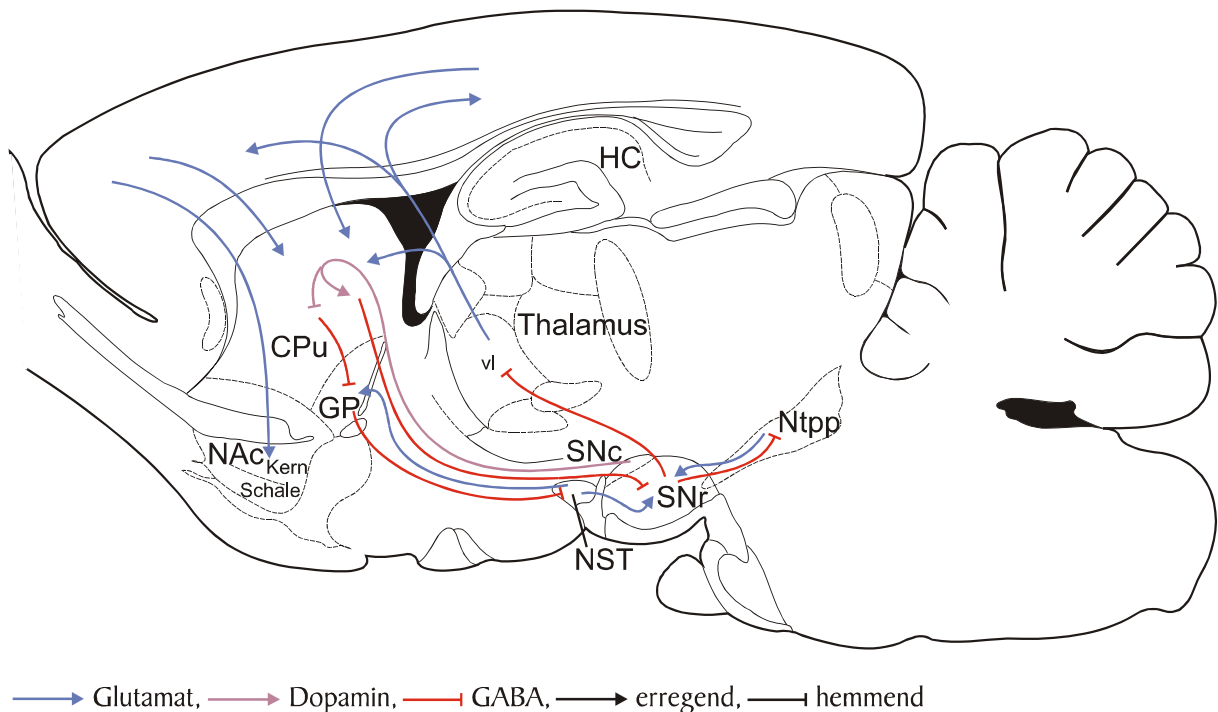


Abbildung 4: Verschaltung der Basalganglien. Nicht dargestellt ist die Verbindung vom CPu über den Entopedikulären Nucleus (kaudal des GP) zum NST, die der Verbindung über den GP parallel läuft (siehe Text). CPu: Caudatus-Putamen, GP: Globus pallidus, HC: Hippocampus, NAc: Nucleus accumbens, NST: Nucleus subthalamicus, Ntpp: Nucleus tegmenti pedunculo-pontinis, SNc/r: Substantia nigra pars compacta/reticulata, vl: ventrolateraler Thalamus

projektionen vom Thalamus nicht nur in die Ursprungsgebiete des Kortex zielen, sondern auch in benachbarte Areale, die anderen Kreisläufen angehören (Joel & Weiner 1994).

Die Bestandteile jeden Kreislaufs sind gut beschrieben (Alexander & Crutcher 1990) (s. Abb. 4). Die Projektion aus dem Kortex ist, wie gesagt, glutamaterg und überträgt somit eine schnelle Erregung. Ihr Ziel sind die Dendriten von Nervenzellen im Striatum, die zu 95% GABAerg sind. Diese hemmenden Projektionsneurone ziehen nach gängiger Sicht (zu jüngerer Kritik s. Parent & Hazrati 1995b) auf zwei Bahnen weiter: Die sogenannte direkte Bahn läuft über den internen Globus pallidus (GPi) oder die SNr und von dort, wieder GABAerg, zum Thalamus. Die indirekte Bahn läuft zum externen Globus pallidus (GPe), von dort GABAerg zum subthalamischen Nucleus, dann glutamaterg zum GPi bzw. SNr und von dort, wie gehabt, über GABA zum Thalamus. Während also die direkte Bahn über zwei Hemmungen die Neuronen im Thalamus letztlich enthemmt, vermittelt die indirekte Bahn, die über drei GABA-Projektionen läuft, dort Hemmung. Das Ergebnis dieses Antagonismus wird glutamaterg erregend zum Kortex weitergegeben, so daß dessen Anregungszustand über das Geschehen im Striatum sehr fein geregelt werden kann (Parent & Hazrati 1995a).

Die Schlüsselstelle bei dieser Feinabstimmung kommt allerdings der dopaminergen Afferenz zu. Sie verteilt sich gleichmäßig auf alle GABAergen Projektionsneurone des Striatums. Während aber die Neuronen des direkten Weges, die als Kotransmitter Substanz P verwenden, durch Dopamin erregt werden, werden die Neuronen des indirekten Weges, mit Kotransmitter Enkephalin, durch Dopamin gehemmt (Alexander & Crutcher 1990). Eine Zunahme in der Dopaminausschüttung führt also in jedem Fall dazu, daß die Neurone im Thalamus enthemmt werden und den Kortex stärker als gewöhnlich anregen (DeLong 1990).

1.4.2 Interne Anatomie des Striatums

1.4.2.1 Caudatus-Putamen

1.4.2.1.1 Somatotopische Organisation

Wie man aus dem Konzept der geschlossenen Kreisläufe bereits entnehmen kann, ist das Striatum, ähnlich wie die primären motorischen und sensorischen Areale des Kortex, topisch aufgebaut. Die Projektionen aus dem Kortex laufen dort in geordneter Weise ein, und zwar:

- von rostral nach caudal in unmittelbarer Abbildung,
- von medial nach lateral im Uhrzeigersinn, also umso weiter nach rechts rotiert, je weiter lateral der Ursprungsort (Groenewegen et al. 1990).

Dabei projizieren sensomotorische Bereiche bei Nagetieren vor allem ins dorsolaterale Striatum, visuelle Bereiche ins dorsomediale und auditive Bereiche ins mediale Striatum (McGeorge & Faull 1989). Genaueren Aufschluß geben die Arbeiten von Brown (1992, Brown & Sharp 1995, Brown et al. 1998) und von Cho und West (1997). Sie berichten im dorso-lateralen Striatum übereinstimmend von einer Fuß oben-Kopf unten- Topographie im rostralen Bereich. Während die Repräsentationen der Glieder nicht weit caudal reichen, findet man solche

des Kopfbereichs, besonders der Vibrissen, noch im hintersten Teil des Striatums (Cho & West 1997). Im somatotopisch organisierten rostralen Teil liegen Neuronen, die dasselbe Körperteil repräsentieren, meist in Gruppen beieinander, die voneinander scharf abgegrenzt sind (Cho & West 1997). Da diese Zellcluster, aller Somatotopie zum Trotz, mosaikartig nebeneinander liegen, so daß man auch Repräsentationen der Hintergliedmaßen ventral von solchen der Vordergliedmaßen findet, wird angenommen, dass sie eine „kombinatorische Karte“ (Brown 1992) bilden, welche die Koordinierung zwischen Körperteilen ermöglicht.

Ein weiteres Muster neben der Ausrichtung von dorsal nach ventral gibt es in Form von Schichten, die parallel zur Grenze des assoziativen Bereichs des Striatums verlaufen (Brown et al. 1998).

1.4.2.1.2 Striosome und Matrix

Das zytoarchitektonisch scheinbar homogene dorsale Striatum ist in Wahrheit ein komplexes histochemisches Mosaik. Eine Matrix, die durch hohe Immunreaktivität gegen Acetylcholinesterase und geringe Ausprägung von μ -Opiatrezeptoren gekennzeichnet ist, umgibt sogenannte Striosome, in denen es sich umgekehrt verhält (Abb. 5, Goldman-Rakic 1982). Diese Striosome kennzeichnet darüber hinaus, dass Enkephalin, Substanz P und Somatostatin darin bevorzugt zu finden sind (Graybiel 1990). Während der Ontogenese werden sie früh und zuerst von dopaminergen Fasern erreicht, daher nimmt man an, dass DA hier eine morphogenetische Wirkung hat (Graybiel et al. 1981, Voorn et al. 1988). Vor der Geburt ist AChE in diesen DA-Inseln AChE-reichen Flecken besonders stark vorhanden (Graybiel et al. 1981); erst in der frühen Hirnreifung kehrt sich dieses Verhältnis um (Graybiel 1984).

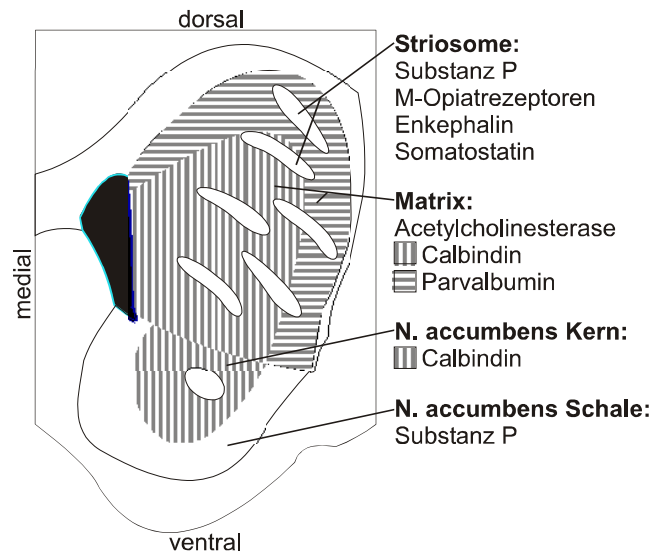


Abbildung 5: Histochemische Anatomie des Striatums

In den Striosome sind die Nervenzellen geringfügig kleiner und etwas dichter gepackt als in der Matrix (Goldman-Rakic 1982). Die beiden Abteilungen des Striatums unterscheiden sich auch in ihren Afferenzen und Efferenzen. Während die Amygdala (Ragsdale & Graybiel 1988) und der prälimbische Kortex vorwiegend in die Striosome projizieren, senden agranulärer und zingulärer Kortex Efferenzen bilateral und somatosensorischer und visueller Kortex ipsilateral in die Matrix (Donoghue & Herkenham 1986). Man hat daher die Matrix eher der somatosensorischen Verarbeitung zugeordnet, die Striosome hingegen der kognitiven und emotionalen (Graybiel 1990). Genauere Untersuchungen legen allerdings nahe, dass die Ursprungslaminae der Efferenzen das Zielgebiet mehr beeinflussen als das Ursprungsgebiet (Gerfen 1989):

Neurone aus Lamina VI und tiefer Lamina V projizieren vorwiegend in die Striosome, Neurone aus den Laminae II, III und der oberflächlichen Lamina V dagegen in die Matrix.

Dopaminerge Eingänge erhält die Matrix aus dem retrorubalen Nucleus (A8) und der dorsalen Schicht der SNC (A9); eine dünne Innervation entstammt auch der VTA (A10) (Jiménez-Castellanos & Graybiel 1987). Die Striosome werden dagegen von der ventralen Schicht der SNc versorgt (Gerfen et al. 1987).

Was die Efferenzen betrifft, so sendet die Matrix sie eher in das Pallidum und die SNr. Es bildet somit einen Teil des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislaufs. Die Striosome projizieren in die SNc und können so vielleicht die DA-Aktivität steuern, etwa in Verbindung mit der Motivation (Graybiel 1990).

1.4.2.1.3 Assoziativer und motorischer Bereich

Aufgrund ihrer kortikalen Afferenzen werden der ventromediale Bereich des dorsalen Striatums als assoziativ und der dorsolaterale Bereich als sensomotorisch bezeichnet (Ebrahimi et al. 1992; François et al. 1994). Eingänge aus der Amygdala (vor allem ihrem basolateralen Nucleus), der VTA (s.o.), den Raphekernen und dem PFC laufen überlappend fast ausschließlich im ventromedialen Bereich ein, während der dorsolaterale Bereich Projektionen aus dem motorischen Kortex empfängt (Kelley et al. 1982). Die beiden Regionen unterscheiden sich darüber hinaus auch histochemisch: Als kalziumbindendes Protein dient im ventromedialen Bereich Calbindin, das im dorsolateralen Bereich fast gar nicht zu finden ist (François et al. 1994). Dort wird diese Aufgabe hingegen von Parvalbumin erfüllt, das dafür im assoziativen Bereich fehlt (Hontanilla et al. 1998). Darüber hinaus ist Calbindin auch auf die Matrix des Striatums beschränkt (Gerfen et al. 1985). Parvalbumin ermöglicht es den Zellen, schneller zu feuern, indem es über die Kalziumbindung die Kaliumausschüttung drosselt; die Zellen, in denen es vertreten ist, haben folglich auch einen höheren Stoffwechselumsatz (Hontanilla et al. 1998). Calbindin hat diese Funktion nicht.

Weitere immunhistochemische Charakteristika unterscheiden die beiden Bereiche: Im neugeborenen Tier liegen die am stärksten gefärbten Dopamininseln dorsolateral, ebenso die am intensivsten Substanz P-positiven Striosome, wohingegen die dunkelste Enkephalinfärbung in ventralen Striosomen gefunden wird (Graybiel 1984).

1.4.2.2 Nucleus accumbens

Der zum ventralen Striatum gehörige Nucleus accumbens ist zytoarchitektonisch wie das dorsale Striatum organisiert: Die thalamischen und die kortikalen Afferenzen, die er aus dem PFC, dem Hippokampus und der Amygdala erhält, sind glutamaterg, dämpfend wirkt DA aus der VTA, die große Mehrheit der Interneurone sind GABAerg, hinzu kommen wenige cholinerge (Meredith et al. 1993). Dabei ist der NAc in sich ebenfalls funktional und anatomisch nicht einheitlich. Anhand etlicher histochemischer Merkmale unterscheidet man die ventral und medial liegende, unter anderem Substanz P-positiv gefärbte Schalenregion (engl. *shell*) von der dorsal liegenden, Calbindin-positiven Kernregion (engl. *core*), die gleichsam von der Schale gehalten wird (Abb.

5, Überblick bei Zahm & Brog 1992). Verknüpft ist die Schale durch Afferenzen mit dem ventralen Subikulum und dem Entorhinalen Kortex, dem hinteren Teil der basolateralen Amygdala und dem infralimbischen, ventralen insulären und pyriformen Kortex. Die gemeinsame Ontogenese von Amygdala und NAc aus dem Dienzephalon, vor allem aber die engen wechselseitigen Verbindungen zwischen Schale und Amygdala, mit der die Schale auch die starken Projektionen in autonome Hirnstammgebiete gemeinsam hat, haben angeregt, dass die Schale einer sogenannten „extended amygdala“ zugerechnet wird (Alheid & Heimer 1988). Dieses Konzept stützt sich auch auf die Funktion der Schale, die vor allem in motivationalen und emotionalen Aufgaben liegt. Sowohl konventionelle Verstärker als auch Drogen regen die Dopaminausschüttung in der Schale an, während jene im Kern fast unverändert bleibt (Di Chiara 1998). Dasselbe gilt für Stress (Kalivas & Duffy 1995). Latente Inhibition setzt die Integrität der Schale voraus (Weiner et al. 1996). Auch an der Kontrolle des Fressverhaltens ist die Schale über die erwähnten Hirnstammefferenzen maßgeblich beteiligt. Diese Aufgabe könnte allerdings Teil der allgemeineren Funktion sein, das Umschalten zwischen verschiedenen Verhaltensprogrammen zu bewerkstelligen. Insgesamt könnte die Schale eine Rolle in der Integration appetitiven und aversiven Verhaltens spielen (Kelley 1999).

Demgegenüber ist der Kern mehr in die motorische Steuerung eingebunden. Er erhält seine Afferenzen aus dem dorsalen Subikulum, dem vorderen Teil der basolateralen Amygdala, dem prälimbischen, vorderen zingulären und agranulären insulären Kortex. Zytoarchitektonische Homologien stellen ihn in die Nähe des CPu, dem er ja auch funktional ähnlich ist. Dank seiner Verbindungen dorthin und in die basolaterale Amygdala kommt ihm eine wichtige Stellung im appetitiven, operanten Lernen zu (Robbins et al. 1989). Läsionen des Kerns verhindern das Speichern, nicht aber das Abrufen, neuer operanter Gedächtnisinhalte. Die enge Beziehung des Kerns zur Motorik zeigt sich auch darin, dass gesteigerte DA-Ausschüttung hier zu erhöhter Bewegungsaktivität (Di Chiara 1998) führt.

Besonders zu erwähnen ist die starke glutamaterge Afferenz aus dem Hippokampus in den NAc. Sie beeinflusst den Stoffwechsel im NAc maßgeblich und ist vermutlich dafür verantwortlich, dass der NAc eine ausgeprägte Rolle in räumlichen Lernvorgängen spielt (Setlow 1997). Darüber hinaus kann der Hippokampus auch über Efferenzen auf PFC-Neurone, die in den NAc projizieren, dort Einfluss ausüben (Jay et al. 1995).

Durch seine Efferenzen bindet sich auch der NAc in einen Kreislauf ein, wie er für den CPu beschrieben wurde. Man spricht auch von einem „limbischen Kreislauf“ (Alexander & Crutcher 1990). GABAerge Projektionsneurone des Kerns, die (teils konvergierende) Afferenzen aus dem medialen und dem lateralen PFC erhalten, terminieren ihrerseits teils in der SNr, teils im ventralen Pallidum (Montaron et al. 1996). Während das ventrale Pallidum zwar in die SNr und den medialen Nucleus subthalamicus, nicht aber in thalamische „Ausgangsstationen“ projiziert und damit in internen Basalganglienkreisläufen gefangen bleibt (Maurice et al. 1997), erreichen die Efferenzen in die SNr im nächsten Glied den mediodorsalen und den ventromedialen Thalamuskern und auf diesem Weg den PFC (ebd.).

1.4.2.3 Nucleus tegmenti pedunculopontinis (Ntpp)

Im Hirnstamm zwischen Substantia nigra (SN) und Kleinhirnstielen liegt im Pons der Ntpp, der mit den Basalganglien eng verknüpft ist. Ähnlich wie die SN, mit der er möglicherweise homolog ist (Winn et al. 1997), wird er unterteilt in eine pars compacta und eine pars dissipata (Pahapill & Lozano 2000). Die meisten Neurone des Ntpp sind cholinerg (90% in der pars compacta), doch gibt zwischen diesen auch nicht-cholinerge Neurone, die überwiegend glutamaterg, zu geringen Teilen aber auch dopaminerg, noradrenerg und manchmal GABAerge Interneurone sind (Pahapill & Lozano 2000).

Der Ntpp erhält Eingänge aus dem ventrolateralen CPu und seinen Ausgangsstationen, dem Globus pallidus und der SNr, sowie aus dem Nucleus subthalamicus (Winn et al. 1997, Pahapill & Lozano 2000, Nakano 2000), ferner aus der Schale des NAc und seiner Ausgangsstation, dem ventralen Pallidum, sowie aus der Amygdala, dem lateralen Hypothalamus, den Raphekernen und den Locus coeruleus (Winn et al. 1997, Nakano 2000). Er projiziert seinerseits zum einen abwärts in den Hirnstamm und das Rückenmark, zum anderen aufsteigend in die SNc, den CPu, den Globus pallidus, den Nucleus subthalamicus, alle Thalamuskern und den lateralen Hypothalamus (op. cit.). Er ist damit fest verbunden sowohl mit eindeutig der Motorik zugeordneten Strukturen als auch mit solchen, die an emotionalen und motivationalen Aufgaben beteiligt sind. Mehrere Autoren vertreten daher die Ansicht, dass dem Ntpp die Bezeichnung „Limbisch-motorische Schnittstelle“ (*limbic-motor interface*), die klassisch dem NAc zukommt (Mogenson et al. 1980), mit mindestens ebensogroßer Berechtigung verliehen werden könne (Winn et al. 1997, Nakano 2000).

Funktional ist der Ntpp in mehrere Zusammenhänge eingebunden. Als Teil des mesenzephalen Motorsystems vermag er, vermutlich angeregt durch den NAc, die Gangart bei der Fortbewegung zu steuern (op. cit.). Er ist daher auch bei der Parkinsonerkrankung betroffen (Winn et al. 1997, Pahapill & Lozano 2000). Eine andere wichtige Rolle hat der Ntpp in der Regelung des Traumschlafes (Winn et al. 1997). Als Teil des retikulären *arousal*-Systems kommt ihm eine maßgebliche Rolle bei der Schizophrenie zu; erhöhte Zellzahlen im Ntpp von Schizophrenen lassen vermuten, dass ein entwicklungsbedingter Zelluntergang bei diesen Patienten nicht im ausreichenden Maße stattgefunden hat (García-Rill et al. 1995). Der Ntpp muss folglich bei der Diskussion psychomotorischer Störungen mit berücksichtigt werden.

1.5 Ziele und Aufbau der Arbeit

In dieser Arbeit werden die neuronalen Grundlagen psychomotorischer Störungen in den Blick genommen, indem die Auswirkungen von Isolationsaufzucht und eines pharmakologischen Schocks auf die Funktionsanatomie des kortikostriatalen Systems bei der Mongolischen Rennmaus untersucht werden. Als Mittel dienen dazu Tracerstudien und immunhistochemische Untersuchungen. Drei Fragestellungen werden verfolgt:

1) Wie verschiebt sich unter Interventionen durch Pharmakologie und Umwelt das systemische Gefüge der Transmitterinteraktion im Caudatus-Putamen? Wie beeinflussen sich die drei

wichtigen Afferenzen aus der Substantia nigra, der Raphe und dem Kortex gegenseitig? Wie lassen sich die Veränderungen in Beziehung setzen zu Geschehnissen in anderen Bereichen des Gehirns?

2) Wie entstehen unter reizarmen Aufzuchtbedingungen Stereotypien? Welches neuronale Korrelat liegt ihrer Ausführung im erwachsenen Tier zugrunde?

3) In wieweit bereichern die Ergebnisse das Aufzucht- und das Methamphetaminmodell als Modelle psychomotorischer Störungen? Imitieren die Veränderungen neuronale Merkmale menschlicher Schizophrener?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden im Einzelnen folgende Studien durchgeführt:

1. Tracerstudien mit Biocytin

An Mongolischen Rennmäusen aus Käfig- und aus Gehegeaufzucht, von denen jeweils einige am Tag 14 eine einmalige Dosis Methamphetamin erhalten hatten, wurden die Terminationmuster der kortikostriatalen Efferenzen verglichen. Die leitende Frage war dabei: Spiegelt sich die verminderte Funktionstüchtigkeit des PFC bei Käfigtieren und/oder bei methamphetaminbehandelten Tieren in der Struktur seiner Efferenzen wider?

2. Immunhistochemische Darstellung des Dopamintransporters

Die Expression des Dopamintransporters, die ein verlässliches Maß für die Dopaminfaserdichte ist, wurde im CPU bei Rennmäusen aus Käfig- und Gehegeaufzucht verglichen. Anlass dieser Untersuchung war die Hypothese, dass Käfigaufzucht die Reifung auch dieser Dopaminbahn beeinflusst und (u.a.) auf diesem Wege zu stereotypem Verhalten führt.

3. Immunhistochemische Darstellung von Serotonin

Die Dichte von Serotoninfasern wurde im CPU von Mongolischen Rennmäusen aus Käfig- und Gehegeaufzucht verglichen, von denen wiederum jeweils einige am Tag 14 eine einmalige Dosis Methamphetamin erhalten hatten. Die Frage war, wie die Serotonininnervation sich in Beziehung zum Dopaminfasersystem ausbildet, und welche Zusammenhänge mit psychomotorischen Störungen möglicherweise vorliegen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden sowohl jeweils für sich als auch im Zusammenhang diskutiert. Sie werden eingebunden in die Betrachtung psychomotorischer Störungen, die durch umweltbedingte oder pharmakologische Störungen der Hirnreifung bewirkt werden können.

2 Material und Methode

2.1 Die Versuchstiere

2.1.1 Systematik

Mongolische Rennmäuse (*Meriones unguiculatus*) sind Nagetiere (Rodentia) aus der Unterordnung Myomorpha (Hamsterartige), der Familie Cricetidae und der Unterfamilie Gerbillinae. Zwölf Gattungen gehören zu dieser Unterfamilie, deren Angehörige allesamt als Rennmäuse oder Gerbils bezeichnet werden. Die Gattung *Meriones* besteht wiederum aus dreizehn Arten, darunter *Meriones unguiculatus*, die Mongolische Rennmaus (engl. *Mongolian gerbil*) (Thiessen & Yahr 1977). Da unsere Abteilung nur mit dieser einen Art arbeitet, wird sie im Weiteren knapp als Rennmaus oder *Meriones* bezeichnet.

2.1.2 Ökologie und Verhalten

Rennmäuse sind der östlichen Mongolei, in Nordostchina und in der westlichen Mandschurei heimisch. Das Klima dort ist arid mit saisonalen Regenfällen und großen Temperaturunterschieden. In der Wildnis leben Rennmäuse als Familiengruppen in ausgefeilten Tunnelnetzen, die bis zu einem Meter tief reichen können. Mehrere Eingänge und Ausgänge führen darin zu verschiedenen Höhlen, die zum Schlafen oder Horten von Futter dienen. In der Gruppe leben die Eltern mit den beiden Würfen zusammen, die sie üblicherweise im Jahr haben. Anscheinend erhalten die Eltern eine monogame Paarbindung (Thiessen & Yahr 1977; Ågren et al. 1989a).

Am Boden beanspruchen die Tiere ausgedehnte Territorien, die sie gegen Eindringlinge heftig verteidigen (Ågren et al. 1989b). Innerhalb der Territorien wird jeder sich bietende Gegenstand mit einer Bauchdrüse markiert, auch die eigenen Jungtiere. Die Tiere einer Familie sind untereinander sehr verträglich. Aktives Sozialverhalten üben sie allerdings (in Gefangenschaftsbeobachtungen) recht selten aus, seltener auch als Ratten (Rosenzweig & Bennett 1969). Sie sind überwiegend nachtaktiv.

Rennmäuse fressen Grünfutter, wenn sie es bekommen können, und ansonsten Samen, die sie - wie andere Hamsterartige auch - für den Winter horten. Letzteres tun fast ausschließlich die Weibchen. Da Männchen nach einer Kastration vermehrt horten, wird vermutet, dass dieses Verhalten durch Geschlechtshormone angeregt wird (Thiessen & Yahr 1977).

Natürliche Feinde der Rennmäuse sind verschiedene Wieselarten, Füchse, Bussarde und Uhus. Rennmäuse haben daher eine starke Neigung, den Schutz ihrer Höhlen zu suchen (Ågren et al. 1989a,b, Wiedenmayer 1997).

Als Haustiere gehalten werden Mongolische Rennmäuse im Westen seit den fünfziger Jahren. Da alle heute in Gefangenschaft lebenden Rennmäuse von einer Stammpopulation abstammen, die nur aus neun Tieren bestand, ist ihre genetische Varianz geringer als in der Wildpopulation. Es gibt aber keinen Hinweis darauf, dass die Tiere physiologisch oder im Verhalten unnormal wären (Thiessen & Yahr 1977). Als Versuchstiere bieten sie im Gegenteil

einige Vorzüge: Sie sind sehr leicht zu halten, und da sie erst seit so kurzem domestiziert sind, erhalten sie mehr Merkmale der Wildform als Mäuse und Ratten, die seit einem Jahrhundert intensiver Zucht unterworfen sind (Rosenzweig & Bennett 1969).

Als Versuchstiere werden Rennmäuse meist in Makrolonkäfigen mit einer Grundfläche von 825 cm² gehalten. Sie bevorzugen gedämpftes Licht und die Möglichkeit, sich in Höhlen oder Röhren zu verkriechen. Einzeln in Käfigen ohne Ausstattung gehalten, entwickeln sie rasch etwa zum vierundzwanzigsten Lebenstag Stereotypien, besonders stereotypes Graben: Das Tier steht auf den Hinterläufen in einer Ecke des Käfigs und scharrt mit den Vorderläufen sehr schnell an der Wand. Die Käfiggröße hat auf diese Verhaltensstörung keinen Einfluß (Wiedenmayer 1996), während die Anreicherung des Käfigs mit Höhlen und Gängen ihre Entstehung verhindert (Wiedenmayer 1997).

2.1.3 Tierhaltung und Versuchstiergruppen

Die Rennmäuse, an denen die vorliegenden Untersuchungen durchgeführt wurden, wuchsen in einer von zwei Haltungsweisen auf (Abb. 2.1):

Käfigtiere werden Tiere genannt, die in Makrolonkäfigen der Größe 2 zur Welt kamen und nach der Entwöhnung einzeln in Standard-Makrolonkäfige vom Typ 3 (825 cm² Bodenfläche) gesetzt wurden.

Gehegetiere wurden bereits in einem Gehege geboren und blieben auch über die Entwöhnung hinaus mit ihren Geschwistern in Gehegen von 1x1 m², die mit Verstecken und Ästen ausgestattet waren.

In beiden Aufzuchtbedingungen war der Boden mit Kleintierstreu bedeckt. Wasser und Futter standen *ad libitum* zur Verfügung.

Am 14. Lebenstag wurde einigen Tieren aus jeder Haltungsbedingung eine Dosis Methamphetamin (MA) von 50mg/kg Körpergewicht i.p. verabreicht. Diese Tiere werden als Käfig-MA-Tiere bzw. Gehege-MA-Tiere bezeichnet.

Die Untersuchungen wurden jeweils an folgenden Tiergruppen mit der angegebenen Anzahl von Tieren durchgeführt:



Abb. 2.: Ansicht eines Makrolonkäfigs Typ 3 (a) für Isolationsaufzucht und eines Geheges (b, c) für Gruppenaufzucht in angereicherter Umwelt

	Gehege	Gehege-MA	Käfig	Käfig-MA
1. Biocytin-Tracing	10	9	20(11)	14(7)
2. DAT-Immunhistochemie	11		11	
3. 5-HT-Immunhistochemie	8	6	8	8

Für die Biocytinstudie ist in Klammern die Zahl der Tiere angegeben, die in die statistische Auswertung eingegangen sind.

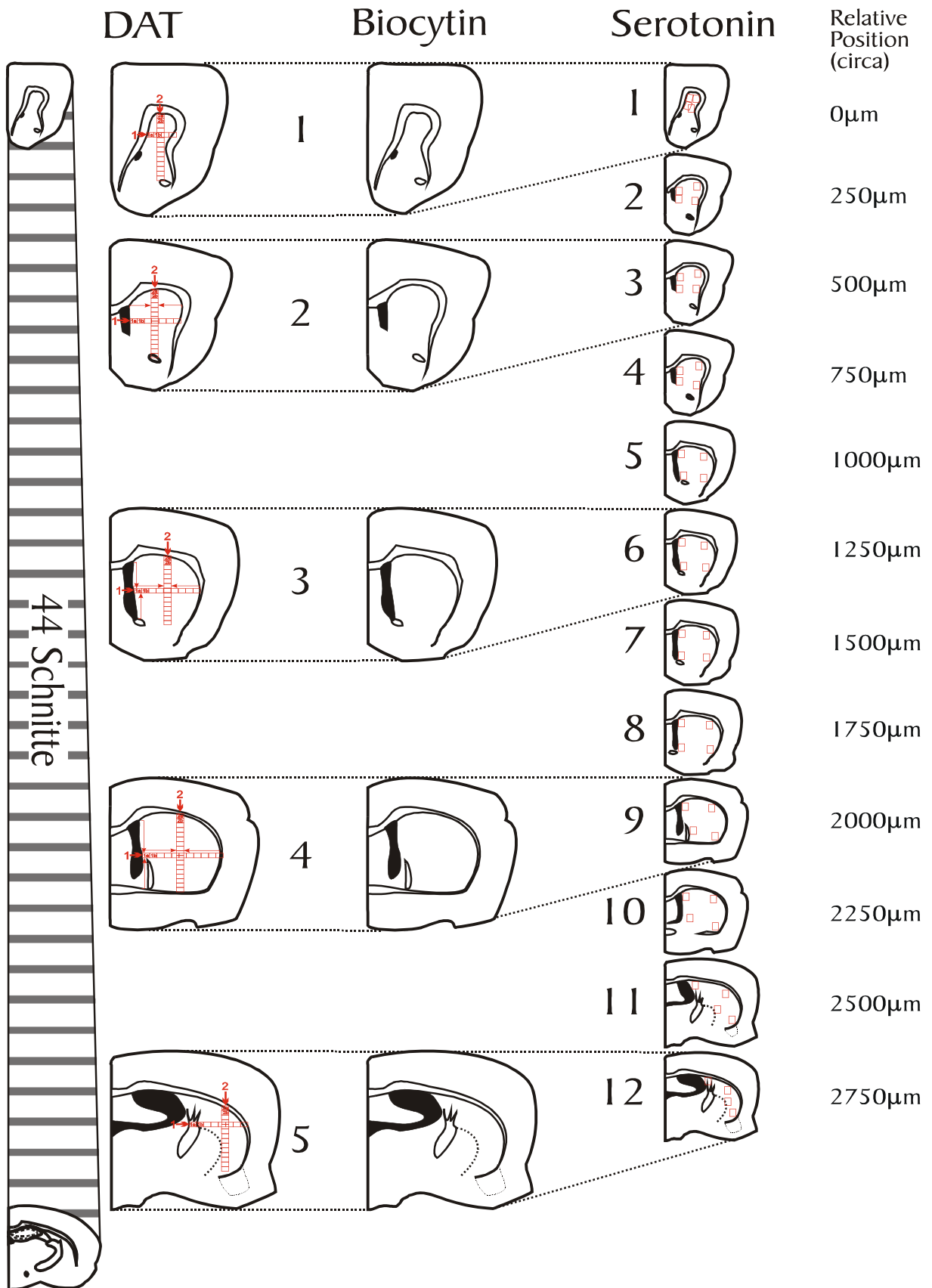


Abb. 2.: Darstellung der Schnitte, die in jeder Studie ausgewertet wurden, mit ihrer ungefähren relativen Lage und den Messfeldern (rot), die in ihnen gewählt wurden.

2.2 Anterogrades Tracing mit Biocytin

2.2.1 Zur Methode

Biocytin ist ein Konjugat aus Biotin und Lysin, das als Koenzym in eukaryotischen Zellen Karboxylierungsreaktionen unterstützt. Wie Biotin bindet es sich mit hoher Affinität an Avidin. In Nervengewebe injiziert, wird es schnell und weit anterograd transportiert. Retrograder Transport über kurze Strecken geschieht nur bei sehr großen Injektionen (King et al. 1989). Die Größe der Injektion hängt von der Zielstelle ab: In lockerer Zytoarchitektur, wie etwa im Kortex, breitet das Biocytin sich weiter aus als in dichtgepackten Regionen (z.B. Striatum) (Smith 1992). Da Gliazellen Biocytin nicht aufnehmen, ist es als anterograde Tracer hervorragend geeignet (King et al. 1989). Vorsicht ist allerdings geboten, da es auch axonal aufgenommen wird und somit Fasern anfärbt, die das Injektionsgebiet nur kreuzen (Chevalier et al. 1992).

Die mit Biocytin markierten Fasern gleichen jenen, die man auch mit anderen Tracern (z.B. PHA-L, HRP) darstellt (Lapper & Bolam 1991). Gegenüber diesen hat es allerdings einige Vorteile: Es braucht nicht iontophoretisch appliziert zu werden, sondern kann durch Druck injiziert werden (King et al. 1989). Dabei wird es viel schneller aufgenommen und transportiert; statt 7-12 Tagen Überlebenszeit bei PHA-L reicht ein Tag (Smith 1992). Schließlich braucht Biocytin nicht immunhistochemisch dargestellt zu werden, sondern ist rasch und leicht mit Avidin-gebundenen Chromogenen anzufärben.

2.2.2 Versuchstiergruppen

Untersucht wurden Tiere aus vier Gruppen: Käfigtiere, Käfig-MA-Tiere, Gehegetiere, Gehege-MA-Tiere. Da Vorversuche Hinweise darauf gegeben hatten, dass Unterschiede vor allem zwischen den Käfig-MA-Tieren und ihren unbehandelten Kontrollen deutlich werden würden, konzentrierten sich die weiteren Untersuchungen auf diese beiden Gruppen, während die beiden Gehegegruppen mit geringen Stichprobenzahlen eher illustrierenden Rang erhielten.

Injektionen wurden in den Präfrontalen Kortex (PFC) in die mediale Kante der rechten Hemisphäre im Bereich des FR2-Kortex gezielt (Abb. 2.3-2.6, grau unterlegte Injektionen). Sowohl flache (Lamina III) als auch tiefe (Lamina V) Injektionen wurden gesetzt. Zusätzlich erfolgten Injektionen in rostral oder kaudal gelegene Gebiete, letztere außerhalb des dopaminergen Innervationsgebietes gelegen, um regionale Unterschiede im Projektionsmuster beurteilen zu können. Alle Versuchstiere wurden am 90sten Lebenstag getötet.

2.2.3 Histochemische Aufarbeitung der Gehirne

Durch eine Bohrung im Schädel wurden dem narkotisierten Tier 30 μ l Biocytin in den medialen PFC injiziert. Das Loch wurde mit Histoacryl (Braun, Melsungen) verschlossen. 24 Stunden später wurde das Tier mit Chloralhydrat eingeschlafert und nach standardisierter Methode mit

Während die Injektionspositionen in der mediolateralen und der rostrokaudalen Dimension leicht zu bestimmen sind, ist ihre Tiefe schwerer zu beschreiben, da nie auszuschließen ist, dass Biocytin durch Geweberisse und Diffusion tiefer eingedrungen ist, als es im mikroskopischen Bild erscheint. Da demnach die Beschreibung der Injektion allein einige Unsicherheit hinterlässt, wurde auch die kontralaterale Projektion untersucht, da dort nach einem Hinweis von Gerfen (1989) die stärkste Termination in der Lamina zu finden ist, in die ipsilateral injiziert wurde. Auf der Grundlage dieser beiden Hinweise war die Injektionstiefe in allen Fällen genau festzulegen.

Der Vergleich konzentriert sich auf diejenigen Fälle, in denen flache Injektionen (bis Lamina III) in den FR2-Kortex kurz vor dem rostralen Pol des Corpus callosum (CC) gesetzt wurden. Das trifft auf elf Käfigtiere und sieben Käfig-MA-Tiere zu. Tiefe Injektionen (bis Lamina V) aus demselben Bereich und flache Injektionen aus etwas weiter kaudal liegenden Kortextbereichen (rostraler Pol des Nucleus accumbens) liegen als Vergleich ebenfalls vor. Vergleichbare Injektionen wurden auch bei einigen Gehege- und Gehege-MA-Tieren gesetzt. Sie werden illustrierend herangezogen.

2.2.5 Auswertung

Eine quantitative Auswertung zur Gewinnung metrischer Daten ist beim Tracing mit Biocytin nicht möglich, da die Dichte und Stärke der Färbung abhängig sind von zahlreichen Unwägbarkeiten, als da sind: Injektionsstelle, Injektionstiefe, Aufnahme des Biocytins, Transportgeschwindigkeit. Daher wurden zwei andere Methoden der Auswertung gewählt:

Erstens wurden fünf leicht zu identifizierende Schnitte nach dem Bild gezeichnet, das sich im Dunkelfeld bot. Die Schnittpositionen waren nach folgenden Kriterien definiert (s. Abb. 2.2):

Schnitt	Beschreibung
1	Corpus Callosum (CC) öffnet sich
2	CC ist gerade nach kontralateral durchgebrochen
3	Commissura anterior (CA) liegt dem Ventrikel unmittelbar an
4	CA bricht nach kontralateral durch
5	Amygdala in größter Ausdehnung

Die Zeichnungen in dieser Arbeit entstanden mit CorelDRAW 8.0. Die Injektionsstelle erscheint als schwarzer Einstich, umgeben von dem Diffusionsgebiet des Biocytins in dunkelgrau. Schwarze Linien stehen für Faserverläufe, graue Flächen für Terminationsfelder. Vier Innervationsdichten wurden darin unterschieden: weiß - keinerlei Innervation, hellgrau - äußerst schwache, mittelgrau - durchschnittliche und dunkelgrau - äußerst dichte Innervation.

Zweitens wurden im Vergleich der beiden Versuchstiergruppen, die im Zentrum dieser Untersuchung standen, nämlich Käfigtieren und Käfig-MA-Tieren, die Innervationsdichten im

Caudatus-Putamen an den genannten fünf Schnittpositionen jeweils in eine Rangfolge gebracht, wobei die Gruppenzugehörigkeit der Fälle während der Auswertung selbstverständlich verborgen war. Es entstanden so fünf Rangfolgen, die mit nichtparametrischen statistischen Verfahren auf Signifikanz überprüft werden konnten.

2.3 Darstellung von Dopaminfasern über den DAT

2.3.1 Zur Methode

Der Dopamintransporter (DAT) befördert extrazelluläres Dopamin in das Innere dopaminerger Zellen. In den Neuronen der nigrostriatalen Leitungsbahn ist er mit Tyrosin-Hydroxylase (TH) und dem D₂-Rezeptor kolokalisiert. Er findet sich in der Membran der Axonen und der somafernen Dendriten, dabei jedoch nie in der aktiven Zone axonaler Synapsen. Es wird daher vermutet, dass er in der Substantia nigra pars compacta (SNc) wie in im Striatum dazu dient, den extrazellulären Dopaminspiegel zu regeln (Hersch et al. 1997).

Synthetisiert wird DAT im rauhen endoplasmatischen Retikulum (ER). Von dort gelangt es über den Golgiapparat zum dendritischen und axonalen weichen ER und schließlich an die Zellmembran, abgebaut wird er durch doppelte Endocytose (ebd.).

Zahlreiche Pharmaka wirken am DAT. Kokain blockiert die Wiederaufnahme von Dopamin und erhöht so dessen extrazelluläre Konzentration (Kuhar et al. 1991). Auch Methamphetamin hemmt u.a. den Rücktransport durch den DAT und übt seine neurotoxische Wirkung durch diesen aus (Fumagalli et al. 1998). Da eine Reihe anderer DAT-Liganden nicht verstärkend wirken, nimmt man an, dass es am DAT zwei Bindungsstellen gibt (Katz et al. 1997).

Die unmittelbare immunhistochemische Darstellung von Dopamin ist schwierig, weil es unter Stress, etwa beim Einschlafen des Versuchstieres, schnell und vollständig ausgeschüttet wird. Gerne wird stattdessen die TH angefärbt, die in der Synapse Tyrosin zu L-DOPA umbaut, welches dann durch eine Decarboxylase zu Dopamin und CO₂ umgesetzt wird (Kandel et al. 1996). Allerdings wird Noradrenalin aus Dopamin gebildet, so dass es bis zu diesem Glied nur eine Synthesekette gibt. Der immunhistochemische Nachweis von TH färbt also auch noradrenerge Fasern an.

Den DAT nachzuweisen, hat die Vorteile, dass das Enzym 1) ausschließlich auf dopaminergen Zellen zu finden und 2) unabhängig vom aktuellen Dopamingehalt der Zelle stets gleichmäßig vorhanden ist. Es ist damit möglich, dopaminerge Fasern unfehlbar darzustellen.

2.3.2 Versuchstiergruppen

Verglichen wurden Gehegetiere mit Käfigtieren am Tag 90. Die Käfigtiere wurden im Rahmen eines Projektes, das von der Deutschen Parkinson-Vereinigung gefördert wurde, aufgearbeitet und für die Fragestellung dieses Projektes untersucht, für die vorliegende Arbeit aber auf neue Weise ausgewertet.

2.3.3 Immunhistochemische Aufarbeitung der Gehirne

Drei Stunden vor der Perfusion erhielten die Versuchstiere eine Injektion von 1mg/kg Haloperidol, um Verfälschungen der Darstellung durch den akuten Stress der Prozedur zu vermeiden. Die Tiere wurden mit 250ml Chloralhydrat eingeschlafert und, sobald die Atmung sich normalisiert hatte, mit einem Vorspülpuffer aus 0,2mol Cacodylatpuffer und der Fixierlösung aus 5% Glutardialdehyd in 0,2mol Cacodylatpuffer perfundiert. Gleich anschließend wurden Frontalschnitte von 50 μ m Dicke am Vibratom angefertigt und in 0,05M TBS (pH7,5) aufgefangen. Die Schnitte wurden bei Raumtemperatur mit 10% Ziegenserum (*normal goat serum*, NGS) vorgeblockt und über Nacht im Kühlschrank (ca. 11 $^{\circ}$ C) in polyclonalem DAT-Antikörper aus Kaninchen (Chemicon) in einer Verdünnung von 1:2000 inkubiert. Nach Umsetzen und Waschen in 0,1M TBS (pH7,6) wirkten biotinielter zweiter Antikörper gegen Kaninchen aus der Ziege sowie ExtrAvidin-Peroxydase in Verdünnungen von 1:20 je eine halbe Stunde ein. Gefärbt wurde mit 0,05% DAB in TBS. Die Schnitte wurden in exakter rostrokaudaler Reihenfolge auf beschichtete Objektträger aufgezogen, über Nacht im Trockenschrank getrocknet und mit Depex eingedeckelt (Methode nach Sesack et al. 1998).

2.3.4 Auswertung

Die quantitative Auswertung der Färbung geschah mithilfe des Bildverarbeitungsprogrammes KS300, Version 3.0 von Zeiss (Jenoptik, Jena). Zwei Sets von Mikroskop und Farbvideokamera standen dafür zur Verfügung. Sie wurden für jeweils leicht unterschiedliche Auswertungen verwendet (s. Abb. 2.2, 2.7). In beiden wurde als Maß der Innervationsdichte eine Bestimmung des mittleren Grauwerts der Gewebefläche durchgeführt (densitometrische Messung). In zahlreichen Vorversuchen wurde festgestellt, dass dieser gut mit dem subjektiven Eindruck von der Faserdichte übereinstimmt.

Im ersten Fall wurden alle Schnitte in ihrer rostrokaudalen Reihenfolge als ganze durch ein Binokular (Zeiss Stemi SV11 Apo) mit einer Digitalkamera (AVT Horn MC1009/S) bei einfacher Vergrößerung und einer Auflösung von 768x540 Pixeln photographiert. Die Aufnahmehelligkeit wurde zu Anfang jeder Serie so eingestellt, dass die Hintergrundfärbung im PFC einen festgelegten Grauwert hatte, und für jeden Schnitt erneut im Kortex abgeglichen. Im Caudatus-Putamen (CPu) wurden helle Be-

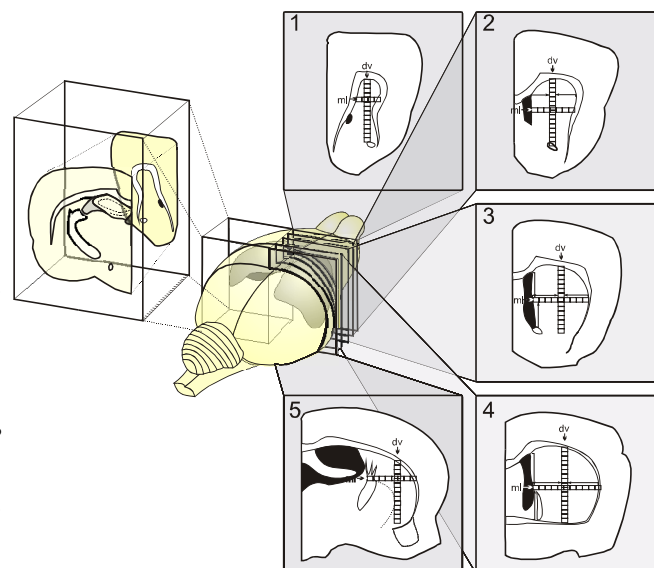


Abb. 2.7: Auswertungsbereiche in der DAT-Studie. Rechts die Lage der Profile an den fünf ausgewählten Positionen, links (spiegelverkehrt dargestellt, denn auch hier wurde die rechte Hemisphäre ausgewertet) die rostrokaudale Abfolge der Schnitte für die großflächige Grauwertbestimmung.

reiche (Blutgefäße und Faserbündel) aus der Auswertung ausgeschlossen. Der Grauwert des übrigen Gewebes wurde einerseits insgesamt gemessen, andererseits wurde der ventromediale Bereich des CPU mit der Maus umfahren und ebenso wie der dorsolaterale Bereich gesondert gemessen.

Im zweiten Fall wurden für eine detailliertere Auswertung dieselben fünf Schnitt ausgewählt, die auch bei der Biocytinstudie gezeichnet wurden. In ihnen wurden unter dem Polyvar (Reichert-Jung) bei einer Vergrößerung von 40x1,25 mit Ölimmersion aufeinanderfolgende Bilder mit einer Kamera der Marke Jenoptik, Typ ProgRes3008mF mit einer Auflösung von 2048x1450 Pixeln aufgenommen. Auch hier lief die Bildverarbeitung fast vollständig automatisiert ab, um menschliches, subjektives Eingreifen zu vermeiden. Einzig die Aufnahmehelligkeit wurde von Hand so eingestellt, dass die Hintergrundfärbung im Kortex soeben nicht mehr zu erkennen war. So wurde eine unterschiedlich starke Gesamtfärbung der Schnitte ausgeglichen. Alle Bilder in einem Schnitt wurden dann mit minimalem Kontrast und der voreingestellten Helligkeit aufgenommen. Durch eine Grauwertschwelle wurden nahezu weiße Bereiche als Faserbündel oder Blutgefäße erkannt und aus der Flächenmessung herausgenommen. Der mittlere Grauwert der verbleibenden Fläche wurde ermittelt.

In dieser zweiten Methode wurden die Bilder entlang zweier Profile gewählt. Das mediolaterale Profil lief entlang der horizontalen, das dorsoventrale Profil entlang der vertikalen Mittellinie des Striatums.

2.4 Immunhistochemische Darstellung von Serotonin

2.4.1 Zur Methode

Serotonin ist einer der am weitesten verbreiteten und phylogenetisch ältesten Transmitter (Weiger 1997). Wie viele andere Transmitter auch ist von sehr einfacher chemischer Struktur, die keine Varianz unter den verschiedenen Tiergruppen zulässt; es ist daher nicht unmittelbar immunhistochemisch darzustellen. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, konjugiert man Serotonin mit Formaldehyd und zieht Antikörper gegen diesen Komplex. Um Serotonin im Gehirn darzustellen, ist daher eine Perfusion mit Paraformaldehyd notwendig.

2.4.2 Versuchstiergruppen

Es wurden Käfigtiere, Käfig-MA-Tiere, Gehegetiere und Gehege-MA-Tiere am Tag 110 verglichen. Da sehr viele Gehege-MA-Fälle während der Perfusion oder der Aufarbeitung misslangen und sich als nicht auswertbar herausstellten, wurde beschlossen, in dieser Gruppe eine Stichprobengröße von sechs Tieren hinzunehmen.

2.4.3 Immunhistochemische Aufarbeitung der Gehirne

Die Tiere wurden mit 200-250ml Chloralhydrat eingeschlüfert und, sobald die Atmung sich normalisiert hatte, mit Phosphatpuffer bei pH 7,2 vorgespült und mit phosphatgepufferter 4% Paraformaldehydlösung perfundiert. Nachdem das Gehirn zwei bis höchstens 20 Stunden bei 4°C nachfixiert worden war, wurde am Frigocut 20µm dick geschnitten und jeder dritte Schnitt in eisgekühlter, phosphatgepufferter physiologische Kochsalzlösung aufgefangen. Um frei Peroxydasen zu zerstören, wurde die Schnitte für zehn Minuten bei 4°C mit 1% H₂O₂ inkubiert, dreimal gespült und für eine halbe Stunde mit 10% NGS und 0,3% Triton-X vorgeblockt. Sie wurden dann über Nacht mit Antikörper aus dem Kaninchen gegen Serotonin (Incstar) in einer Verdünnung von 1:20.000 bei 4°C inkubiert. Nach Umsetzen und Waschen in 0,1M TBS (pH7,6) wirkten biotinierter zweiter Antikörper gegen Kaninchen aus der Ziege sowie ExtrAvidin-Peroxydase in Verdünnungen von 1:20 je eine halbe Stunde ein. Gefärbt wurde mit 0,05% DAB in TBS. Die Schnitte wurden auf beschichtete Objektträger aufgezogen, über Nacht im Trockenschrank getrocknet und mit Depex eingedeckelt.

2.4.4 Auswertung

Zur quantitativen Auswertung wurde auch hier das Programm Zeiss KS300 in Kombination mit einer hochauflösenden Farbvideokamera (Jenoptik ProgRes 3008mF) und dem dem Hochleistungsmikroskop Polyvar (Reichert-Jung) benutzt. Gemessen wurde die Innervationsdichte in zwölf Schnitten, die so ausgewählt wurden, dass sie einerseits in annähernd gleichem Abstand voneinander lagen (etwa 250µm), andererseits die fünf Schnitte enthielten, die in der Biocytinstudie gezeichnet wurden. Die Schnitte wurden wie folgt identifiziert (s. Abb. 2.2):

Schnitt	Beschreibung
1	Corpus Callosum (CC) öffnet sich (= Biocytin-Schnitt 1)
2	CC erreicht beinahe die mediale Kante
3	CC ist gerade nach kontralateral durchgebrochen (= Biocytin-Schnitt 2)
4	Commissura anterior (CA) auf 1/3 des Abstands Ventrikel-CC
5	CA hat 1/4 ihrer Breite Abstand vom Ventrikel
6	CA liegt dem Ventrikel unmittelbar an (= Biocytin-Schnitt 3)
7	CA liegt ventrolateral des Ventrikels
8	CA liegt ventromedial des Ventrikels
9	CA bricht nach kontralateral durch (= Biocytin-Schnitt 4)
10	Ventrikel ist ventral fast offen, CA noch zu sehen
11	Pallidum beginnt; Septum wird ventrolateral etwas spitz
12	Amygdala in größter Ausdehnung (= Biocytin-Schnitt 5)

Da in dieser Auswertung die Faserfläche erfasst wurde, nicht die Helligkeit der Färbung, spielte die Aufnahmehelligkeit nur eine geringe Rolle. Vier Bilder von $0,8 \times 1,13 \text{ mm}^2$ wurden im dorso-medialen, dorsolateralen, ventrolateralen und ventromedialen Bereich des CPU aufgenommen. Eine Funktion zur Erkennung lokaler Helligkeitsminima suchte dann die Fasern heraus, deren Gesamtfläche ermittelt wurde. Es wurde darauf verzichtet, diese Faserfläche zur Fläche des Zellgewebes (ohne Blutgefäße und Faserbündel) in Beziehung zu setzen, da gefärbte Fasern auch in den Faserbündeln beobachtet wurden und diese überdies aufgrund von Unwägbarkeiten in der Hintergrundfärbung nicht immer klar abzugrenzen waren.

2.5 Statistische Verfahren

In allen quantitativen Auswertungen waren die Daten entlang gleichmäßiger Profile gewonnen worden. Der Vergleich zwischen Gruppen geschah daher mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA). Die Daten jeder Gruppe wurden darüber hinaus einer Regressionsanalyse unterzogen. Zusätzlich wurden alle Daten eines Profils zusammengefasst, mithilfe des F-Tests auf gleiche Varianz überprüft und mit dem t-Test zwischen den Gruppen verglichen. Für Vergleiche zwischen den Messfeldern innerhalb einer Gruppe wurde der t-Test für abhängige Stichproben verwendet; in diesem Fall wurde auf den vorangehenden F-Test verzichtet.

Die Daten der Biocytinuntersuchung wurden als Rangfolge, also auf bloßem ordinalem Messniveau gewonnen. Hier wurde die Hypothese geprüft, dass die Innervationsdichten bei Käfig-MA-Tieren in der Rangfolge gegenüber den Käfig-Kontrolltieren nach rechts zu geringeren Dichten verschoben seien. Die statistischen Tests wurden daher einseitig durchgeführt, geeignet waren der Wilcoxon-Rangsummentest (nach Johnson & Bhattacharyya 1996) und der Kolmogorow-Smirnow-Test für zwei Stichproben (nach Sachs 1972).

Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p < 0,05$ gelten als signifikant (*), von $p < 0,01$ als hoch signifikant (**) und von $p < 0,001$ als höchst signifikant (***). Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p < 0,1$ werden als Trends in der Argumentation berücksichtigt.

3 Ergebnisse

3.1 Tracerstudien mit Biocytin

3.1.1 Allgemeiner Verlauf der glutamatergen Efferenzen des Kortex

3.1.1.1 Kortikofugale Efferenzen durch das Striatum

Den Kortex verlassen Efferenzen durch die Axone der Pyramidenzellen in den Laminae II bis VI. Im Bereich der Injektion sind die Pyramidenzellen häufig Biocytin-gefüllt zu erkennen (Abb. 3.1). Von ihnen ziehen Fasern in verschiedene Richtungen: Ipsilateral in andere Kortexbereiche, kontralateral durch das Corpus callosum in kortikale und subkortikale Gebiete, sowie absteigend in und durch das Striatum zu Terminationsgebieten im Striatum und in Teilen des Hirnstammes. Nur diese letzteren Efferenzen werden hier beschrieben.

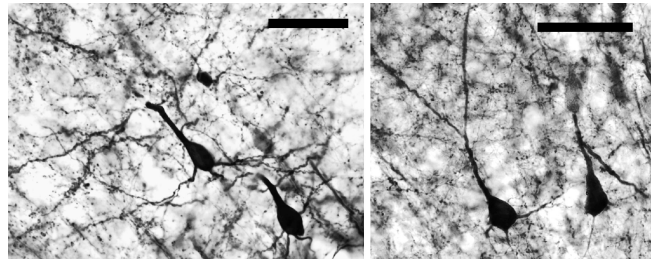


Abb. 3.1: Biocytin-gefüllte Pyramidenzellen in der Lamina III (links) und Lamina V (rechts) im FR2-Kortex. Balken = 100 μ m

Die Axone der Pyramidenzellen, die im Bereich der Injektion liegen, ziehen radiär durch den Kortex abwärts und nähern sich dabei einander an, so dass sie als enges Bündel in das Corpus callosum (CC) eintreten (s. z.B. Abb. 3.3, Injektionsposition und Schnitt 1). Dieses Bündel liegt typischerweise am Knie des CC, und seine rostrokaudale Position wandert mit der Injektionsposition. Innerhalb des CC teilen die Fasern sich auf (z.B. Abb. 3.8, Schnitte 1 & 2): Ein Teil läuft nach medial zur kontralateralen Hemisphäre, ein weiterer Teil nach lateral zu parietalen Kortexgebieten. Der dritte Teil durchstößt das CC und fächerförmig sich ventral davon im Caudatus-Putamen (CPu) auf. Er verläuft in Faserbündeln, die im Dunkelfeld aufgrund ihrer hellen, weißen Erscheinung als myelinisiert zu erkennen sind. Diese Faserstränge durchsetzen das ganze Striatum mit einem fächerförmigen Verlauf, der von allen Bereichen des Kortex radiär zu einem Punkt zielt. Fasern, die durch eine Injektion markiert wurden, verteilen sich auf viele einander benachbarte Faserbündel (Abb. 3.3- 3.6, Abb. 3.8-3.11, Schnitte 2 - 4). Alle im frontalen und präfrontalen Kortex markierten Fasern treffen im ventralen Bereich der Capsula interna nahe der Substantia nigra zusammen (Abb. 3.3- 3.6, Abb. 3.8-3.11, Schnitt 5). Dort spalten sie sich erneut auf (Daten nicht gezeigt). Ein Teil zieht dorsal der Substantia nigra nach kaudolateral, ein zweiter nach medial in den kontralateralen Thalamus, ein dritter nach dorso-medial in ipsilaterale Thalamusgebiete, und die vierte Gruppe weiter nach kaudal in den Hirnstamm.

Dieser Verlauf gleicht sich in allen Versuchsgruppen. Es gibt auch keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen den Fasern, die durch eine flache, und jenen, die durch eine tiefe Injektion markiert werden. Flache Injektionen erreichen allerdings weniger Fasern, so dass das Bild schwächer ausfällt (vergleiche z.B. Abb. 3.8 und 3.9, oder Abb. 3.10 und 3.11).

3.1.1.2 Striäre und andere subkortikale Terminationsgebiete

Für die Terminationsgebiete gilt wie für die durchziehenden Fasern, dass flache und tiefe Injektionen grundsätzlich ähnliche Ergebnisse bringen. Es gibt aber auch einige Unterschiede.

Die Terminationsgebiete kortikaler Fasern aus äußeren Kortexschichten (flache Injektionen) im CPU liegen nicht notwendigerweise zwischen oder neben den durchlaufenden Fasersträngen, die durch dieselbe Injektion markiert worden sind. Während bei der hier am gründlichsten untersuchten Injektionsposition die kortikofugalen Fasern nahe dem medialen Striatumrand fast lotrecht abwärts ziehen, liegen die Terminationsgebiete im rostralen Bereich stets lateral (z.B. Abb. 3.8, Schnitte 1 & 2). Sie verlagern sich dann, wenn die Commissura anterior den Ventrikel erreicht hat und nach kontralateral durchbricht, in die Mitte des Striatums (Abb. 3.8, Schnitte 3 & 4). Noch weiter hinten, auf Fornixhöhe, gibt es häufig ein Terminationsgebiet, das sich dorsolateral am Rand des Pallidums entlang zieht, und einzelne Gebiete dorsal davon (Abb. 3.8, Schnitt 5). Dies sind die kaudalsten striatalen Projektionen aus dem FR2-Kortex. Deutlich zu erkennen ist in fast allen Fällen, dass die Terminationsgebiete der kortikostriatalen Fasern bestimmte Bereiche des CPU aussparen. Es entsteht auf diese Weise der Eindruck eines in Zonen geordneten Gebietes (Abb. 3.2). Während im rostralen Bereich (Abb. 3.8, Schnitt 2) meist die gesamte laterale Fläche von Fasern durchfilzt ist und nur die Grenzen nach medial parallele, von einander getrennte Terminationsgebiete erkennbar machen, sind im mittleren Bereich des CPU (Schnitte 3 & 4) die gesamten Terminationen in zwei bis drei solchen Bändern zusammengefasst, die parallel zum CC liegen.

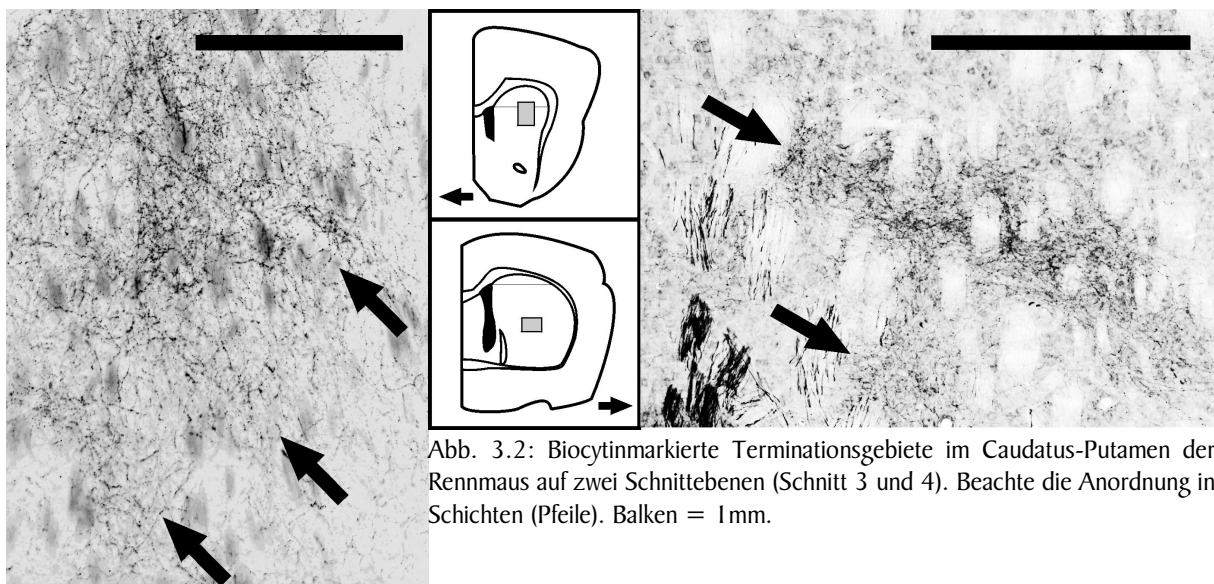


Abb. 3.2: Biocytinmarkierte Terminationsgebiete im Caudatus-Putamen der Rennmaus auf zwei Schnittebenen (Schnitt 3 und 4). Beachte die Anordnung in Schichten (Pfeile). Balken = 1 mm.

Tiefe Injektionen machen ein ähnliches Bild mit weitaus dichteren Terminationen sichtbar. Einige Terminationsgebiete treten allerdings hinzu (vergl. wieder Abb. 3.8 und 3.9 oder Abb. 3.10 und 3.11). Erstens sind die Gebiete im Caudatus-Putamen großflächiger und dementsprechend weniger geordnet. Die parallelen Bänder sind nur am medialen Rand der Terminationsgebiete zu erkennen (Abb. 3.9, Schnitt 3). Zweitens sind in manchen Fällen Fasern und Terminationen im Pallidum zu finden (Abb. 3.9, Schnitt 5). Am auffallendsten ist drittens, dass nur durch tiefe Injektionen (Abb. 3.4, 3.9 & 3.11) die basolaterale Amygdala angefärbt wird.

Vergleichsinjektionen in andere Gebiete (Daten nicht gezeigt) enthüllen das allgemeinere Muster der Verknüpfung von Kortex und Striatum. Sehr rostral gelegene Injektionen färben im Striatum ebenfalls eher rostrale Gebiete an, darin aber vor allem ventrale und mediale Teile, während laterale Regionen keine Projektionen erhalten. Dagegen laufen Fasern aus kaudalen, medialen Kortexgebieten im CPU nicht nur weiter hinten, sondern auch sehr dorsal ein.

3.1.2 Vergleich der kortikostriatalen Projektionen zwischen den Gruppen

3.1.2.1 Gehegetiere und Gehege-MA-Tiere

Die Gehegetiere mit Injektionen in den FR2-Kortex vertreten das oben allgemein dargestellte Muster (Abb. 3.3 & 3.4): Rostral liegen die Terminationen lateral, ziehen dann in den zentralen CPU und klingen schließlich an der Grenze des Pallidums aus. Sowohl aus flachen als auch aus tiefen Injektionen zeigen die Terminationen klar die oben beschriebene Schichtung; die Projektion in den dorsolateralen subcallosalen Streifen ist häufig vorhanden. Tiefe Injektionen führen zu einer stärkeren Anfärbung im CPU und erreichen auch die Amygdala (Abb. 3.4).

Für die Gehegegruppe liegen mehrere Injektionen in den parietalen Kortex vor, flache (4 Tiere) ebenso wie tiefe (1 Tier, Daten nicht gezeigt). Die von ihnen gefüllten Fasern terminieren in Gebieten entlang der gesamten rostrokaudalen Achse des CPU, ohne aber die Amygdala zu innervieren. Die Terminationsgebiete im CPU liegen medial und im kaudalen Bereich (Schnittebene 5) sehr dorsal im Winkel zwischen Ventrikel und CC. Unterschiede zwischen flachen und tiefen Injektionen werden nicht deutlich.

Auch die Fälle aus der Gehege-MA-Gruppe geben grundsätzlich das allgemeine Muster wieder, sie sind aber insgesamt sehr spärlich (Abb. 3.5 & 3.6, vgl. Abb. 3.7). Die genannte Schichtung der Terminationsgebiete ist vorhanden, doch fehlt durchweg die Innervation im subcallosalen Streifen. Auffälligerweise zeigen die beiden Fälle mit tiefer Injektion keine Anfärbung in der Amygdala. Bei beiden ist auch keine kontralaterale Projektion erkennbar.

Besondere Erwähnung in dieser Versuchsgruppe verdienen zwei Tiere mit Injektionen in sehr rostrale Bereiche des PFC in einer Ebene, wo der Bulbus olfactorius vom PFC getrennt ist (Daten nicht gezeigt). Die von hier ausgehenden Fasern laufen im CPU über seine gesamte rostrokaudale Achse ein, dabei auch in Teilen des NAc. Während im rostralen Bereich (Schnittebene 2) noch der übliche laterale Bereich des CPU innerviert wird, verlagert sich das Terminationsgebiet danach rasch nach medial und zieht entlang dem Ventrikel und der Commissura anterior.

Legende zu den Abbildungen 3.3-3.6 & 3.8-3.11:
 Grauflächen repräsentieren Terminationsfelder in drei Stufen:
 hellgrau: sehr schwache Termination
 mittelgrau: mäßig dichte Termination
 dunkelgrau: sehr dichte Termination
 Dicke schwarze Linien zeigen Fasern an, die in den myelinisierten Bündeln verlaufen.
 Dünne Linien stellen lokale Fasern im Striatum dar.
 BLA: Basolaterale Amygdala GP: Globus pallidus
 CA: Commissura anterior NAc: Nucleus accumbens
 CC: Corpus callosum V: Ventrikel
 CI: Capsula interna dl: dorsolateraler,
 F: Fornix vm: ventromedialer

Abb. 3.3: Terminationsmuster der Fasern, die durch eine flache Injektion in den FR2-Kortex bei einem Gehegetier markiert wurden. Nach MCI41, vertreten durch vier Tiere. a: Injektionsposition. b: Projektionen in fünf ausgew. Schnittebenen

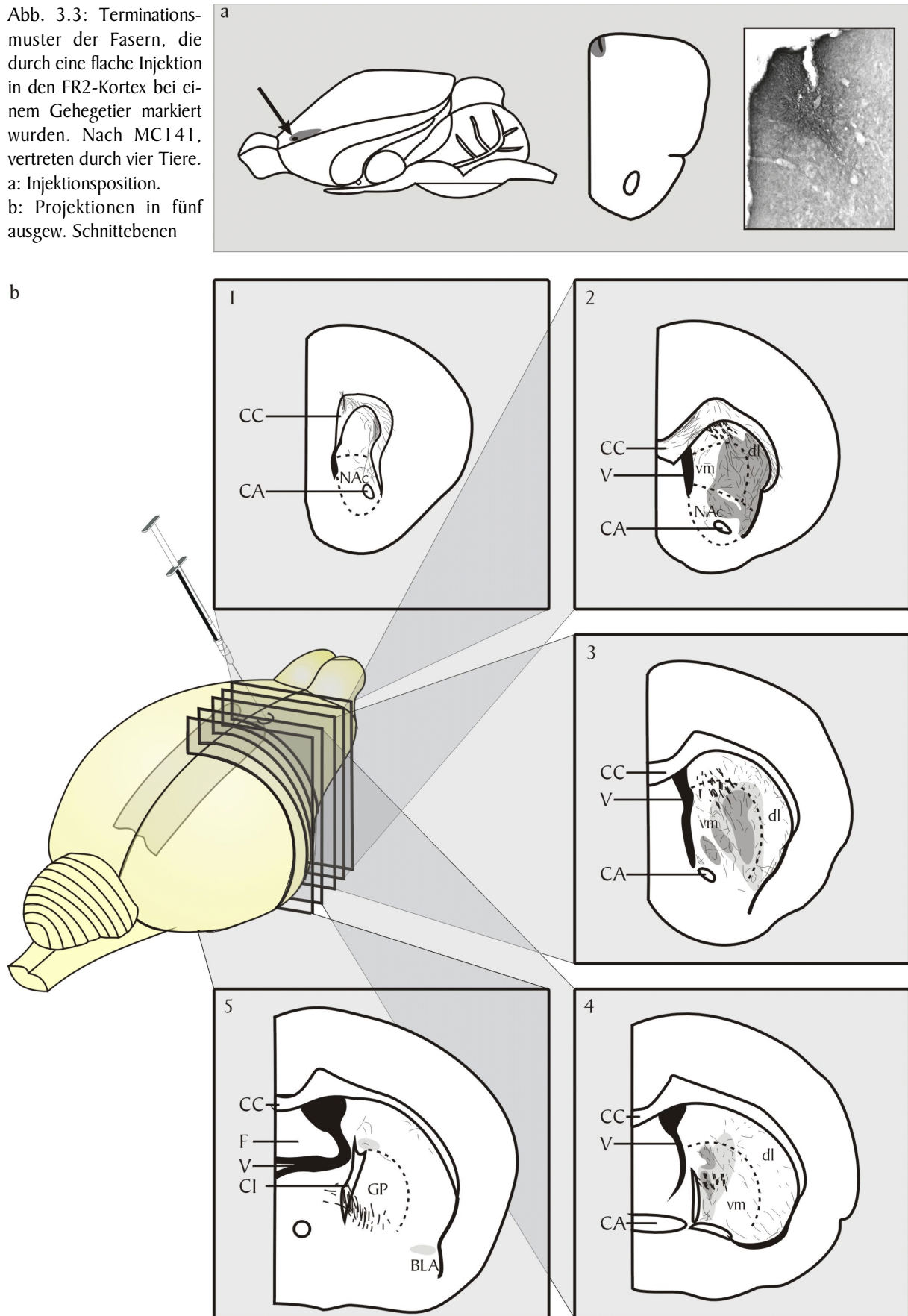


Abb. 3.4: Terminationsmuster der Fasern, die durch eine tiefe Injektion in den FR2-Kortex bei einem Gehegetier markiert wurden. Nach MC95, s. auch MC96.

a: Injektionsposition.
b: Projektionen in fünf ausgewählte Schnittebenen

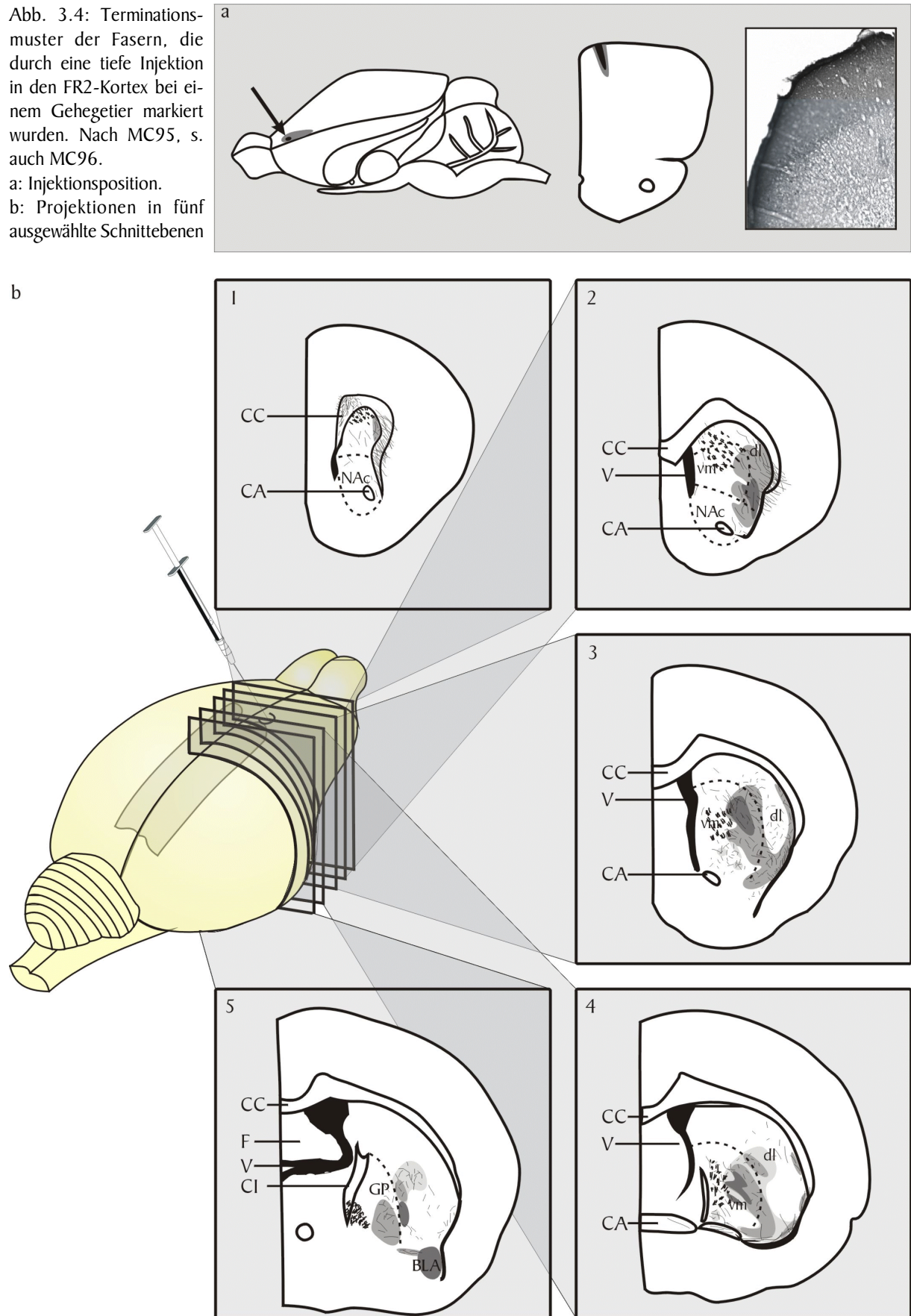


Abb. 3.5: Terminationsmuster der Fasern, die durch eine flache Injektion in den FR2-Kortex bei einem Gehegetier mit juveniler MA-Applikation markiert wurden. Nach MC114, s. auch MC115.
 a: Injektionsposition.
 b: Projektionen in fünf ausgewählte Schnittebenen

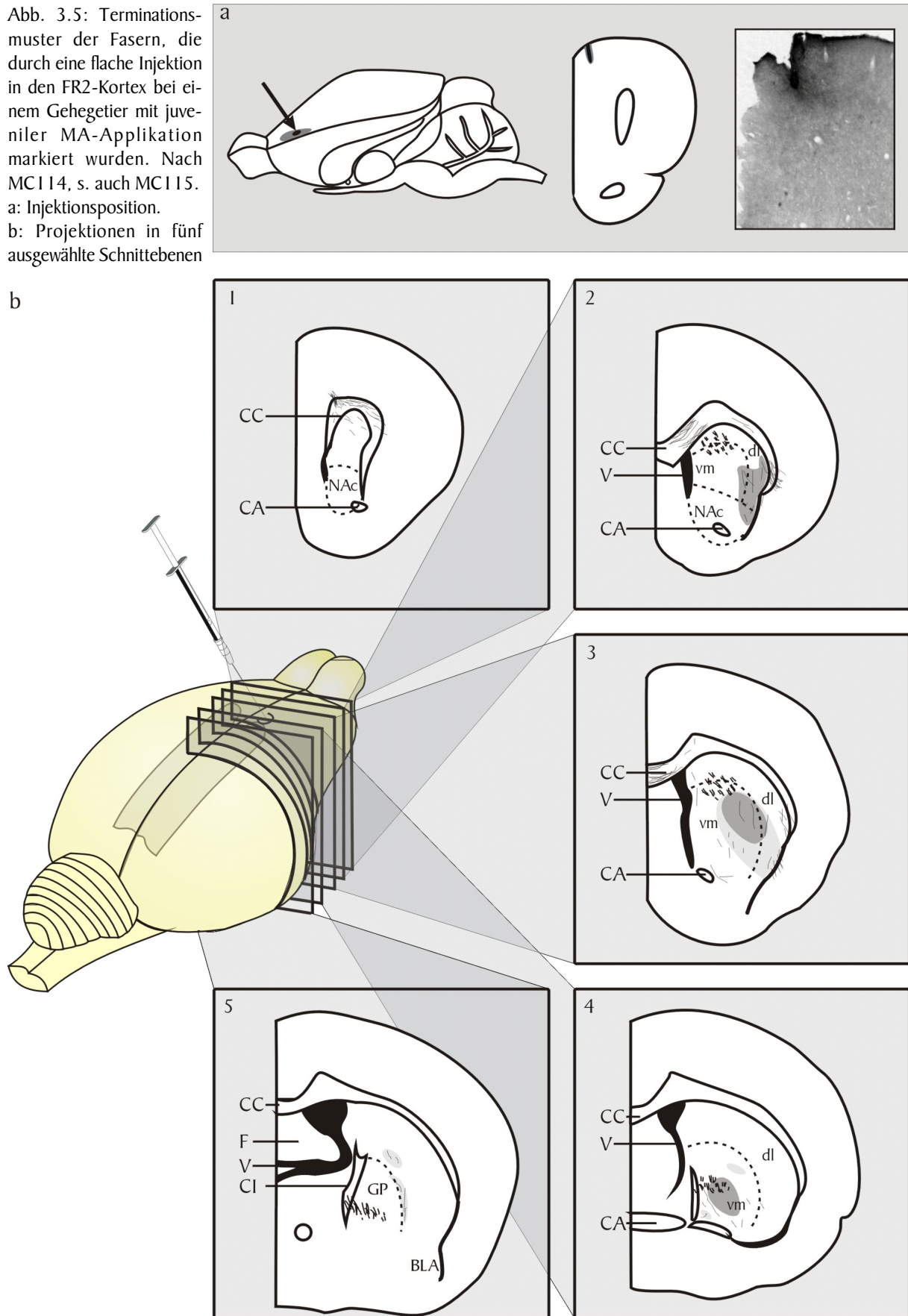
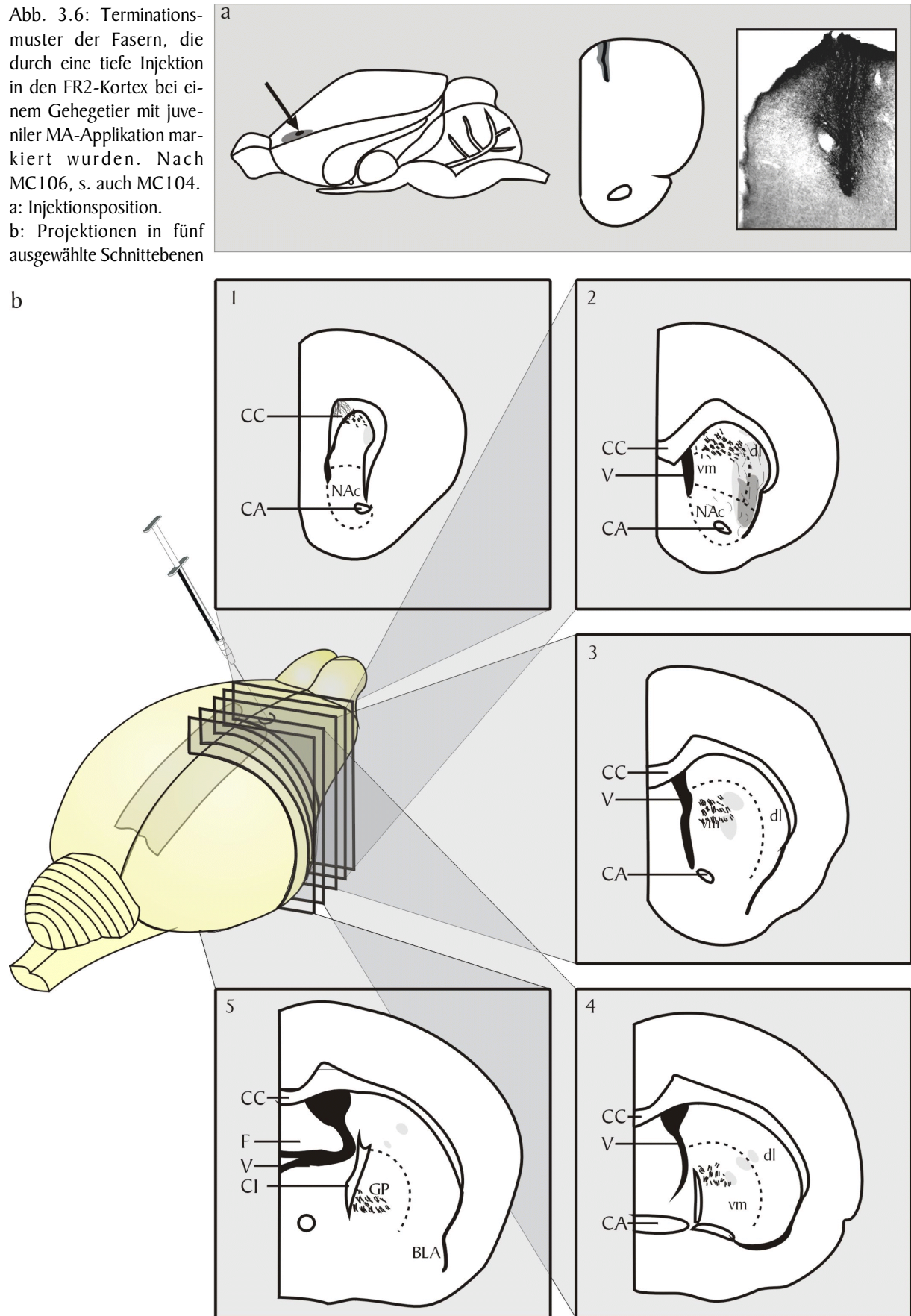


Abb. 3.6: Terminationsmuster der Fasern, die durch eine tiefe Injektion in den FR2-Kortex bei einem Gehegetier mit juveniler MA-Applikation markiert wurden. Nach MC106, s. auch MC104.
 a: Injektionsposition.
 b: Projektionen in fünf ausgewählte Schnittebenen



3.1.2.2 Käfigtiere und Käfig-MA-Tiere

Die Käfigfälle bestätigen das schon mehrfach beschriebene Grundmuster. Selbst aus extrem flachen, kaum die Lamina II erreichenden Injektionen (Flache Injektionen: 11 Tiere) laufen deutlich erkennbare Terminationsgebiete im CPu ein (Abb. 3.8). Tiefe Injektionen (1 Tier) machen eine äußerst dichte, großflächige Innervation im CPu sichtbar (Abb. 3.9). Die Schichtung der Terminationsgebiete ist deutlich, und die Amygdala wird von tiefen Injektionen erreicht.

Die Käfig-MA-Fälle mit tiefer Injektion (4 Tiere) zeigen keine Besonderheiten, außer einer Tendenz zu großflächiger, starker Innervation mit vielen langen Fasern (Abb. 3.11). Auffällig sind dagegen die Fälle mit flacher Injektion (7 Tiere). Hier werden innerhalb der üblichen Terminationsgebiete nur sehr kleine Bereiche äußerst spärlich innerviert, schon ab Schnittebene 3 kaudalwärts sind die gefärbten Fasern kaum noch zu erkennen (Abb. 3.10).

Diese Beobachtung wurde mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests und des Kolmogorov-Smirnov-Zweistichproben tests (einseitig) statistisch überprüft. Dabei ergibt sich in allen Schnittebenen mit nennenswerter kortikostriataler Projektion (Schnitte 1 bis 4), dass Käfig-MA-Tiere mit ihrer Terminationsdichte tendenziell unter den Käfigtieren liegen. Diese Tendenz erreicht in Schnittebene 3 ($p = 0,047$ bzw. $p = 0,05$ nach K-S-Test) und Schnittebene 4 ($p = 0,0388$ bzw. $p < 0,05$ nach K-S-Test) Signifikanz, in den beiden davor liegenden Ebenen werden 5% Irrtumswahrscheinlichkeit knapp verfehlt ($p = 0,0675$).

	Wilcoxon-Rangsummentest				Kolmogorov-Smirnov-Zweistichproben test, einseitig			
Schnitt 1	Rangsumme	$W_{kk} = 83$			Prüfwert	$d_{max} = 0,4$		
	Kritischer W-Wert	$W = 84,66$	$p = 0,0675$	n.s.	Kritischer d-Wert	$d_{0,05} = 0,59$	$p > 0,1$	n.s.
Schnitt 2	Rangsumme	$W_{kk} = 83$			Prüfwert	$d_{max} = 0,53$		
	Kritischer W-Wert	$W = 84,66$	$p = 0,0675$	n.s.	Kritischer d-Wert	$d_{0,05} = 0,59$	$p > 0,1$	n.s.
Schnitt 3	Rangsumme	$W_{kk} = 85$			Prüfwert	$d_{max} = 0,59$		
	Kritischer W-Wert	$W = 84,66$	$p = 0,047$	*	Kritischer d-Wert	$d_{0,05} = 0,59$	$p = 0,05$	*
Schnitt 4	Rangsumme	$W_{kk} = 86$			Prüfwert	$d_{max} = 0,62$		
	Kritischer W-Wert	$W = 84,66$	$p = 0,0388$	*	Kritischer d-Wert	$d_{0,05} = 0,59$	$p < 0,05$	*
Schnitt 5	Rangsumme	$W_{kk} = 77$			Prüfwert	$d_{max} = 0,35$		
	Kritischer W-Wert	$W = 84,66$	$p = 0,1711$	n.s.	Kritischer d-Wert	$d_{0,05} = 0,59$	$p > 0,1$	n.s.

Auch bei Käfigtieren sind die Terminationsgebiete im CPu, die nach Biocytininjektion in die oberen Kortexschichten angefärbt werden, sehr netzartig und schwach. Es liegt also kein Alles-oder-Nichts-Effekt vor, sondern nur ein gradueller Unterschied.

Hinzuweisen ist noch auf eine etwas kaudal liegende Injektionsposition, genau auf der Ebene, wo der ventrale Zipfel des CC sich zum NAc öffnet. Sie ist in beiden Gruppen und beiden Injektionstiefen je mit ein oder zwei Tieren vertreten (Daten nicht gezeigt). Hier scheint das Phänomen, das für die rostralen Injektionen gefunden wurde, nicht vorzuliegen. Zwischen Käfigtieren und Käfig-MA-Tieren ist kein Unterschied erkennbar.

3.1.3 Zusammenfassung

Zellen in den Laminae II bis VI entsenden Fasern in das Striatum sowie in andere subkortikale Bereiche. Das Gros der Efferenzen entstammt der Lamina V. Zwischen Kortex und Caudatus-Putamen gibt es von rostral nach kaudal und von medial nach lateral topische Beziehungen

zwischen Ursprungs- und Zielgebiet einer Projektion. Aus dem in meiner Arbeit vornehmlich angezielten Injektionsgebiet ziehen Fasern in die rostrale Hälfte des Caudatus-Putamen, und dort vor allem in den lateralen Bereich. Nur aus dem FR2-Kortex und frontal davon liegenden Kortextfeldern gibt es Projektionen in die Amygdala; diese entstammen immer der Lamina V.

Im Gruppenvergleich (Abb. 3.7) fällt auf, dass in den Schnittebenen mit nennenswerter kortikostriataler Termination, also rostral des kontralateralen Durchbruchs der Commissura anterior, aus flachen Injektionen bei Käfig-MA-Tieren signifikant weniger Fasern einlaufen als bei Käfig-Kontrolltieren. Bei tiefen Injektionen ist kein Unterschied zu erkennen, ebensowenig bei weiter kaudal liegenden. Gehege- und Gehege-MA-Tiere wurden nicht statistisch ausgewertet, doch auch hier zeigt der unmittelbare Vergleich, dass Methamphetamin-behandelte Tiere merklich weniger kortikostriatale Fasern aus äußeren Laminae entsenden als unbehandelte Kontrollen.

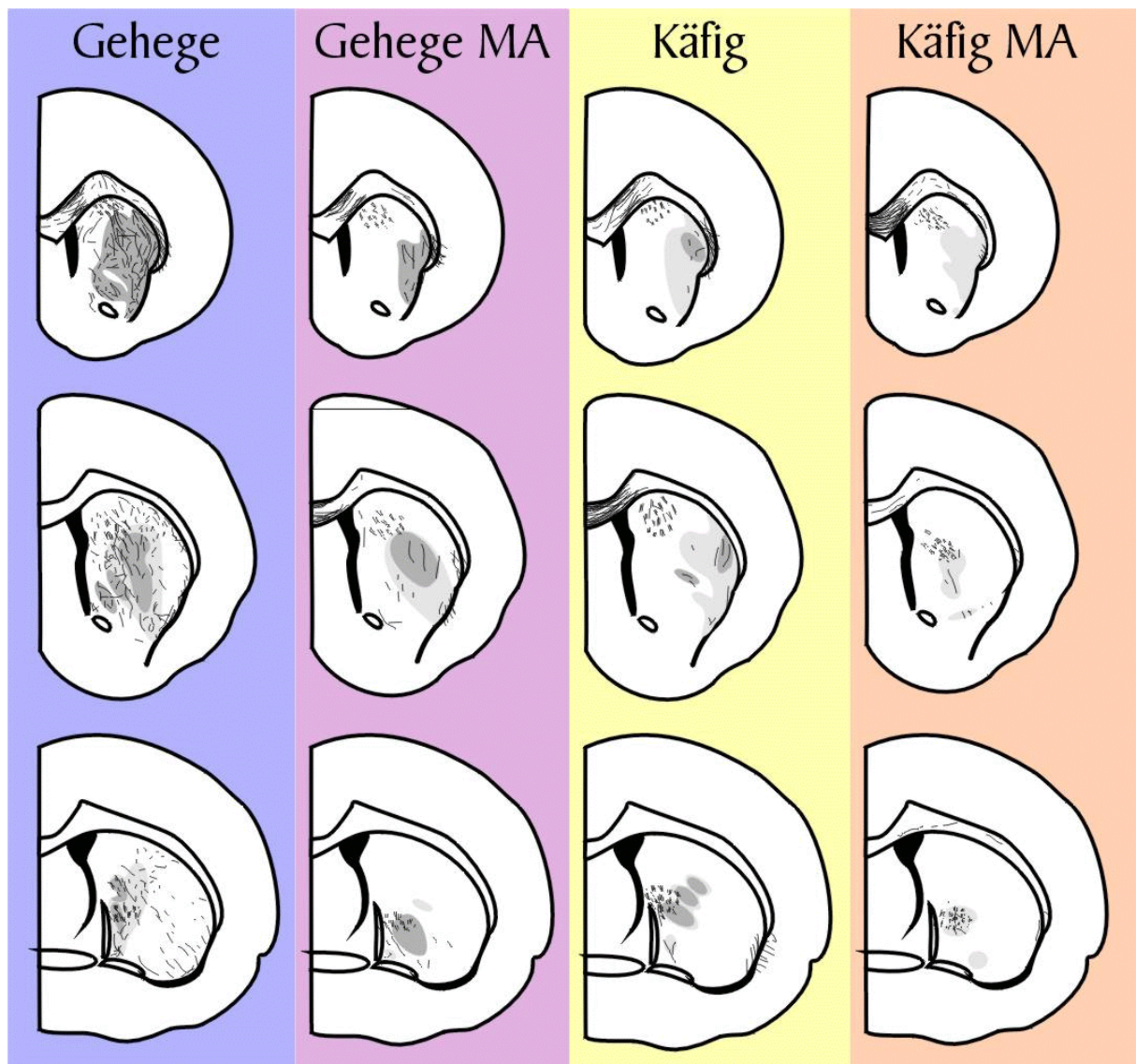


Abb. 3.7: Terminationsmuster der Fasern, die durch eine flache Injektion in den FR2-Kortex angefärbt werden, auf drei Schnittebenen im rostralen CPu, verglichen zwischen Gehege-, Gehege-MA-, Käfig- und Käfig-MA-Tieren.

Abb. 3.8: Terminationsmuster der Fasern, die durch eine flache Injektion in den FR2-Kortex bei einem Käfigtier markiert wurden. Nach MCI45, repräsentativ für 11 Fälle.
 a: Injektionsposition.
 b: Projektionen in fünf ausgewählte Schnittebenen

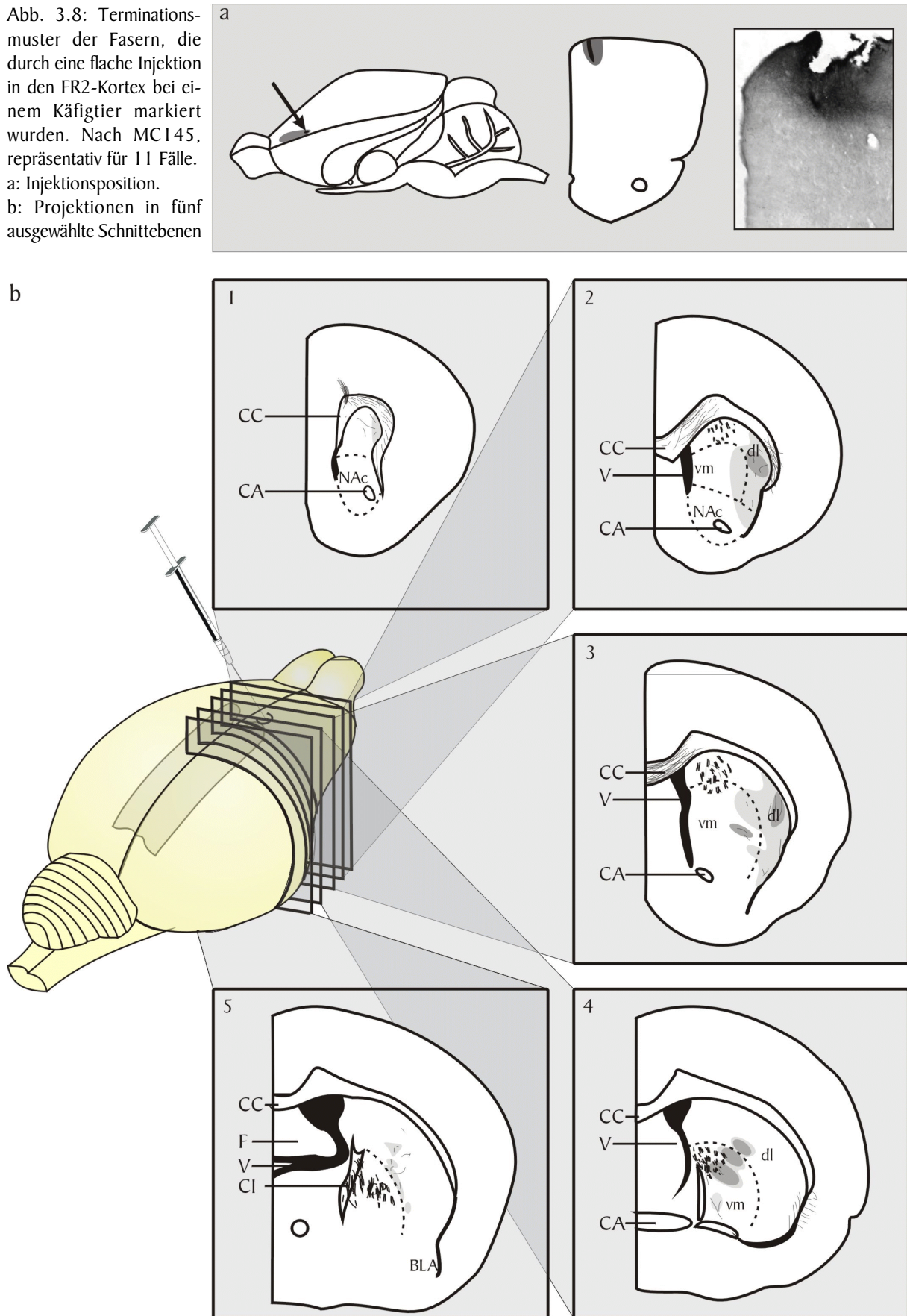


Abb. 3.9: Terminationsmuster der Fasern, die durch eine tiefe Injektion in den FR2-Kortex bei einem Käfigtier markiert wurden. Nach MC134.
 a: Injektionsposition.
 b: Projektionen in fünf ausgewählte Schnittebenen

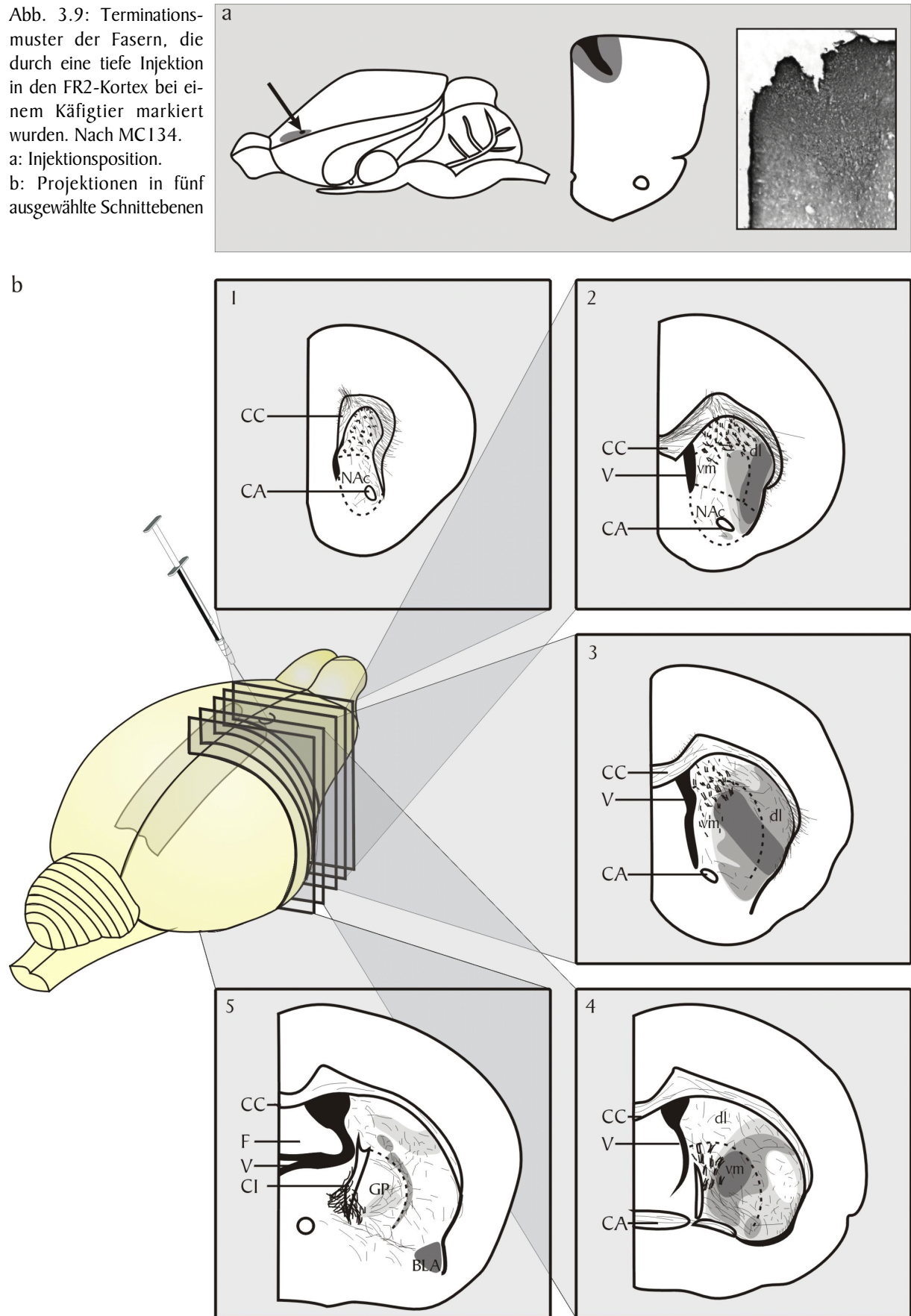


Abb. 3.10: Terminationsmuster der Fasern, die durch eine flache Injektion in den FR2-Kortex bei einem Käfigtier mit juveniler MA-Gabe markiert wurden. Nach MC116, repräsentativ für 7 Fälle
 a: Injektionsposition.
 b: Projektionen in fünf ausgewählte Schnittebenen

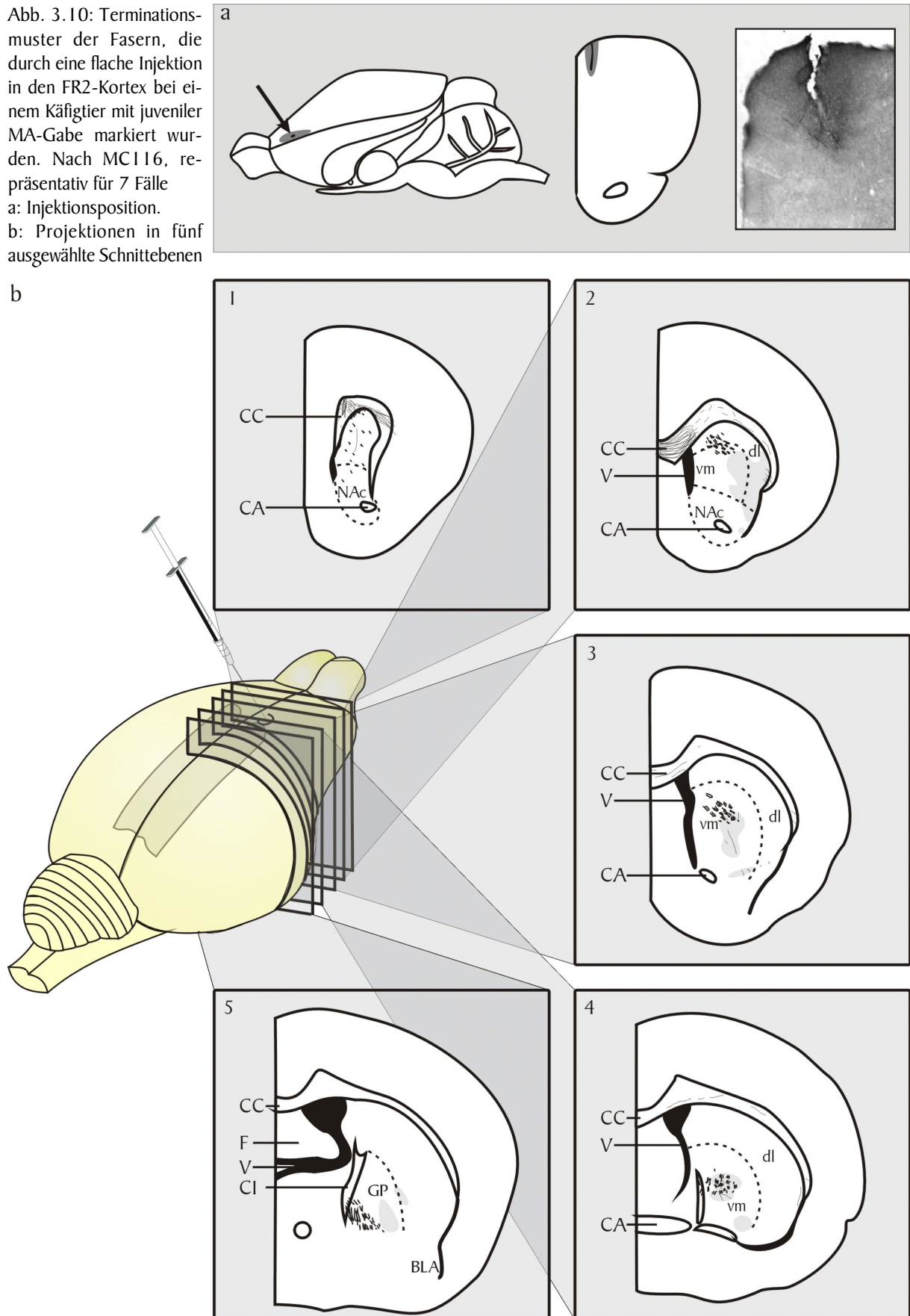
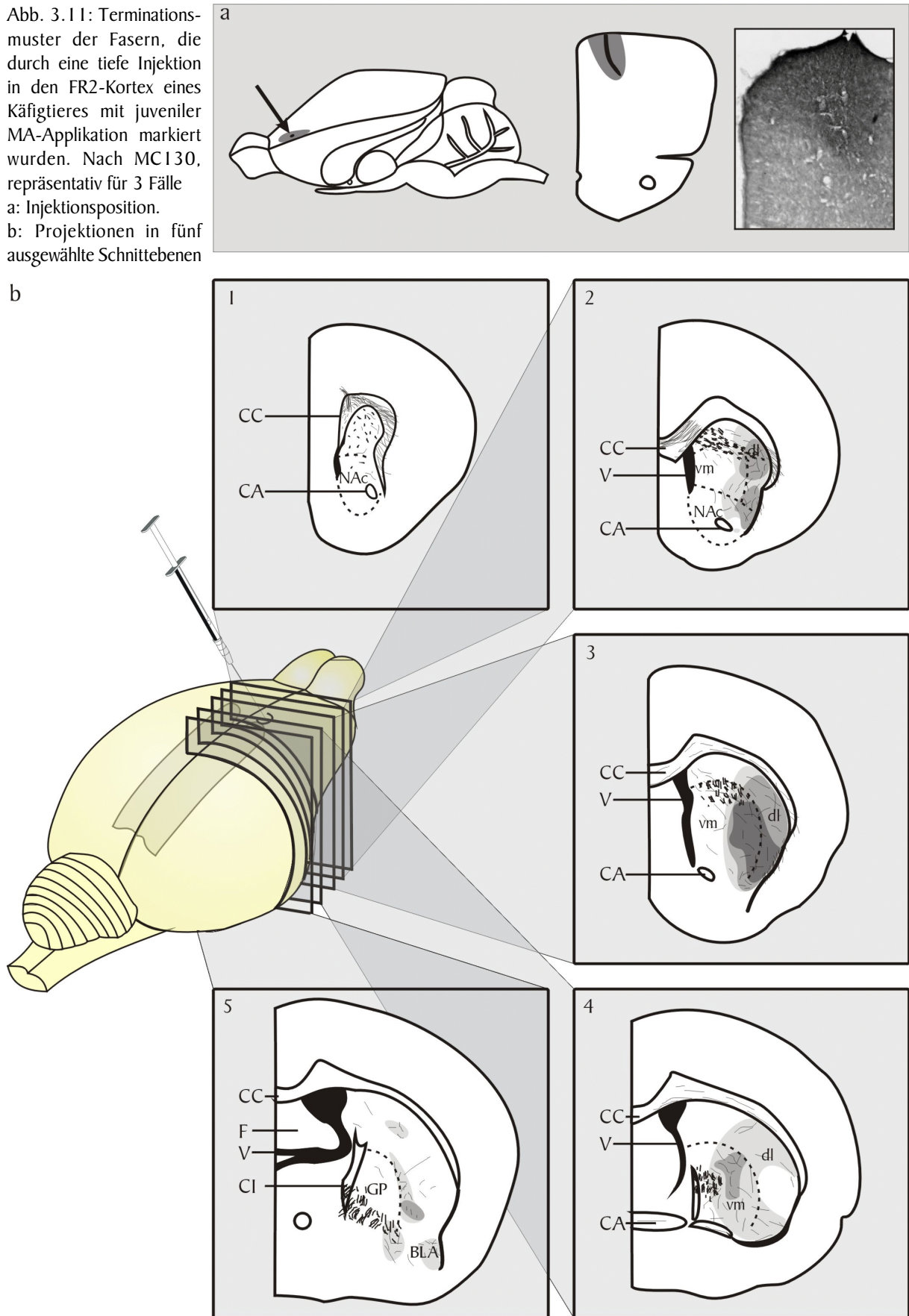


Abb. 3.11: Terminationsmuster der Fasern, die durch eine tiefe Injektion in den FR2-Kortex eines Käfigtieres mit juveniler MA-Applikation markiert wurden. Nach MC130, repräsentativ für 3 Fälle
 a: Injektionsposition.
 b: Projektionen in fünf ausgewählte Schnittebenen



3.2 Immunhistochemische Darstellung des Dopamintransporters

Die Ergebnisse dieser Studie sind veröffentlicht in Lehmann et al. (im Druck).

3.2.1 Lichtmikroskopisches Erscheinungsbild des Caudatus-Putamen (CPu)

Die Färbung des Dopamintransporters (DAT) macht im CPu ein dichtes Netz dopaminerger Fasern sichtbar, an denen Varikositäten als schwarze, runde Verdickungen erkennbar sind (Abb. 3.12). Die Neuronen des CPu liegen in dem Gewebe als ungefärbte Hohlräume eingebettet. Auf der Fläche eines Schnittes ist die Färbung meist ungleichmäßig, mit sehr dunkler Darstellung im ventromedialen und blasser Tönung im dorsolateralen Bereich (Abb. 3.12). Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen sind nach bloßem Augenmaß nicht auszumachen.

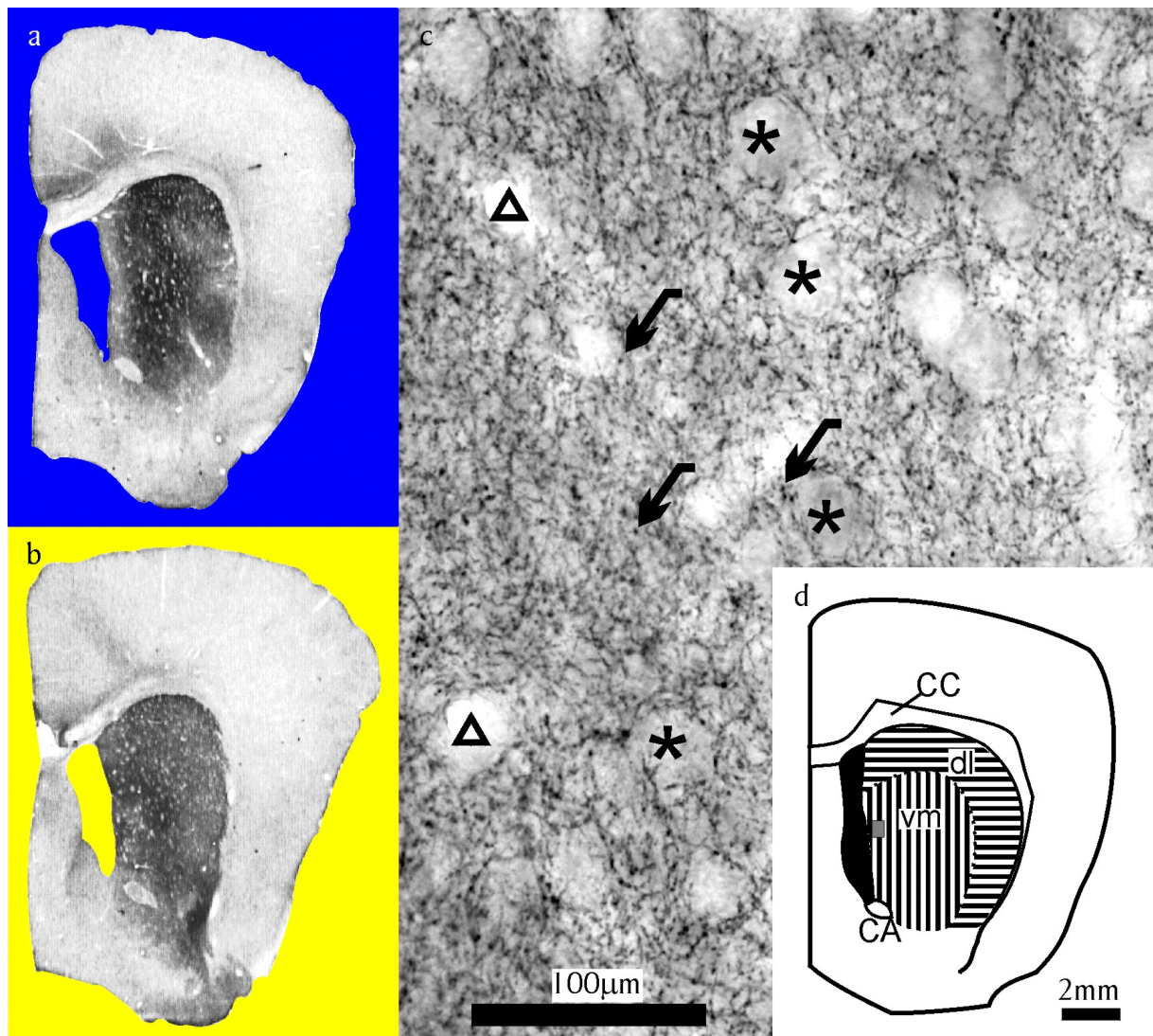


Abb. 3.12: Repräsentativer Schnitt von einem Gehegetier (a) und einem Käfigtier (b) mit Anfärbung des DAT.

c: Ausschnitt aus dem ventromedialen CPu. Dreiecke: Blutgefäße; Pfeile: Varikositäten, Sterne: Zellsomata.

d: Abgrenzung des ventromedialen (vm) und dorsolateralen (dl) CPu. CA: Commissura anterior; CC: Corpus callosum. Das graue Rechteck kennzeichnet die Position des Ausschnittes (c).

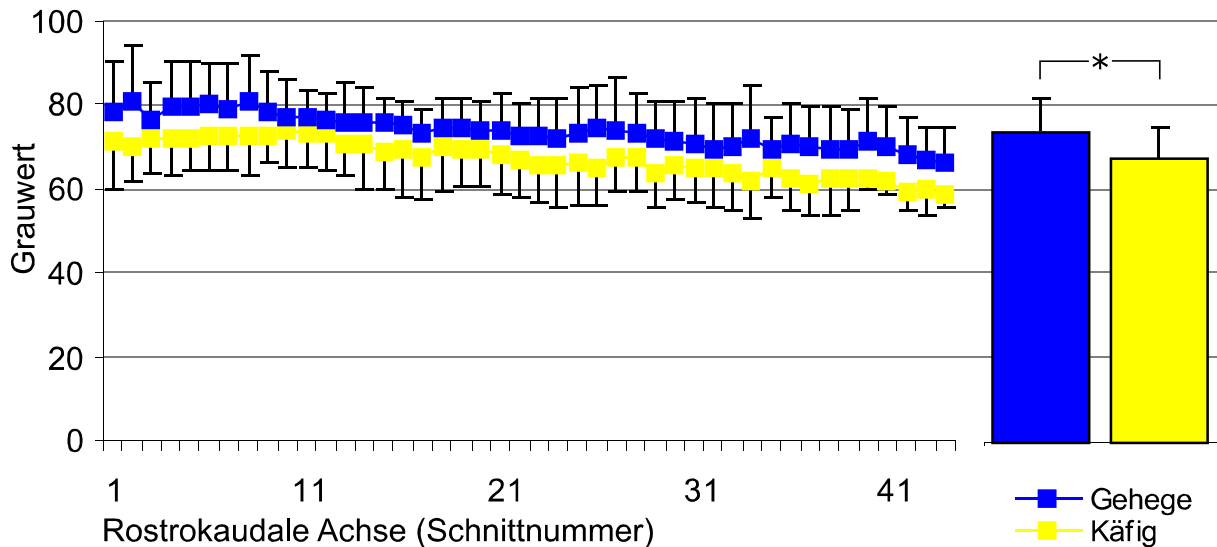


Abb. 3.13: DAT-Immunreaktivität, gemessen als Grauwert der Färbungsintensität, auf der gesamten Fläche des Caudatus-Putamen in jedem von 44 Schnitten entlang der rostrokaudalen Achse, bzw. im Mittelwert aller Schnitte (Säulen). Entlang der rostrokaudalen Achse besteht laut ANOVA ein signifikanter Unterschied zwischen den Stichproben ($p < 0,05$) und ein höchst signifikanter Gradient beider Stichproben (Streuungsursache Spalten $p < 0,001$), aber keine Interaktion zwischen Stichproben und Spalten. Die Mittelwerte aller Schnitte unterscheiden sich laut t-Test signifikant voneinander ($p < 0,05$).

Gehege	Mittelwert & Standardabweichung		$73,79 \pm 7,46$	
Käfig	Mittelwert & Standardabweichung		$67,19 \pm 6,73$	
	F-Test	F = 0,816	$p = 0,3768$	n.s.
	t-Test		$p = 0,0416$	*
Regressionsanalyse				
Gehege	Steigungsgleichung	$257,63 - 3,19x$	$p = 9,194 \cdot 10^{-23}$	***
	Korrelationskoeffizient	$r = 0,9495$		
Käfig	Steigungsgleichung	$210,95 - 2,8x$	$p = 1,275 \cdot 10^{-21}$	***
	Korrelationskoeffizient	$r = 0,9426$		
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)				
	Stichproben		$p = 0,0416$	*
	Spalten		$p = 0$	***

Tabelle: DAT-Immunreaktivität im CPu von Gehege- und Käfigtieren, gemessen als mittlerer Grauwert der gesamten Fläche.

3.2.2 Quantitativer Vergleich der Käfig- und Gehegetiere

Die quantitative Auswertung der Färbungsintensität zeigt, dass in der rostrokaudalen Abfolge aller Schnitte (Abb. 3.13-3.15) die DAT-Immunreaktivität im CPu von Käfigtieren durchgängig um etwa 8,9% unter der von Gehegetieren liegt. Dieser Unterschied ist gleichermaßen vorhanden im gesamten CPu (Abb. 3.13) wie in seinem ventromedialen (Abb. 3.14) und dorsolateralen (Abb. 3.15) Anteil. Nach ANOVA ist der Unterschied zwischen den Stichproben signifikant ($p < 0,05$); darüber hinaus gibt es einen höchst signifikanten Gradienten über die rostrokaudale Achse ($p < 0,001$), aber keine Wechselwirkung zwischen Stichproben und Schnittebene. Der Vergleich des Mittelwertes aller Schnitte mittels des t-Tests bestätigt in allen drei Fällen, dass die DAT-Immunreaktivität im CPu von Käfigtieren signifikant geringer ist als im CPu von Gehegetieren ($p < 0,05$).

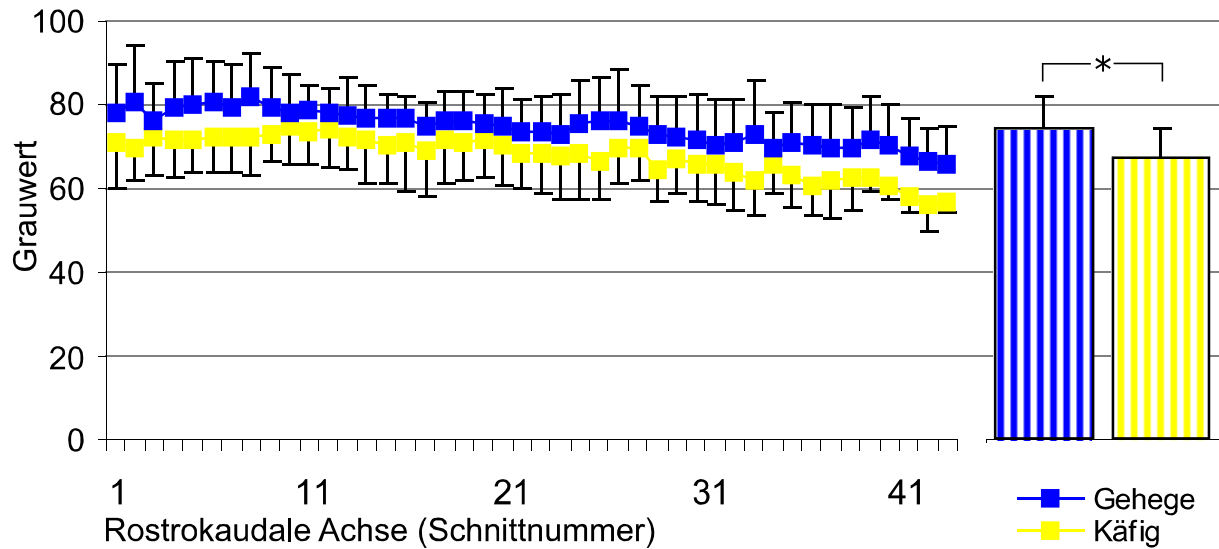


Abb. 3.14: DAT-Immunreaktivität, gemessen als Grauwert der Färbungsintensität, im ventromedialen Teil des Caudatus-Putamen in jedem von 44 Schnitten entlang der rostrokaudalen Achse bzw. im Mittelwert aller Schnitte (Säulen). Entlang der rostrokaudalen Achse besteht laut ANOVA ein signifikanter Unterschied zwischen den Stichproben ($p < 0,05$) und ein höchst signifikanter Gradient beider Stichproben (Streuungsursache Spalten $p < 0,001$), aber keine Interaktion zwischen Stichproben und Spalten. Die Mittelwerte aller Schnitte unterscheiden sich laut t-Test signifikant voneinander ($p < 0,05$).

Gehege	Mittelwert & Standardabweichung		$74,58 \pm 7,39$	
Käfig	Mittelwert & Standardabweichung		$67,8 \pm 6,84$	
	F-Test	$F = 0,8576$	$p = 0,4064$	n.s.
	t-Test		$p = 0,037$	*
Regressionsanalyse				
Gehege	Steigungsgleichung	$248,19 - 3,03x$	$p = 1,664 \cdot 10^{-20}$	***
	Korrelationskoeffizient	$r = 0,9349$		
Käfig	Steigungsgleichung	$182,81 - 2,36x$	$p = 2,177 \cdot 10^{-16}$	***
	Korrelationskoeffizient	$r = 0,8958$		
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)				
	Stichproben		$p = 0,037$	*
	Spalten		$p = 0$	***
	Wechselwirkung		$p = 0,8831$	n.s.

Tabelle: DAT-Immunreaktivität im ventromedialen Cpu von Käfig- und Gehegetieren

Eine Verringerung der DAT-Immunreaktivität bei Käfigtieren in der Größenordnung von 10% findet man auch, wenn man das Striatum in einzelnen Schnittebenen bei hoher Vergrößerung durchfährt (Abb.3.18 & Abb.3.19). Dieser Unterschied ist jedoch in keinem Fall signifikant.

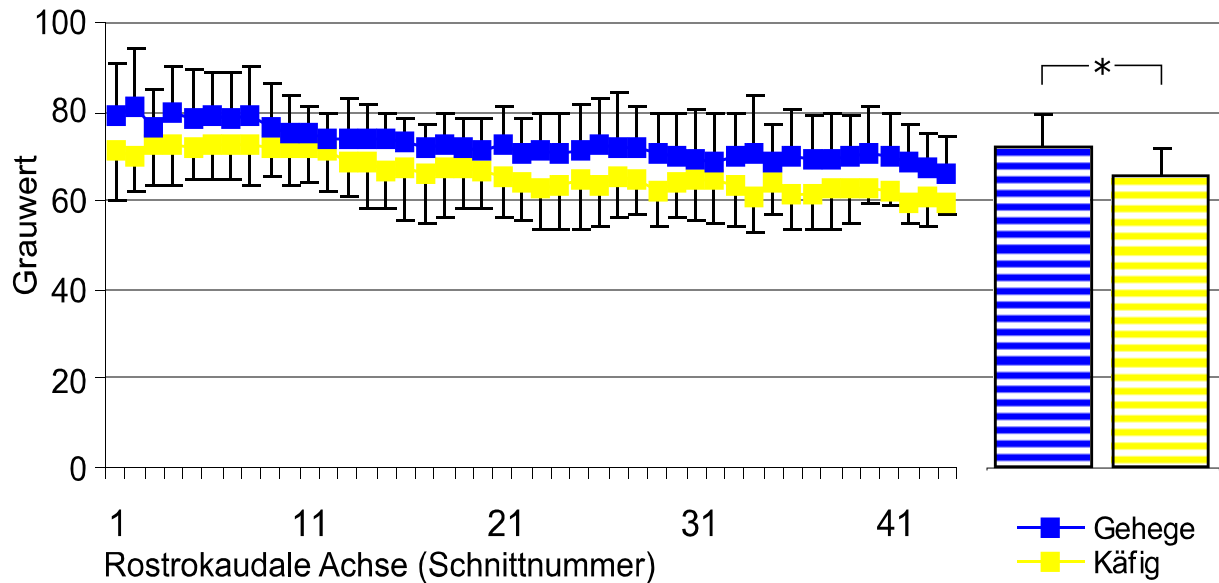


Abb. 3.15: DAT-Immunreaktivität, gemessen als Grauwert der Färbungsintensität, im dorsolateralen Teil des Caudatus-Putamen in jedem von 44 Schnitten entlang der rostrokaudalen Achse bzw. im Mittelwert aller Schnitte (Säulen). Entlang der rostrokaudalen Achse besteht laut ANOVA ein signifikanter Unterschied zwischen den Stichproben ($p < 0,05$) und ein höchst signifikanter Gradient beider Stichproben (Streuungsursache Spalten $p < 0,001$), aber keine Interaktion zwischen Stichproben und Spalten. Die Mittelwerte aller Schnitte unterscheiden sich laut t-Test signifikant voneinander ($p < 0,05$).

Gehege	Mittelwert & Standardabweichung		$72,61 \pm 7,55$	
Käfig	Mittelwert & Standardabweichung		$66,18 \pm 6,59$	
	F-Test	$F = 0,7615$	$p = 0,3374$	n.s.
	t-Test		$p = 0,0462$	*
Regressionsanalyse				
Gehege	Steigungsgleichung	$254,87 - 3,2x$	$p = 3,242 \cdot 10^{-18}$	***
	Korrelationskoeffizient	$r = 0,9156$		
Käfig	Steigungsgleichung	$212,43 - 2,87x$	$p = 2,05 \cdot 10^{-20}$	***
	Korrelationskoeffizient	$r = 0,9342$		
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)				
	Stichproben		$p = 0,0462$	*
	Spalten		$p = 0$	***
	Wechselwirkung		$p = 0,9822$	n.s.

Tabelle: DAT-Immunreaktivität im dorsolateralen CPu von Gehege- und Käfigtieren.

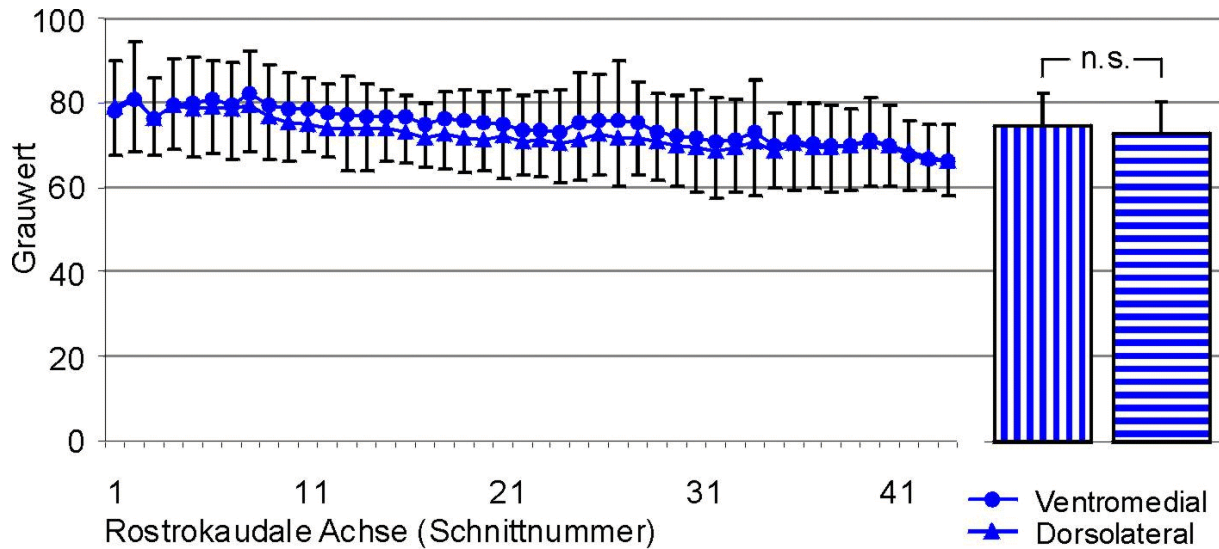


Abb. 3.16: DAT-Immunreaktivität, gemessen als Grauwert der Färbungsintensität, verglichen zwischen dem ventromedialen und dem dorsolateralen CPU bei Gehegetieren. Die DAT-Dichte sinkt nach ANOVA höchst signifikant von rostral nach kaudal (Spalten $p < 0,001$). Es bestehen keine Einflüsse der Gruppen oder der Wechselwirkung.

Ventromedial	Mittelwert & Standardabweichung		$74,58 \pm 7,39$	
Dorsolateral	Mittelwert & Standardabweichung		$72,61 \pm 7,55$	
	F-Test	F = 0,95681	p = 0,4728	n.s.
	t-Test		p = 0,5423	n.s.
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)				
	Stichproben		p = 0,5423	n.s.
	Spalten		0	***
	Wechselwirkung		p = 0,99997	n.s.

Tabelle: Vergleich der DAT-Immunreaktivität im ventromedialen und dorsolateralen CPU von Gehegetieren.

3.2.3 Ungleichmäßige DAT-Immunreaktivität im CPU

Von rostral nach kaudal nimmt die DAT-Immunreaktivität in beiden Bereichen des CPU und in beiden Versuchsgruppen signifikant ab (Abb. 3.16 & 3.17, $p < 0,001$). In diesem Gefälle gibt es keinen Unterschied zwischen Käfig- und Gehegetieren. Daneben ist in beiden Gruppen die Immunreaktivität im ventromedialen Bereich andeutungsweise stärker als im dorsolateralen Bereich, doch erreicht diese Differenz mit der hier zugrundeliegenden Messmethode keine Signifikanz. Deutlich wird der Unterschied allerdings in der Auswertung der Färbedichte entlang einem mediolateralen und einem dorsoventralen Profil (Abb. 3.18):

In Schnittebene 1 fällt die DAT-Immunreaktivität in beiden Versuchsgruppen von dorsal nach ventral hoch signifikant ab ($p < 0,001$). Dabei ist zu beachten, dass die ventrale Hälfte dieses Profils im NAc liegt. In der mediolateralen Richtung gibt es nur bei Gehegetieren einen signifikanten Anstieg der DAT-Immunreaktivität.

In Schnittebene 2 verringert sich die DAT-Immunreaktivität bei Käfigtieren signifikant von medial nach lateral sowie von dorsal nach ventral. Bei Gehegetieren findet man keinen signifikanten Gradienten.

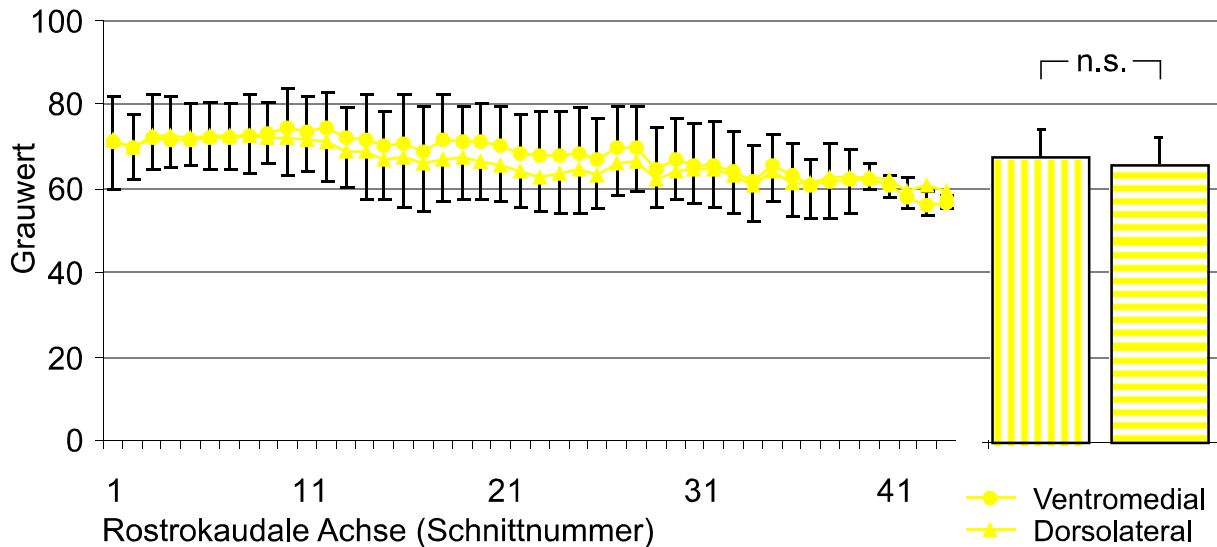


Abb. 3.16: DAT-Immunreaktivität, gemessen als Grauwert der Färbungsintensität, verglichen zwischen dem ventromedialen und dem dorsolateralen CPu bei Gehegetieren. Die DAT-Dichte sinkt nach ANOVA höchst signifikant von rostral nach kaudal (Spalten $p < 0,001$). Es bestehen keine Einflüsse der Gruppen oder der Wechselwirkung.

Ventromedial	Mittelwert & Standardabweichung	$67,8 \pm 6,84$	
Dorsolateral	Mittelwert & Standardabweichung	$66,18 \pm 6,59$	
	F-Test	$F = 1,0874$	$p = 0,4486$ n.s.
	t-Test		$p = 0,59$ n.s.
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)			
	Stichproben		$p = 0,59$ n.s.
	Spalten		$p = 0$ ***
	Wechselwirkung		$p = 0,5909$ n.s.

Tabelle: Vergleich der DAT-Immunreaktivität im ventromedialen und dorsolateralen CPu von Käfigtieren.

In Schnittebene 3 findet man in beiden Versuchsgruppen einen signifikanten Rückgang der DAT-Immunreaktivität von medial nach lateral ($p < 0,01$ für Gehege, $p < 0,05$ für Käfig), und einen höchst signifikanten Anstieg von dorsal nach ventral ($p < 0,001$).

In Schnittebene 4 sinkt die DAT-Immunreaktivität in beiden Versuchsgruppen hoch signifikant ($p < 0,001$) von medial nach lateral. In der dorsoventralen Richtung verfehlt der Anstieg bei Käfigtieren knapp ($p < 0,055$) die Signifikanz und ist bei Gehegetieren nicht nachweisbar.

In Schnittebene 5 gibt es wieder einen signifikanten Abfall der DAT-Immunreaktivität im mediolateralen Profil ($p < 0,001$ für Gehege, $p < 0,01$ für Käfig). Käfigtiere haben darüber hinaus einen Anstieg von dorsal nach ventral ($p < 0,001$), Gehegetiere nicht.

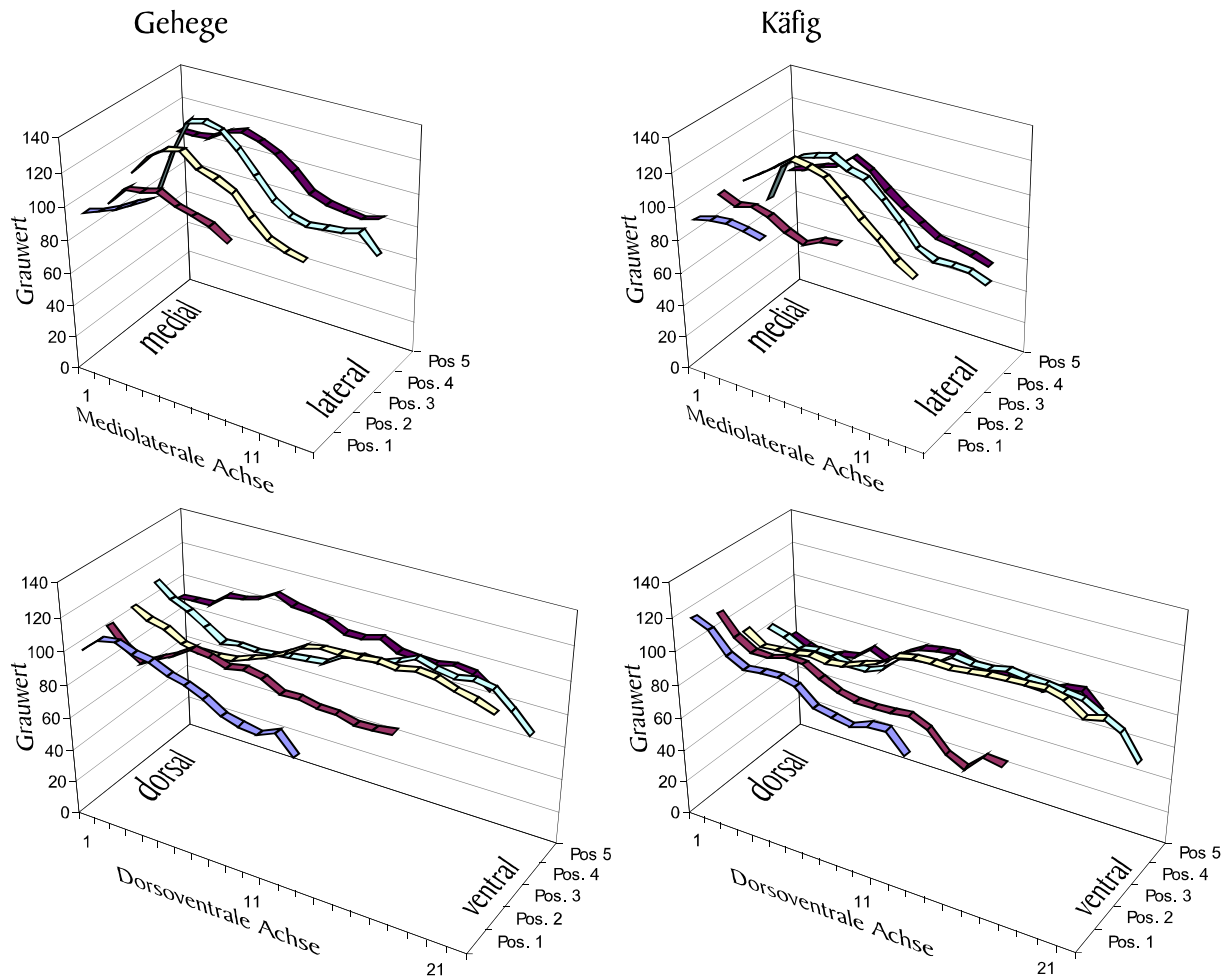


Abb. 3.18: Verlauf der Dopamininnervationsdichte, gemessen als Grauwert der DAT-Immunreaktivität, entlang je einem mediolateralen und einem dorsoventralen Profil an fünf Positionen durch den Caudatus-Putamen von im Gehege und im Käfig aufgewachsenen Rennmäusen. In nahezu allen Profilen liegen die Werte der Käfigtiere um rund 10% unter jenen der Gehegetiere, der Unterschied ist jedoch nach ANOVA nicht signifikant. Näheres s. Text.

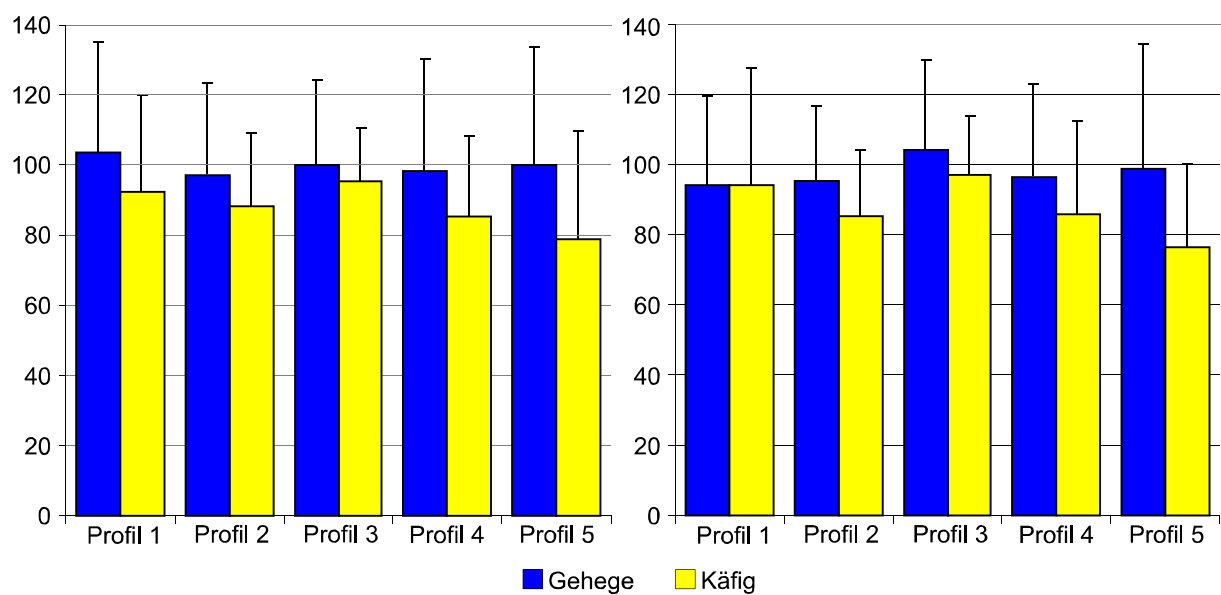


Abb. 3.19: Mittelwerte und Standardabweichungen der DAT-Immunreaktivität über die mediolaterale (links) und dorsoventrale (rechts) Achse im Caudatus-Putamen von Gehege- und Käfigtieren.

Profil 1		Mediolateral			Dorsoventral		
Gehege	Mittelwert & St.abw.	103,2 ± 32,3			93,9 ± 25,8		
Käfig	Mittelwert & St.abw.	92,2 ± 28,1			94,0 ± 33,4		
Regressionsanalyse							
Gehege	Steigungsgleichung	88,565 + 4,89x	p = 0,0003	***	112,52 - 2,66x	p = 0,00001	***
	Korrelationskoeffizient	r = 0,9961			r = 0,9159		
Käfig	Steigungsgleichung	92,007 + 0,073x	p = 0,9095	n.s.	114 - 2,92x	p = 0,000004	***
	Korrelationskoeffizient	r = 0,0711			r = 0,9296		
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)							
	Stichproben		p = 0,4033	n.s.		p = 0,9939	n.s.
	Spalten		p = 0,0180	*		p = 4,25 · 10 ⁻¹²	***
	Wechselwirkung		p = 0,0174	*		p = 0,6224	n.s.

Profil 2		Mediolateral			Dorsoventral		
Gehege	Mittelwert & St.abw.	97,2 ± 26,1			95,2 ± 21,7		
Käfig	Mittelwert & St.abw.	88,4 ± 20,7			85,3 ± 19,3		
Regressionsanalyse							
Gehege	Steigungsgleichung	100,78 - 0,79x	p = 0,4438	n.s.	99,52 - 0,48x	p = 0,082	n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,3173			r = 0,4336		
Käfig	Steigungsgleichung	95,92 - 1,667x	p = 0,0187	*	105,72 - 2,27x	p = 5,929 · 10 ⁻⁸	***
	Korrelationskoeffizient	r = 0,7937			r = 0,9309		
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)							
	Stichproben		p = 0,3909	n.s.		p = 0,2943	n.s.
	Spalten		p = 0,2752	n.s.		p = 0,000071	***
	Wechselwirkung		p = 0,4065	n.s.		p = 0,1795	n.s.

Profil 3		Mediolateral			Dorsoventral		
Gehege	Mittelwert & St.abw.	99,9 ± 24,3			103,9 ± 25,8		
Käfig	Mittelwert & St.abw.	95,6 ± 14,9			97,1 ± 16,6		
Regressionsanalyse							
Gehege	Steigungsgleichung	123,02 - 3,86x	p = 0,0033	**	92,71 + 1,02x	p = 0,00053	***
	Korrelationskoeffizient	r = 0,7978			r = 0,69		
Käfig	Steigungsgleichung	117 - 3,62x	p = 0,0137	*	83,89 + 1,2x	p = 3,43 · 10 ⁻⁶	***
	Korrelationskoeffizient	r = 0,71323			r = 0,829		
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)							
	Stichproben		p = 0,6205	n.s.		p = 0,47	n.s.
	Spalten		p = 5,49 · 10 ⁻¹⁷	***		p = 2,89 · 10 ⁻¹²	***
	Wechselwirkung		p = 0,9912	n.s.		p = 0,9995	n.s.

Die Tabellen auf dieser und der folgenden Seite vergleichen die mittleren Grauwerte entlang je einem mediolateralen und einem dorsoventralen Profil auf fünf Schnittebenen im CPu zwischen Rennmäusen aus Gehege- und aus Käfighaltung (vgl. Abb. 3.18 und Abb. 3.19).

Profil 4		Mediolateral		Dorsoventral		
Gehege	Mittelwert & St.abw.	98,5 +- 32,2		96,5 +- 26,5		
Käfig	Mittelwert & St.abw.	85,3 +- 23,2		86,1 +- 26,6		
Regressionsanalyse						
Gehege	Steigungsgleichung	117,54 - 2,54x	p = 0,0311	*	93,67 + 0,24x	p = 0,4065 n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,576			r = 0,1863	
Käfig	Steigungsgleichung	109,17 - 3,18x	p = 0,00497	**	78,75 + 0,64x	p = 0,0514 n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,7038			r = 0,4203	
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)						
	Stichproben		p = 0,2842	n.s.		p = 0,3691 n.s.
	Spalten		p = 1,61 · 10 ⁻²⁶	***		p = 5,41 · 10 ⁻⁹ ***
	Wechselwirkung		p = 0,7042	n.s.		p = 0,6007 n.s.

Profil 5		Mediolateral		Dorsoventral		
Gehege	Mittelwert & St.abw.	99,8 ± 34,2		98,8 ± 35,4		
Käfig	Mittelwert & St.abw.	78,7 ± 31,2		76,3 ± 23,8		
Regressionsanalyse						
Gehege	Steigungsgleichung	117 - 2,56x	p = 0,00066	***	101,05 - 0,22x	p = 0,3552 n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,8166			r = 0,2246	
Käfig	Steigungsgleichung	98,89 - 2,89x	p = 0,00101	**	64,76 + 1,16x	p = 0,00015 ***
	Korrelationskoeffizient	r = 0,8004			r = 0,7628	
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)						
	Stichproben		p = 0,2171	n.s.		p = 0,1580 n.s.
	Spalten		p = 1,32 · 10 ⁻¹¹	***		p = 0,4561 n.s.
	Wechselwirkung		p = 0,9998	n.s.		p = 0,6823 n.s.

3.2.4 Größe des CPu im Käfig-Gehege-Vergleich

Im Zuge der großflächigen DAT-Auswertung am Binokular wurde auch die Fläche des CPu zwischen den Versuchsgruppen verglichen. Die Ergebnisse werden daher an dieser Stelle präsentiert. Es ergab sich, dass die Striata von Käfigtieren sowohl im rostrokaudalen Vergleich der Flächen mit ANOVA als auch im Vergleich der Volumina über den t-Test höchst signifikant kleiner sind als jene von Gehegetieren (Abb. 3.20). Verrechnet man die Abnahme der Färbedichte auf 91,1% mit der Verkleinerung auf 92,8%, so ergibt sich, dass die absolute Fasermenge im CPu von Käfigtieren 84,5% derer von Gehegetieren beträgt.

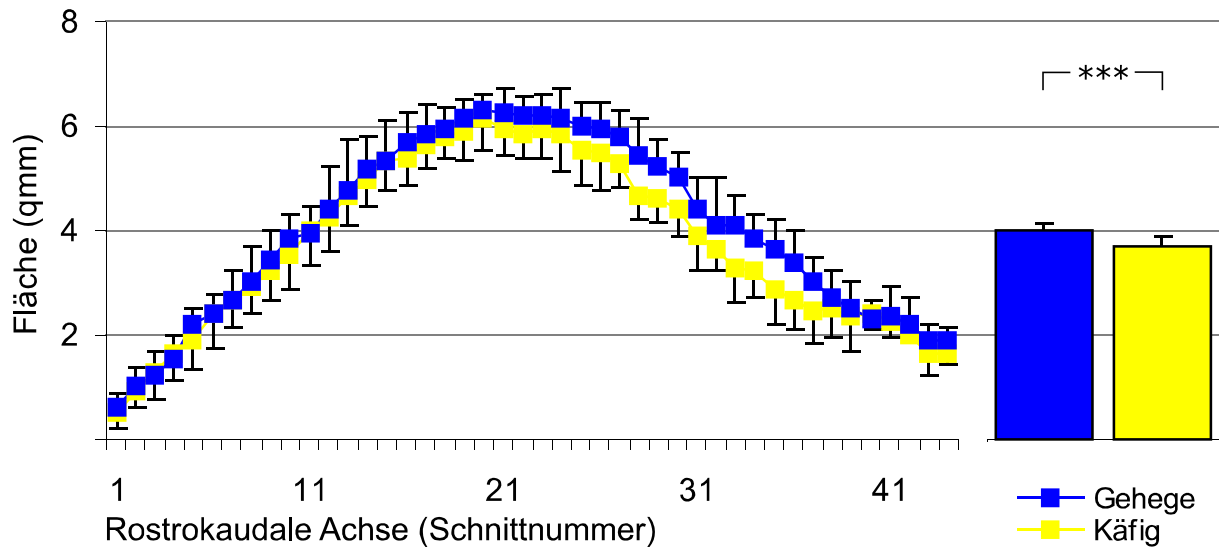


Abb. 3.20: Fläche des Caudatus-Putamen (in mm^2) in jedem von 44 Schnitten entlang der rostrokaudalen Achse bzw. im Mittelwert über alle Schnitte (Säulen). Entlang der rostrokaudalen Achse besteht laut ANOVA ein höchst signifikanter Unterschied zwischen den Stichproben ($p < 0,001$) sowie ein höchst signifikanter Gradient beider Stichproben ($p < 0,001$), aber keine Wechselwirkung zwischen Stichproben und Spalten. Die Mittelwerte über alle Schnitte unterscheiden sich laut t-Test höchst signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,001$).

Gehege	Mittelwert & Standardabweichung	$3717934,9 \pm 168914,9$	
Käfig	Mittelwert & Standardabweichung	$4004557,3 \pm 142650,9$	
	F-Test	$F = 1,4021$	$p = 0,3052$ n.s.
	t-Test		$p = 0,00035$ ***
Regressionsanalyse			
Gehege	Korrelationsgleichung	$y = -11309x^2 + 516352x - 64745$	
	Korrelationskoeffizient	$r = 0,9695$	***
Käfig	Korrelationsgleichung	$y = -10628x^2 + 476376x + 93933$	
	Korrelationskoeffizient	$r = 0,9495$	***
Zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)			
	Stichproben	$p = 0,00035$	***
	Spalten	$p = 0$	***
	Wechselwirkung	$p = 0,1754$	n.s.

Tabelle: Größe des CPu von Gehege- und Käfigtieren in μm^2 .

3.2.5 Zusammenfassung

Die DAT-Immunreaktivität ist in allen Bereichen des CPu bei Käfigtieren signifikant um etwa 9% geringer als bei Gehegetieren. Sie fällt von rostral nach kaudal ab. In der vorderen Hälfte des CPu ist außerdem die DAT-Immunreaktivität medial höher als lateral, und bei Käfigtieren, nicht aber bei Gehegetieren, ventral höher als dorsal. Der CPu von Käfigtieren ist um 7,2% kleiner als der von Gehegetieren.

3.3 Immunhistochemische Darstellung von Serotonin

3.3.1 Erscheinungsbild der striatalen Serotonininnervation

Serotoninfasern durchwachsen den CPu weitaus weniger dicht als den Kortex oder auch andere benachbarte, subkortikale Bereiche wie den Nucleus accumbens, das Pallidum und die Amygdala. Allerdings wird auf den ersten Blick eine Ungleichverteilung innerhalb des CPu deutlich: Während die Innervation im ventralen Bereich recht dicht ist, dünnt sie nach dorsal hin aus und ist gerade im dorsolateralen Bereich sehr spärlich (Abb. 3.22). Dort erscheinen die Faser auch häufig nur als kurze Abschnitte, während in allen drei anderen Ecken des CPu meist lange Fasern mit ausgreifenden Verzweigungen zu erkennen sind.

Obgleich die serotoninergen Fasern im CPu gelegentlich auch durch die myelinisierten Faserbündel ziehen, konzentrieren sie sich doch überwiegend auf das Zellgewebe. Das hat zur Folge, dass sie in kaudalen, ventromedialen Bereichen des CPu, wo die Faserbündel sehr große Querschnittsflächen einnehmen, zwischen diesen im schmalen Zellgewebe zusammengedrängt werden. Während die Serotoninfaserdichte im Zellgewebe hier damit sehr hoch ist, erreicht sie bei einer auf die Gesamtfläche bezogenen Messung, wie unten zu sehen sein wird, nur mäßige Werte.

Die Serotoninfasern im CPu tragen spindelförmige, kleine Varikositäten, wie sie für Fasern des D-Typs, die aus der dorsalen Raphe entspringen (Kosofsky & Molliver 1987), typisch sind (Abb. 21a,b). Im Vergleich dazu zeichnen sich beispielsweise die Fasern im Hippokampus durch kugelige Varikositäten aus, welche sie als Fasern des M-Typs kennzeichnen (Abb. 21c).

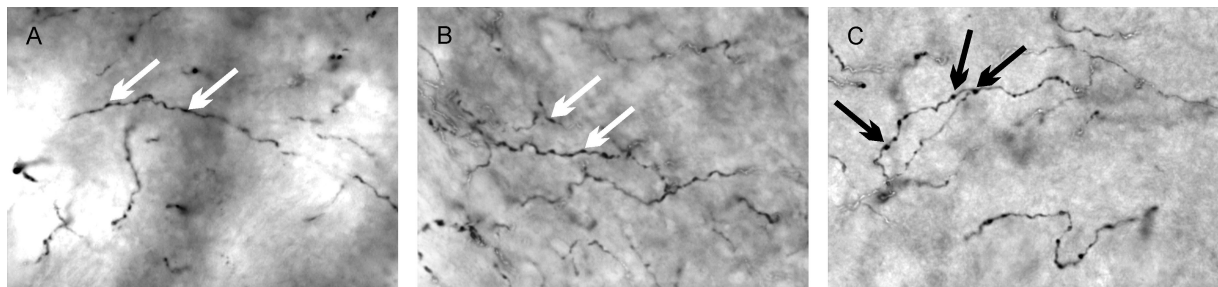


Abb. 3.21: Serotoninerge Fasern aus dem dorsolateralen (A) und ventromedialen (B) Caudatus-Putamen sowie aus dem Hippokampus (C). Beachte bei (A) und (B) die gewundene Erscheinungsform und die spindelförmigen Varikositäten (Pfeile), die typisch sind für D-Fasern. Zum Vergleich die sphärischen Varikositäten (Pfeile) an den M-Fasern im Hippokampus. Vergrößerung ca. 330x.



Abb. 3.22: Serotoninfasern in den vier ausgewählten Messfeldern im dorsomedialen (a), dorsolateralen (b), ventromedialen (c) und ventrolateralen (d) Bereich des CPu. Vergrößerung 90x. Balken: 200 μ m.

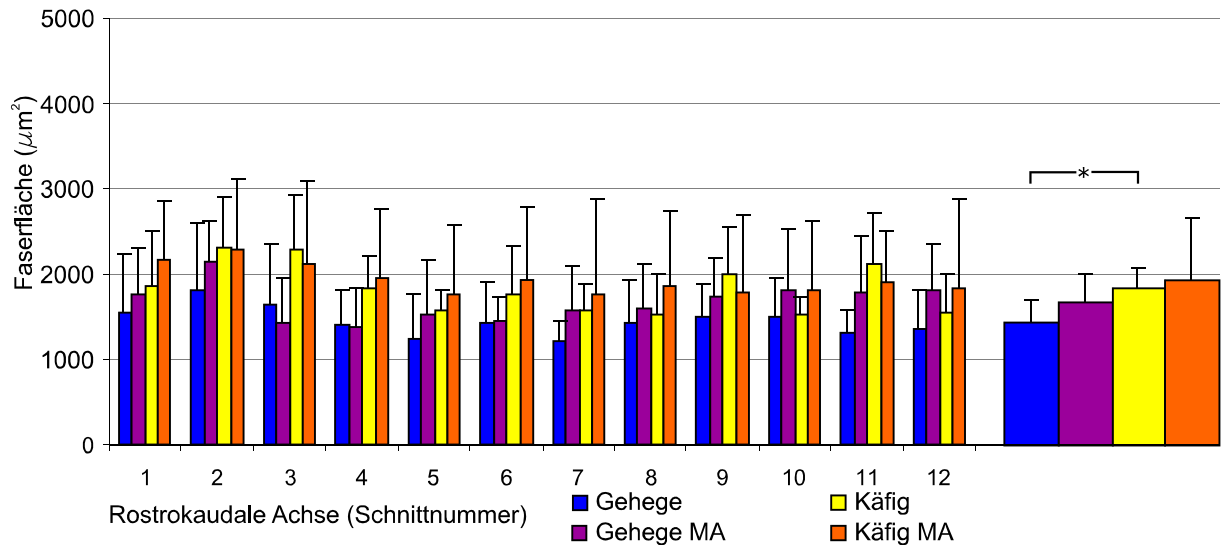


Abb. 3.23: Serotoninfaserdichte im dorsomedialen CPU von Gehege-, Gehege-MA-, Käfig- und Käfig-MA-Tieren, gemessen entlang der rostrokaudalen Achse (links) bzw. im Mittelwert aller Schnitte (rechts). Entlang der rostrokaudalen Achse besteht laut ANOVA ein signifikanter Unterschied zwischen der Gehege- und der Käfiggruppe ($p < 0,05$), der nach t-Test hoch signifikant ist ($p < 0,01$). Mit Ausnahme des Vergleichs Käfig-Gehege-MA ist nach ANOVA in allen Vergleichen die Streuungsursache Spalten signifikant.

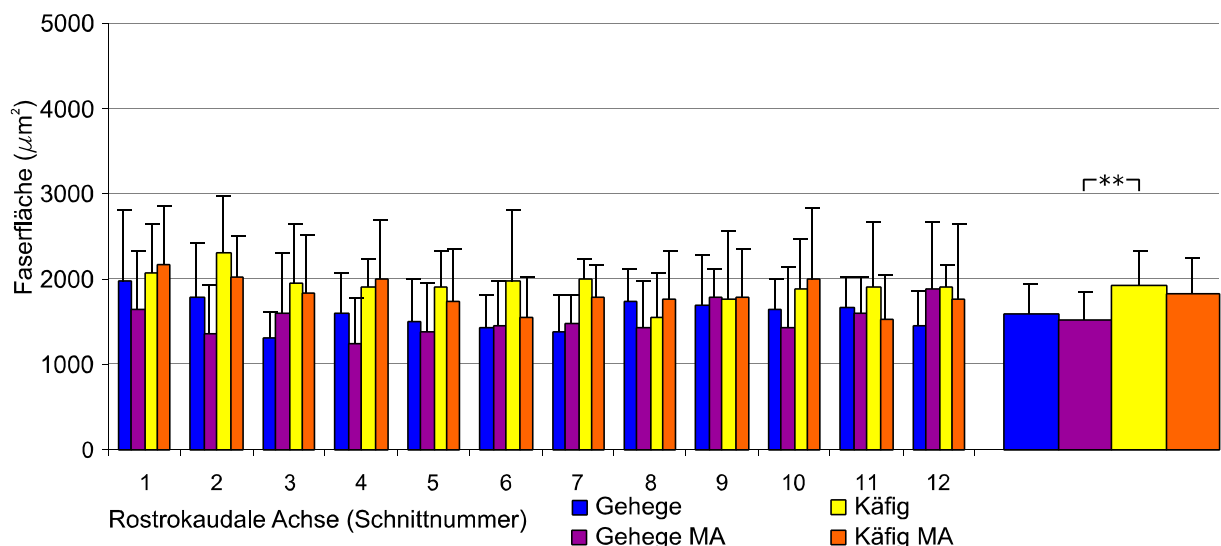


Abb. 3.24: Serotoninfaserdichte im dorsolateralen CPU von Gehege-, Gehege-MA-, Käfig- und Käfig-MA-Tieren, gemessen entlang der rostrokaudalen Achse (links) bzw. im Mittelwert aller Schnitte (rechts). Entlang der rostrokaudalen Achse besteht laut ANOVA ein hoch signifikanter Unterschied zwischen der Käfig- und der Gehege-MA-Gruppe ($p < 0,01$), nach t-Test beträgt das Signifikanzniveau $p = 0,06$. Eine Signifikanz im Faktor Wechselwirkung besteht zwischen der Gehege- und der Käfiggruppe ($p < 0,05$). Im Vergleich der Gehege- und der Käfiggruppe mit der Käfig-MA-Gruppe gibt es einen Einfluss der Streuungsursache Spalten ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$).

3.3.2 Serotonininnervation von Gehege- und Käfigtieren

In allen vier ausgewerteten Bereichen des CPU liegt die Serotoninfaserdichte von Käfigtieren, über die rostrokaudale Achse gemittelt, über der von Gehegetieren (Abb. 3.23-3.26). Dieser Unterschied erreicht im dorsomedialen Messfeld hohe Signifikanz ($p < 0,01$); im dorsolateralen Feld bestätigt die statistische Analyse mit dem t-Test einen entsprechenden Trend ($p < 0,1$). In den ventralen Messfelder unterscheiden sich die Serotoninfaserdichten statistisch nicht.

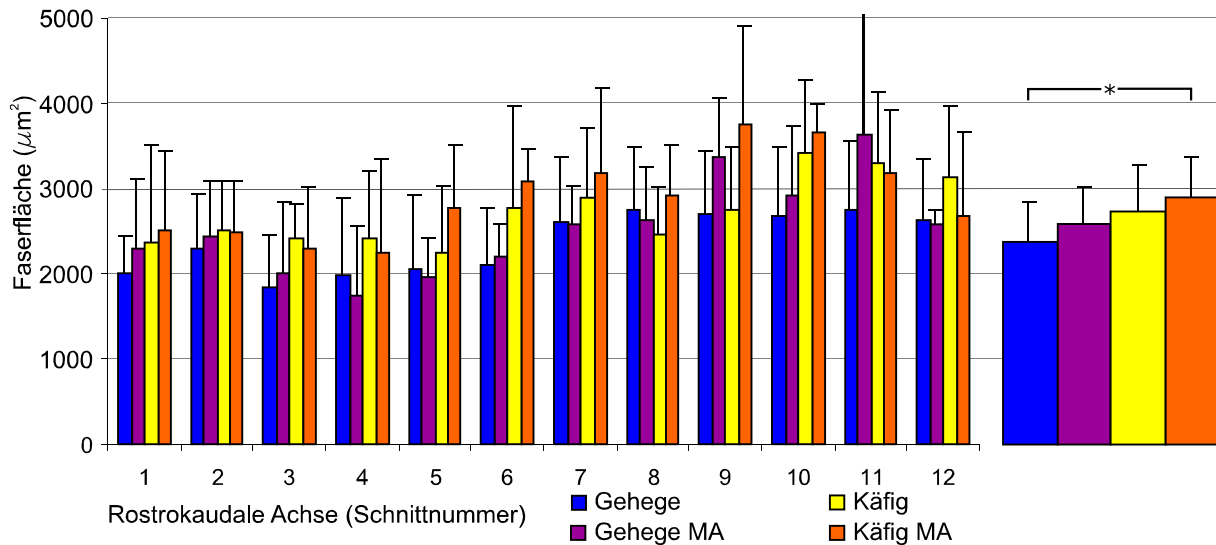


Abb. 3.25: Serotoninfaserdichte im ventrolateralen CPU von Gehege-, Gehege-MA-, Käfig- und Käfig-MA-Tieren, gemessen entlang der rostrokaudalen Achse (links) bzw. im Mittelwert aller Schnitte (rechts). Laut t-Test besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Gehege- und der Käfig-MA-Gruppe ($p < 0,05$). Die Streuungsursache Spalten hat nach ANOVA in allen Vergleichen einen höchst signifikanten Einfluss ($p < 0,001$).

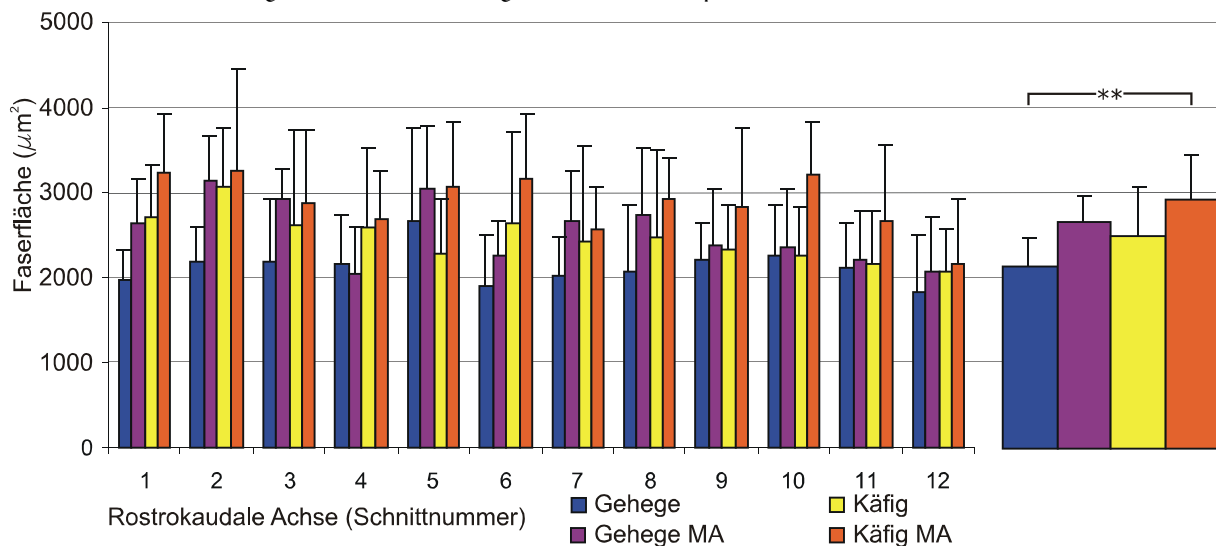


Abb. 3.26: Serotoninfaserdichte im ventromedialen CPU von Gehege-, Gehege-MA-, Käfig- und Käfig-MA-Tieren, gemessen entlang der rostrokaudalen Achse (links) bzw. im Mittelwert aller Schnitte (rechts). Entlang der rostrokaudalen Achse besteht laut ANOVA ein signifikanter Unterschied zwischen der Gehege- und der Käfig-MA-Gruppe ($p < 0,05$), der nach t-Test hoch signifikant ist ($p < 0,01$). Mit Ausnahme des Vergleichs Gehege-Käfig ist nach ANOVA in allen Vergleichen der Einfluss der Streuungsursache Spalten signifikant.

Die Analyse mit ANOVA stützt diesen Befund: Über die gesamte rostrokaudale Achse enthält die Stichprobe Gehege im dorsomedialen CPU signifikant weniger Serotoninfasern als die Stichprobe Käfig ($p < 0,05$). In den anderen Messfeldern gibt es keinen signifikanten Unterschied. Im dorsomedialen und ventrolateralen Bereich zeigt sich eine hohe bis höchste Signifikanz ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$) im Faktor Spalten, was bedeutet, dass die beiden Stichproben gemeinsam einem merklichen Gradienten folgen. Im dorsolateralen Bereich ist der Faktor Wechselwirkung signifikant ($p < 0,05$), das heißt, dass die unterschiedlichen Aufzuchtbedingungen einen Einfluss auf die Neigung des rostrokaudalen Gradienten haben.

Insgesamt festzuhalten ist, dass die Käfigaufzucht bei Rennmäusen im dorsalen Striatum, also im dorsalen und lateralen CPu, zu einer gegenüber Gehegetieren erhöhten Serotoninfaserdichte führt.

3.3.3 Serotonininnervation methamphetaminbehandelter Tiere

Sowohl Gehege- als auch Käfigtiere wurden am Tag 14 mit Methamphetamin (MA) behandelt. Bei beiden Versuchstiergruppen hat diese Behandlung nur geringe Auswirkungen auf die Serotoninfaserdichte im CPu. Weder bei Gehege-MA-Tieren noch bei Käfig-MA-Tieren unterscheidet sich die Faserdichte im dorsalen Bereich des CPu von jener der jeweiligen Kontrolltiere (Abb. 3.23/3.24). Im Vergleich der ventralen Messfelder liegen die MA-Tiere jeweils deutlich über ihren Kontrollen, doch nur im ventromedialen Bereich ist eine signifikante Wirkung der frühkindlichen MA-Gabe zu beobachten: Hier haben Gehege-MA-Tiere gegenüber ihren Kontrollen eine signifikant höhere Serotoninfaserdichte, die das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt ($p=0,06$).

Zwischen Käfig- und Käfig-MA-Tieren ist auch in diesem Messfeld kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Allerdings findet sich eine hoch signifikant ($p<0,01$) höhere Serotoninfaserdichte im ventromedialen CPu von Käfig-MA-Tieren, verglichen mit Gehege-Kontrolltieren, sowie eine signifikant höhere ($p<0,05$) Faserdichte im ventrolateralen Bereich. Über die rostrokaudale Achse gemessen, bestätigt ANOVA diesen Unterschied im ventromedialen CPu als signifikant ($p<0,05$).

Festzustellen ist, dass die frühkindliche MA-Gabe allein keine signifikanten Auswirkungen auf die Serotoninfaserdichte im CPu von käfigaufgezogenen Rennmäusen hat. Bei Gehegetieren bewirkt die Behandlung einen Anstieg der Serotoninfaserdichte im ventromedialen PFC, einem Teil des sogenannten ventralen Striatums. Das Zusammenwirken von Käfigaufzucht und MA-Gabe erhöht gegenüber Gehege-Kontrolltieren ebenfalls signifikant die Serotoninfaserdichte im ventromedialen und ventrolateralen CPu.

Gehege				
Mittelwert & Standardabweichung		1447,41 ± 249,51 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	1597,26 - 23,05x	p = 0,1035	n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,4929		
Käfig				
Mittelwert & Standardabweichung		1832,64 ± 252,11 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	1803,27 - 22,68x	p = 0,3137	n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,3181		
Gehege Methamphetamin				
Mittelwert & Standardabweichung		1668,52 ± 328,67 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	1626,06 + 6,53x	p = 0,7396	n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,1074		
Käfig Methamphetamin				
Mittelwert & Standardabweichung		1928,78 ± 739,18 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	2153,75 - 34,61x	p = 0,0086	**
	Korrelationskoeffizient	r = 0,7173		
Vergleich Gehege-Käfig				
ANOVA	Stichproben		p = 0,0247	*
	Spalten		p = 0,0025	**
	Wechselwirkung		p = 0,5675	n.s.
F-Test		F = 0,9795	p = 0,4894	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,0084	**
Vergleich Gehege-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,4642	n.s.
	Spalten		p = 0,01066	*
	Wechselwirkung		p = 0,9294	n.s.
F-Test		F = 1,7352	p = 0,2448	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,1787	n.s.
Vergleich Gehege-Käfig Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,1545	n.s.
	Spalten		p = 0,0248	*
	Wechselwirkung		p = 0,9310	n.s.
F-Test		F = 0,1139	p = 0,0052	**
t-Test unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen			p = 0,1142	n.s.
Vergleich Käfig-Käfig Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,6649	n.s.
	Spalten		p = 0,00036	***
	Wechselwirkung		p = 0,6677	n.s.
F-Test		F = 0,1163	p = 0,0055	**
t-Test unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen			p = 0,73	n.s.
Vergleich Käfig-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,4321	n.s.
	Spalten		p = 0,0569	n.s.
	Wechselwirkung		p = 0,1494	n.s.
F-Test		F = 1,6996	p = 0,2525	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,3097	n.s.
Vergleich Käfig Methamphetamin-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,5847	n.s.
	Spalten		p = 0,0266	*
	Wechselwirkung		p = 0,0753	n.s.
F-Test		F = 0,1977	p = 0,0465	0
t-Test unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen			p = 0,3926	n.s.

Tabelle: Serotoninnervation im dorsomedialen Messfeld, verglichen unter den vier Versuchstiergruppen.

Gehege				
Mittelwert & Standardabweichung		1594,48 ± 335,59 μ m ²		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	1669,63 - 11,41x	p = 0,498	n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,2171		
Käfig				
Mittelwert & Standardabweichung		1926,66 ± 399,84 μ m ²		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	1825,63 - 12,25x	p = 0,404	n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,2657		
Gehege Methamphetamin				
Mittelwert & Standardabweichung		1522,64 ± 321,62 μ m ²		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	1370,82 + 23,3563x	p = 0,1325	n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,4598		
Käfig Methamphetamin				
Mittelwert & Standardabweichung		1826,67 ± 433,97 μ m ²		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	2017,86 - 29,41x	p = 0,0588	n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,5591		
Vergleich Gehege-Käfig				
	Stichproben		p = 0,1583	n.s.
	Spalten		p = 0,1686	n.s.
	Wechselwirkung		p = 0,0379	*
F-Test		F = 0,7045	p = 0,3278	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,0946	n.s.
Vergleich Gehege-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,2181	n.s.
	Spalten		p = 0,1368	n.s.
	Wechselwirkung		p = 0,231	n.s.
F-Test		F = 0,9185	p = 0,4795	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,6885	n.s.
Vergleich Gehege-Käfig Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,2137	n.s.
	Spalten		p = 0,0037	**
	Wechselwirkung		p = 0,2316	n.s.
F-Test		F = 0,598	p = 0,2569	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,2683	n.s.
Vergleich Käfig-Käfig Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,9588	n.s.
	Spalten		p = 0,026	*
	Wechselwirkung		p = 0,6736	n.s.
F-Test		F = 0,8489	p = 0,4172	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,6151	n.s.
Vergleich Käfig-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,0087	**
	Spalten		p = 0,3779	n.s.
	Wechselwirkung		p = 0,4213	n.s.
F-Test		F = 0,647	p = 0,3264	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,0656	n.s.
Vergleich Käfig Methamphetamin-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,0702	n.s.
	Spalten		p = 0,4707	n.s.
	Wechselwirkung		p = 0,1283	n.s.
F-Test		F = 0,5493	p = 0,2639	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,1854	n.s.

Tabelle: Serotoninnervation im dorsolateralen Messfeld, verglichen unter den vier Versuchstiergruppen.

Gehege				
Mittelwert & Standardabweichung		2370,46 ± 477,87 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	1847,56 + 80,45x	p = 0,00096	***
	Korrelationskoeffizient	r = 0,8248		
Käfig				
Mittelwert & Standardabweichung		2721,79 ± 536,98 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	2002,87 + 77,68x	p = 0,0033	**
	Korrelationskoeffizient	r = 0,7715		
Gehege Methamphetamin				
Mittelwert & Standardabweichung		2584,02 ± 417,17 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	1836,68 + 107,15x	p = 0,0136	*
	Korrelationskoeffizient	r = 0,6867		
Käfig Methamphetamin				
Mittelwert & Standardabweichung		2897,51 ± 482,39 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	2315,40 + 89,56x	p = 0,0212	*
	Korrelationskoeffizient	r = 0,6535		
Vergleich Gehege-Käfig				
ANOVA	Stichproben		p = 0,2401	n.s.
	Spalten		p = 0,00002	***
	Wechselwirkung		p = 0,6765	n.s.
F-Test		F = 0,792	p = 0,3831	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,1831	n.s.
Vergleich Gehege-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,7134	n.s.
	Spalten		p = 0,00001	***
	Wechselwirkung		p = 0,3818	n.s.
F-Test		F = 0,6777	p = 0,3454	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,4992	n.s.
Vergleich Gehege-Käfig Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,1135	n.s.
	Spalten		p = 0,000006	***
	Wechselwirkung		p = 0,5699	n.s.
F-Test		F = 0,9814	p = 0,4904	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,0483	*
Vergleich Käfig-Käfig Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,6347	n.s.
	Spalten		p = 0,00008	***
	Wechselwirkung		p = 0,4026	n.s.
F-Test		F = 1,2392	p = 0,3922	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,5325	n.s.
Vergleich Käfig-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,1656	n.s.
	Spalten		p = 0,00001	***
	Wechselwirkung		p = 0,184	n.s.
F-Test		F = 0,5367	p = 0,2556	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,4829	n.s.
Vergleich Käfig Methamphetamin-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,1508	n.s.
	Spalten		p = 0,00001	***
	Wechselwirkung		p = 0,7826	n.s.
F-Test		F = 0,6651	p = 0,3377	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,1709	n.s.

Tabelle: Serotonininnervation im ventrolateralen Messfeld, verglichen unter den vier Versuchstiergruppen.

Gehege				
Mittelwert & Standardabweichung		2134,06 ± 333,45 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	2200,33 - 10,19x	p = 0,5897	n.s.
	Korrelationskoeffizient	r = 0,1735		
Käfig				
Mittelwert & Standardabweichung		2479,88 ± 581,5 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	2562,66 - 48,89x	p = 0,0098	**
	Korrelationskoeffizient	r = 0,7093		
Gehege Methamphetamin				
Mittelwert & Standardabweichung		2651,61 ± 321,28 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	2939,0 - 61,07x	p = 0,044	*
	Korrelationskoeffizient	r = 0,5887		
Käfig Methamphetamin				
Mittelwert & Standardabweichung		2889,39 ± 534,57 μm^2		
Regressionsanalyse	Steigungsgleichung	3231,84 - 52,68x	p = 0,0478	*
	Korrelationskoeffizient	r = 0,5806		
Vergleich Gehege-Käfig				
ANOVA	Stichproben		p = 0,2556	n.s.
	Spalten		p = 0,2056	n.s.
	Wechselwirkung		p = 0,1779	n.s.
F-Test		F = 0,3288	p = 0,0827	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,1724	n.s.
Vergleich Gehege-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,217	n.s.
	Spalten		p = 0,0002	***
	Wechselwirkung		p = 0,2047	n.s.
F-Test		F = 1,3904	p = 0,3331	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,0601	n.s.
Vergleich Gehege-Käfig Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,0117	*
	Spalten		p = 0,0109	*
	Wechselwirkung		p = 0,2007	n.s.
F-Test		F = 0,3891	p = 0,1181	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,004	**
Vergleich Käfig-Käfig Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,1717	n.s.
	Spalten		p = 0,00016	***
	Wechselwirkung		p = 0,6709	n.s.
F-Test		F = 1,1833	p = 0,415	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,1497	n.s.
Vergleich Käfig-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,5	n.s.
	Spalten		p = 0,0006	***
	Wechselwirkung		p = 0,4644	n.s.
F-Test		F = 0,4572	p = 0,203	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,8257	n.s.
Vergleich Käfig Methamphetamin-Gehege Methamphetamin				
ANOVA	Stichproben		p = 0,3609	n.s.
	Spalten		p = 0,0012	**
	Wechselwirkung		p = 0,4306	n.s.
F-Test		F = 0,541	p = 0,2585	n.s.
t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen			p = 0,1868	n.s.

Tabelle: Serotonininnervation im ventromedialen Messfeld, verglichen unter den vier Versuchstiergruppen

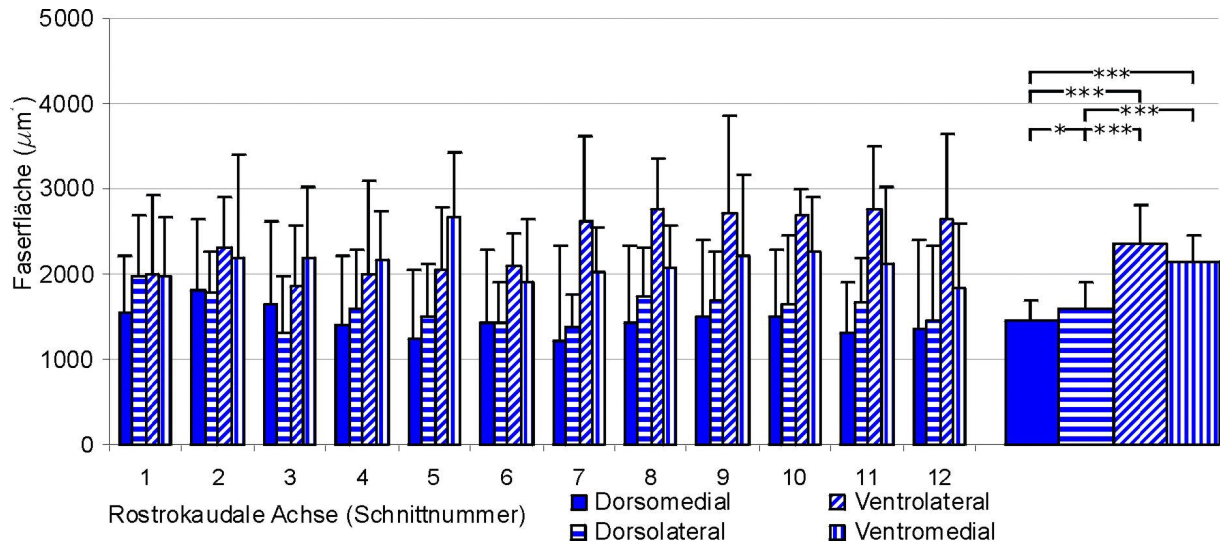


Abb. 3.27: Serotonerge Innervation des Caudatus-Putamen von Gehegetieren im Vergleich der vier ausgewerteten Bereiche. Für nähere Angaben s. Tabelle.

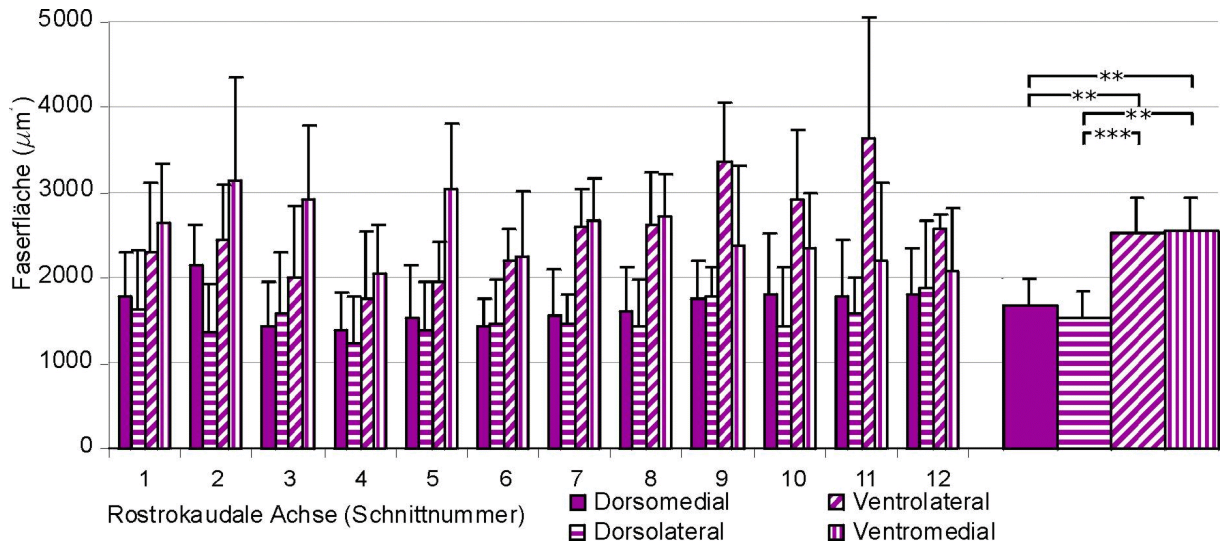


Abb. 3.28: Serotonerge Innervation des Caudatus-Putamen von Gehege-MA-Tieren im Vergleich der vier ausgewerteten Bereiche. Für nähere Angaben s. Tabelle.

3.3.4 Vergleich striataler Bereiche

Nach computergestützter und statistischer Auswertung der Serotoninfaserdichte in den verschiedenen Bereichen des Caudatus-Putamen bestätigt sich der oben beschriebene Eindruck: In allen Versuchstiergruppen liegt die Faserdichte im ventralen Teil deutlich über jener im dorsalen Bereich (Abb. 3.27-3.30). Der Unterschied zwischen einem der beiden dorsalen und einem der beiden ventralen Messfenster ist nach dem t-Test für abhängige Stichproben stets mindestens hoch signifikant ($p < 0,01$), meist höchst signifikant ($p < 0,001$), und auch im Vergleich über die rostrocaudale Achse mit ANOVA wird meist das Signifikanzniveau erreicht. Keinen Unterschied gibt es dagegen jeweils innerhalb der beiden dorsalen bzw. ventralen Messbereiche. Eine Ausnahme bilden hier die Gehegefälle, bei denen sich im dorsolateralen CPU signifikant mehr Serotoninfasern finden als im dorsomedialen ($p < 0,05$ nach t-Test für abhängige Stichproben).

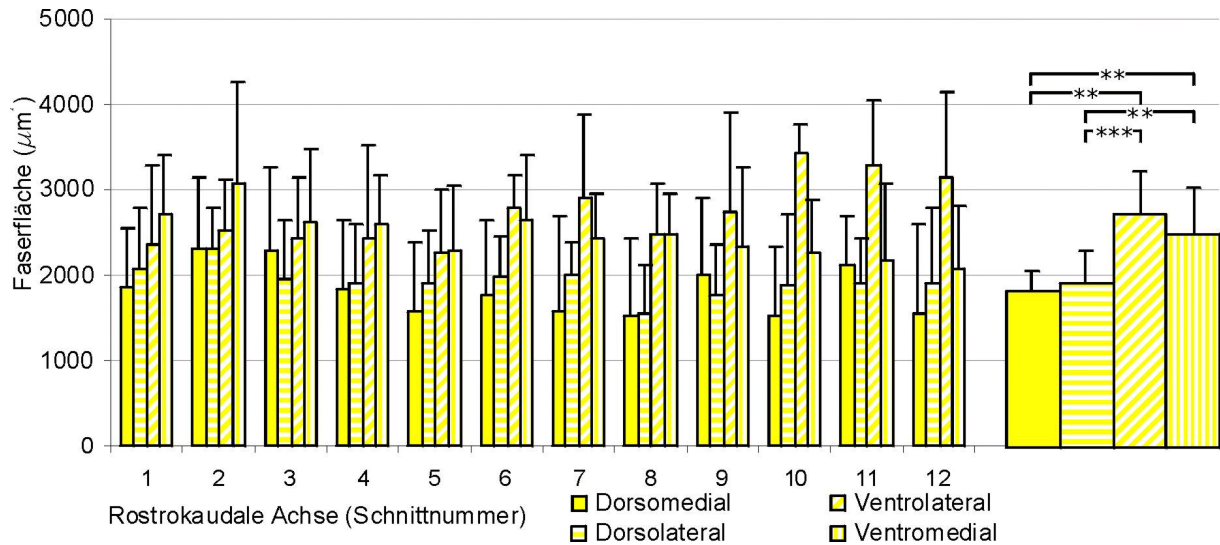


Abb. 3.29: Serotoninerge Innervation des Caudatus-Putamen von Käfigtieren im Vergleich der vier ausgewerteten Bereiche. Für nähere Angaben s. Tabelle.

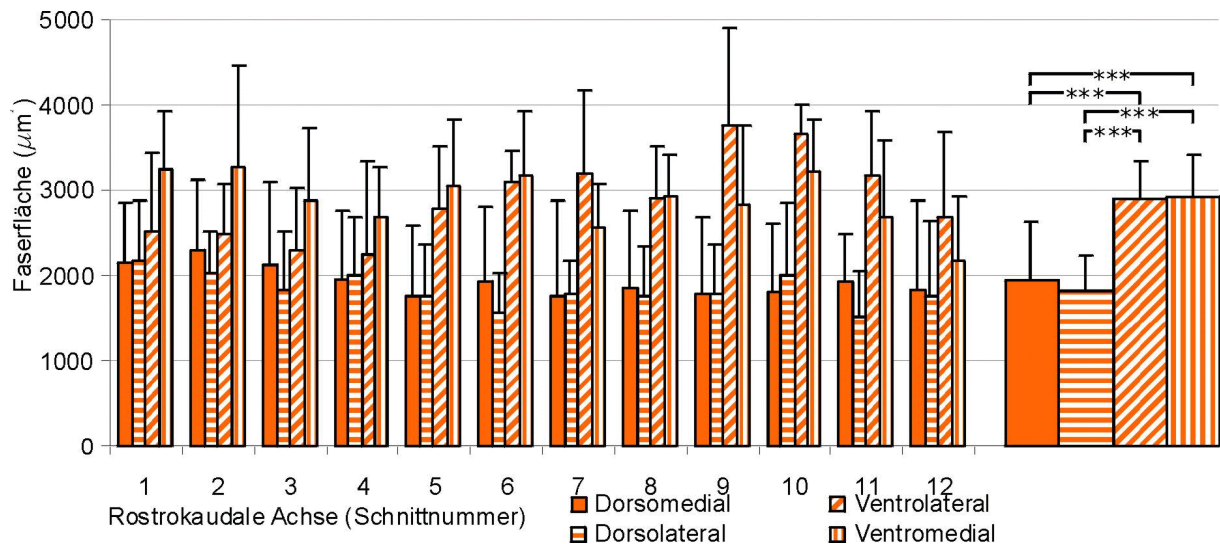


Abb. 3.30: Serotoninerge Innervation des Caudatus-Putamen von Käfigtieren mit juveniler MA-Applikation im Vergleich der vier ausgewerteten Bereiche. Für nähere Angaben s. Tabelle.

Darüber hinaus lässt sich in fast allen Profile entlang der rostrokaudalen Achse ein höchst signifikanter Gradient finden. In allen Versuchstiergruppen sinkt die Serotoninfaserdichte im dorsomedialen, dorsolateralen und ventromedialen Messbereich von rostral nach kaudal ab, während sie im ventrolateralen Bereich deutlich ansteigt. Zu beachten ist hier, dass sich die gemessenen Faserflächen auf das gesamte Messfeld beziehen, und nicht auf das Zellgewebe ohne die myelinisierten Faserbündel. Da diese gerade im ventromedialen Bereich des CPu einen ständig größer werdenden Teil der Schnittfläche einnehmen, wäre hier bei einer auf das Zellgewebe bezogenen Auswertung ebenfalls ein nach kaudal ansteigender Gradient zu erwarten. Im ventrolateralen Teil gibt es keine durchziehenden Faserbündel.

	Gehege	Käfig	Gehege MA	Käfig MA
Dorsomedial - Dorsolateral t-Test für abhängige Stichproben ANOVA	p = 0,0399 *	p = 0,5407 n.s.	p = 0,0545 n.s.	p = 0,4773 n.s.
Stichproben	p = 0,3892 n.s.	p = 0,6843 n.s.	p = 0,4551 n.s.	p = 0,8898 n.s.
Spalten	p = 0,0291 *	p = 0,0219 *	p = 0,2118 n.s.	p = 0,0137 *
Wechselwirkung	p = 0,3427 n.s.	p = 0,1018 n.s.	p = 0,6073 n.s.	p = 0,5736 n.s.
Dorsomedial - Ventrolateral t-Test für abhängige Stichproben ANOVA	p = 0,0003 ***	p = 0,0019 **	p = 0,0005 ***	p = 0,0007 ***
Stichproben	p = 0,001 ***	p = 0,0089 **	p = 0,002 **	p = 0,0472 *
Spalten	p = 0,0525 n.s.	p = 0,0662 n.s.	p = 0,00001 ***	p = 0,4396 n.s.
Wechselwirkung	p = 0,0071 **	p = 0,0048 **	p = 0,0164 *	p = 0,0002 ***
Dorsomedial - Ventromedial t-Test für abhängige Stichproben ANOVA	p = 0,00001 ***	p = 0,0089 **	p = 0,004 **	p = 0,00002 ***
Stichproben	p = 0,0018 **	p = 0,0518 n.s.	p = 0,0019 **	p = 0,0468 *
Spalten	p = 0,4609 n.s.	p = 0,0011 **	p = 0,0011 **	p = 0,0011 **
Wechselwirkung	p = 0,5401 n.s.	p = 0,3173 n.s.	p = 0,02115 *	p = 0,1927 n.s.
Dorsolateral - Ventrolateral t-Test für abhängige Stichproben ANOVA	p = 0,0001 ***	p = 0,0002 ***	p = 0,0007 ***	p = 0,00004 ***
Stichproben	p = 0,0058 **	p = 0,0224 *	p = 0,0007 ***	p = 0,0079 **
Spalten	p = 0,0012 **	p = 0,022 *	p = 0,0001 ***	p = 0,1302 n.s.
Wechselwirkung	p = 0,0061 **	p = 0,0751 n.s.	p = 0,0212 *	p = 0,0012 **
Dorsolateral - Ventromedial t-Test für abhängige Stichproben ANOVA	p = 0,00001 ***	p = 0,0011 **	p = 0,002 **	p = 0,00004 ***
Stichproben	p = 0,0192 *	p = 0,1226 n.s.	p = 0,0006 ***	p = 0,0087 **
Spalten	p = 0,2693 n.s.	p = 0,0148 *	p = 0,086 n.s.	p = 0,0004 ***
Wechselwirkung	p = 0,1545 n.s.	p = 0,2789 n.s.	p = 0,0046 **	p = 0,4522 n.s.
Ventrolateral - Ventromedial t-Test für abhängige Stichproben ANOVA	p = 0,0881 n.s.	p = 0,1811 n.s.	p = 0,942 n.s.	p = 0,8829 n.s.
Stichproben	p = 0,2602 n.s.	p = 0,3234 n.s.	p = 0,9695 n.s.	p = 0,9476 n.s.
Spalten	p = 0,0263 *	p = 0,491 n.s.	p = 0,0015 **	p = 0,0095 **
Wechselwirkung	p = 0,0566 n.s.	p = 0,0008 ***	p = $1,8 \cdot 10^{-6}$ ***	p = 0,0028 **

Tabelle: Vergleich der Serotonininnervation zwischen den vier Messfeldern im CPu innerhalb jeder Versuchstiergruppe.

3.3.5 Zusammenfassung

Die Innervationsdichte mit Serotoninfasern ist im ventralen CPu von Rennmäusen höher als im dorsalen und steigt im ventralen CPu von rostral nach kaudal an. Die Fasern sind dank ihrer spindelförmigen Varikositäten klar dem D-Typ zuzuordnen und entspringen somit der dorsalen Raphe.

Bei Käfigtieren ist die Serotoninfaserdichte im dorsomedialen CPu signifikant höher als bei Gehegetieren, im dorsolateralen Bereich lässt sich ein entsprechender Trend beobachten.

Käfigaufzucht allein hat keine Auswirkungen auf die Serotoninfaserdichte im ventrolateralen und ventromedialen CPu.

Frühkindliche MA-Behandlung erhöht bei Gehegetieren die Serotoninfaserdichte im ventromedialen CPu, während sie in den anderen drei Messfeldern unbeeinflusst bleibt. Auf die Serotoninnervation des CPu von Käfigtieren hat die Behandlung keine signifikanten Auswirkungen. Das Zusammenwirken von Käfigaufzucht und frühkindlicher MA-Gabe erhöht dagegen die Serotoninfaserdichte im ventrolateralen und vor allem im ventromedialen CPu.

	Gehege - Käfig	Gehege - Gehege MA	Gehege - Käfig MA	Käfig - Käfig MA	Käfig - Gehege MA	Gehege MA - Käfig MA
Dorsomedial	126,6% *	115,3% n.s.	133,3% n.s.	105,2% n.s.	91,0% n.s.	115,6% n.s.
Dorsolateral	120,8% n.s.	95,5% n.s.	114,6% n.s.	94,8% n.s.	79,0% **	120,0% n.s.
Ventrolateral	114,8% n.s.	109,0% n.s.	122,2% *	106,5% n.s.	94,9% n.s.	112,1% n.s.
Ventromedial	116,2% n.s.	124,3% n.s.	135,4% **	116,5% n.s.	106,9% n.s.	109,0% n.s.
Gesamt	119,6%	111,0%	126,4%	105,8%	93,0%	114,2%

4 Diskussion

Im Striatum konvergieren die neuromodulatorischen Bahnen mit Dopamin (DA) aus der Substantia nigra (SNc) und dem ventralen Tegmentum (VTA) und Serotonin (5-HT) aus der dorsalen Raphe, sowie die Ausgänge von Neokortex, Hippokampus (HC) und Amygdala. Das Striatum wird damit zu einem zentralen Gebiet für die Steuerung nicht nur der Motorik, sondern auch der Kognition und Motivation. Es verwundert nicht, dass dieser wichtige Knotenpunkt sowohl in motorischen Störungen (Parkinsonerkrankung, Chorea Huntington) als auch in emotionalen Erkrankungen, etwa Psychosen, betroffen ist (Chase et al. 1998, Grace 1993, Weinberger & Lipska 1995). Insbesondere psychomotorische Störungen, in denen die beiden Aspekte zusammenkommen, haben hier ihr neuronales Substrat. Darum wurde in dieser Arbeit untersucht, wie die wichtigsten Afferenzen des Caudatus-Putamen (CPu) als Teil des Striatums auf umweltbedingte und pharmakologische Schädigungen reagieren, die verlässlich zu motorischen und kognitiven Störungen führen.

Zum Ersten wurde durch Biocytin-Tracing festgestellt, dass die glutamaterge Efferenz vom Präfrontalkortex (PFC) in den Caudatus-Putamen (CPu) durch eine frühkindliche Methamphetamine (MA)-Gabe bleibend gestört wird. Diese Verbindung ist für kognitive und motorische Leistungen äußerst wichtig; durch sie überträgt der Kortex neu entworfene Strategien, die unter dopaminergem Einfluss im Striatum eingeschrieben werden (Wise et al. 1996). CPu und Nucleus accumbens (NAc) sind folglich die Strukturen, in denen operantes Lernen vermittelt (Phillips & Carr 1987, Setlow 1997) bzw. durch latente Inhibition verhindert wird (Weiner et al. 1998). Eine Störung in der Kommunikation zwischen Kortex und Striatum wirft somit ein scharfes Licht auf die Entstehung von Bewegungsstörungen.

Zum Zweiten stellte sich in einer quantitativen immunhistochemischen Erfassung des Dopamintransporters (DAT) heraus, dass die dopaminerge Innervation des CPu durch Käfigaufzucht geschädigt wird. Angesichts der zentralen Rolle, welche DA im CPu für die Regelung von Bewegungen spielt, ist dieses Ergebnis sehr aufschlussreich für die Erklärung der Stereotypien, welche bei Käfigtieren zu beobachten sind.

Drittens schließlich wird auch die serotoninerge Innervation des CPu sowohl durch Käfigaufzucht als auch durch frühkindliche MA-Gabe beeinflusst, wie eine immunhistochemische Darstellung der 5-HT-Fasern ergab. 5-HT regelt die Aktivität des DA-Systems (Benloucif et al. 1993), dämpft die Impulsivität des Verhaltens (Soubrié 1986) und ist ein Hauptfaktor in der Genese psychischer Störungen (Heinz 1999), so dass die Ergebnisse in diesem Kontext betrachtet werden müssen.

Im Folgenden werden diese drei Themen erst für sich und dann zusammenfassend diskutiert, ehe abschließend versucht wird, eine Theorie stereotypen Verhaltens als einem klassischen Symptom psychomotorischer Störungen zu entwerfen.

4.1 Darstellung der kortikostriatalen Verbindungen mit Biocytin

4.1.1 Anatomie der kortikostriatalen Verbindungen

Die Ergebnisse der Biocytinstudie bestätigen, dass die kortikostriatalen Efferenzen sehr gezielt und geordnet im CPu einlaufen, wie es für die Feinabstimmung kognitiver und motorischer Problemlösungen notwendig ist. Die Projektionen des FR2-Kortex zielen in vorhersagbare Bereiche des CPu (vgl. McGeorge & Faull 1989). Während sie im rostralen CPu in seinem lateralen, motorischen Bereich ankommen, terminieren sie im mittleren CPu ausschließlich im ventromedialen Bereich, der in motivationale und kognitive Aufgaben eingebunden ist und auch Afferenzen aus dem HC und der Amygdala erhält (Kelley et al. 1982). Eine sehr gut mit der vorliegenden vergleichbare Studie von Ebrahimi et al. (1982) zeigt bei der Ratte aus Injektionen in den FR2-Kortex ähnliche Terminationismuster im CPu. Sie bringt die Projektionen darüber hinaus in Zusammenhang mit der motorischen Steuerung im Kopfbereich. Die parallelen Terminationsschichten, die auch in der vorliegenden Arbeit gefunden wurden, entsprechen der striatalen Matrix, wie durch Immunhistochemie auf Calbindin gezeigt wurde (ebd.). Die Matrix wird funktional überwiegend motorischer Verrechnung zugeordnet (Graybiel 1990). Im CPu werden also kognitiv-motivationale mit motorischen Aspekten verknüpft, wobei der FR2-Kortex in beide Zusammenhänge eingebunden ist. Diese enge Verzahnung unterschiedlicher Funktionsbereiche wird noch verstärkt durch die mosaikartige Durchmischung der somatotopischen Abbildung (Brown et al. 1998) und die Kommunikation über Striosom-Matrix-Grenzen hinaus (Graybiel 1990). Sie macht deutlich, wie wesentlich es für das Funktionieren des kortikostriatalen Systems ist, dass die Verbindungen von Kortex zum Striatum korrekt ausgebildet werden.

4.1.2 Neurotoxische Störung der postnatalen neuronalen Verschaltung

Eine einmalige Gabe von Methamphetamin am Tag 14 stört die postnatale Reifung der kortikostriatalen Efferenzen. Das ist das herausragende Ergebnis der vorliegenden Tracerstudie. Wie kann es zu diesem abnormen Verbindungsmuster kommen?

Die ersten drei Lebenswochen sind bei nesthockenden Nagetieren eine Phase höchst dynamischen Geschehens in der kortikalen Verschaltung. In dieser Zeit kann man in Verlaufsstudien das Einwachsen der kortikostriatalen Fasern beobachten, die zum Zeitpunkt der Geburt noch gar nicht vorhanden sind (Christensen et al. 1999). Dementsprechend steigt die Zahl exzitatorischer Synapsen im CPu in dieser Zeit rasch an (Sharpe & Tepper 1998). Der stärkste Zuwachs sowohl an Afferenzen als auch an postsynaptischen Spines ereignet sich in der dritten Woche zwischen Tag 13 und Tag 17 (Hattori & McGeer 1973); das ist auch die Zeit, in der die bedeutendsten elektrophysiologischen Veränderungen stattfinden (Sharpe & Tepper 1998). Am Tag 14 wird die Striosom-Matrix-Organisation erkennbar (Christensen et al. 1999), am Tag darauf werden die Neuronen des CPu erstmals spontanaktiv (Sharpe & Tepper 1998).

Genau in diese Phase des Umbruchs greift nun die frühkindliche MA-Gabe am sensiblen Zeitpunkten ein. Die Pyramidenzellen des PFC sind zur Geburt noch unreif. Erst zwischen Tag

6 und Tag 18 regen die ankommenden thalamischen und monoaminergen Fasern das Wachstum der Dendriten an (Petit 1988, Uylings et al. 1990). Werden die monoaminergen Afferenzen experimentell geschädigt, so stört das folglich auch die Entwicklung der Pyramidenzellen (Kalsbeek et al. 1989, 1990). Eine solche Schädigung ist die MA-Gabe am Tag 14, welche die mesopräfrontale DA-Bahn zu einem Zeitpunkt trifft, da erst ein kleiner Teil der späteren Fasern vorhanden ist, und dazu führt, dass noch das ausgereifte DA-Fasernetz weitaus dünner ist als bei Kontrolltieren (Dawirs et al. 1993, 1994). Für die Pyramidenzellen hat das die Folge, dass die Spinedichte auf ihren Dendriten hoch signifikant erhöht ist (Bläsing et al. 2001).

Weshalb kann sich diese Veränderung des dendritischen Eingangs nun auf die axonalen Projektionen der Pyramidenzellen auswirken? Man muss wissen, dass die kortikalen Projektionen von Nagern in der dritten Lebenswoche grundlegend umgebaut werden. Dargestellt worden ist dieser Umbau an den interhemisphärischen Verbindungen des parietalen Kortex (Ivy & Killackey 1981). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, dass die kortikostriatalen Projektionen des PFC in dieses Geschehen mit eingebunden sind: Während bei jung-erwachsenen Kontrolltieren aus den Pyramidenzellen der äußeren Kortexschichten ausgeprägte kortikostriatale Projektionen entspringen, sind bei methamphetaminbehandelten Käfigtieren (und, nach zeichnerischer Bewertung, auch Gehege-MA-Tieren) striatale Efferenzen aus diesen Laminae deutlich schwächer und manchmal kaum vorhanden. Die Projektionen aus tiefen Injektionen wirken dafür übermäßig dicht.

Zur Geburt ist im parietalen Kortex der Ratte ein Überschuss an kontralateralen Fasern angelegt, die alle aus Pyramidenzellen der Laminae V und VI entspringen. In den ersten Lebenswochen wird der überwiegende Teil dieser Verbindungen, der nicht funktional eingebunden ist, eliminiert. Gleichzeitig verschieben sich die Ursprungsschichten der Projektionen nach außen: Die Axone aus Lamina VI werden vollständig zurückgenommen, dafür wachsen in der dritten Lebenswoche kallosale Axone aus den Lamina III-Pyramiden aus (Ivy & Killackey 1981).

Ebenso wie die kortikokortikalen Projektionen entspringen auch die kortikostriatalen Verbindungen vorwiegend aus den Laminae III und V (Iñíguez et al. 1990, Akintunde & Buxton 1992, Lévesque et al. 1996), im Unterschied zu allen anderen kortikofugalen Bahnen, die ausschließlich aus Lamina V kommen (Royce 1982). Die kortikostriatalen Axone aus Lamina V, welche die große Mehrheit bilden, sind stets Kollaterale von Projektionen in den Hirnstamm und das Rückenmark (Cowan & Wilson 1994, Lévesque et al. 1996), jene aus Lamina III hingegen zweigen von Axonen in die kontralaterale Hemisphäre ab, so dass es vermutlich *kein rein kortikostriatales* Axon gibt (Lévesque et al. 1996). Die kortikokortikalen und die kortikostriatalen Projektionen aus Lamina III kommen somit nicht nur von denselben Neuronen, man darf auch annehmen, dass sie zur selben Zeit ausgesandt werden. Dafür sprechen möglicherweise auch die Ergebnisse einer Tracerstudie, deren Autoren zwar davon sprechen, dass ab Tag 7 vom CPu aus retrograd markierte Neuronen in den Laminae III, V und VI zu finden seien, in ihren graphischen Darstellungen jedoch ausschließlich Lamina V-Pyramiden zeigen, zu denen sich ab Tag 14 ganz vereinzelte und erst an Tag 21 zahlreiche Zellen in Lamina III gesellen (Iñíguez et al. 1990). Ein weiterer Hinweis liegt darin, dass die Pyramidenzellen der Lamina III in die striatale Matrix projizieren (Gerfen 1989), die Striosom-Matrix-Organisation sich aber erst ab Tag 14 ausbildet (Christensen et al. 1999).

Was die kortikokortikalen Verbindungen betrifft, so ist bekannt, dass sowohl Umwelteinflüsse als auch genetische Schäden die postnatale Umverschaltung stören können (Shatz 1977, Innocenti & Frost 1979). Wie die vorliegenden Daten belegen, erreicht dasselbe offensichtlich für die kortikostriatalen Projektionen die MA-Applikation am Tag 14 (Daten für die kontralateralen Projektionen liegen zwar vor, wurden aber noch nicht ausgewertet). Dass der Eingriff sich besonders auf die Neurone in der Lamina III auswirkt, liegt nahe: Zwischen Tag 12 und Tag 20 wachsen dort gerade die serotoninergeren und dopaminergen Fasern ein, während sie in Lamina V schon lange vorher vorhanden waren (Lidov & Molliver 1982, Kalsbeek et al. 1988). Schon in dieser frühen Zeit wird DA im PFC gebraucht, um seine kognitiven Leistungen zu ermöglichen (Diamond 1996). Dopamin vollbringt diese Aufgabe über eine sowohl indirekte als auch direkte Hemmung der Pyramidenzellen (Pirou et al. 1992). Wenn diese Hemmung aufgrund der MA-Läsion wegfällt, kompensiert das präfrontale Nervennetz dies einerseits durch die Vermehrung GABAerger Profile (Nossoll et al. 1997), andererseits durch die Erhöhung der dendritischen Spinezahl an den Pyramidenzellen (Bläsing et al. 2001). Ehe jedoch diese Kompensationsmechanismen greifen, befinden sich die Pyramidenzellen vermutlich vorübergehend in einem labilen Zustand, in dem sie nicht funktional eingebunden sind. Funktionale Tätigkeit ist aber die Bedingung dafür, dass die kortikalen Projektionen ausgebildet und gefestigt werden (Ivy & Killackey 1981). Die vorübergehende Perturbation durch die MA-Gabe, welche gefolgt wird von einer chronischen Störung der Kortexreifung, genügt offensichtlich, um diesen Vorgang bleibend zu behindern.

Nur vermuten kann man, dass darüber hinaus auch die Histoarchitektur des CPU geschädigt sein dürfte. Die dopaminerge Innervation des Striatums erfährt ihren stärksten Wachstumsschub postnatal in der zweiten und dritten Woche (Noisin & Thomas 1988). In einer *in vitro*-Gewebekultur, die diesen Verlauf genau nachempfindet (Einwachsen der Fasern zwischen Tag 10 und Tag 19), wurde gezeigt, dass ein Glutamatantagonist die Fasern vollständig daran hindert, das Striatum zu innervieren (Plenz & Kitai 1998). Von den erregenden Afferenzen hängt es also ab, wie sich die Dopamininnervation des CPU ausbildet, und von dieser wiederum das Wachstum der striatalen Neurone (Tennyson et al. 1982). Ob die MA-Gabe am Tag 14 tatsächlich in diese Prozesse störend eingreift, müsste in weiteren Studien geprüft werden.

Demgegenüber hat isolierte Aufzucht keine erkennbaren Auswirkungen auf das Muster der kortikostriatalen Projektion. Da unter Käfigaufzucht, verglichen mit Gehegeaufzucht, die mesopräfrontale Dopaminbahn ebenso vermindert reift (Winterfeld et al. 1998) wie nach frühkindlicher MA-Gabe, verglichen mit Käfig-Kontrollen (Dawirs et al. 1994), könnte dieses Ergebnis überraschen. Aber am Tag 14 sind im medialen PFC erst 4% der späteren Dopaminfasern vorhanden (Dawirs et al. 1993). Die Käfigumwelt übt ihren hemmenden Einfluss auf das Wachstum der präfrontalen DA-Innervation erst später, in deren beschleunigter Phase während der Adoleszenz aus.

4.1.3 Bedeutung der kortikostriatalen Fehlverbindung für das Verhalten

Rennmäuse, denen am Tag 14 eine Dosis MA verabreicht wurde, haben als junge Erwachsene am Tag 90 Schwierigkeiten beim Verzögerungslernen und sind im *open field*-Test hyperaktiv (Dawirs et al. 1996). Diese Verhaltensauffälligkeiten werden vor allem darauf zurückgeführt, dass der PFC nur eingeschränkt leistungsfähig ist. Allerdings vollführt der PFC seine Funktionen nicht als eigenständiges Modul, sondern in der Kommunikation mit anderen Gehirngebieten, besonders mit den Basalganglien (Wise et al. 1996). Nicht nur speist er selbst seine Aktivität in die PFC-CPU/NAC-Thalamus-PFC-Schleife ein, er erhält über die Basalganglien auch massiv Informationen, die aus anderen Kortexregionen stammen. Wise et al. (1996) gehen sogar so weit, die gängige Sicht, wonach die Basalganglien die ausführende Station für die Entscheidungen des PFC sind, dahin umzudrehen, dass der PFC die Durchgangsstation zu anderen Kortexgebieten für die Entscheidungen der Basalganglien sei. Mag diese Darstellung auch überspitzt sein, so verdeutlicht sie doch, dass PFC und CPU ihre Leistungen nur als in sich eng gekoppeltes System vollbringen. Es überrascht daher nicht, dass Läsionen derjenigen Bereiche des CPU, in welche der PFC projiziert, das Arbeitsgedächtnis ähnlich schädigen wie Läsionen des PFC selbst (Divac et al. 1967, Goldman et al. 1972). Die Basalganglien sind an vielen Formen des Lernens beteiligt und haben auch eine verrechnende und ausführende Rolle (Wise et al. 1996, Brown et al. 1997). Die Lernschwächen und Bewegungsstörungen MA-behandelter Rennmäuse sind folglich auch darauf zurückzuführen, dass die Verbindungen des Kortex zum CPU abnorm ausgebildet sind.

Die Minderung der kortikalen Kontrolle auf das Striatum ist eine mögliche Ursache stereotypen Verhaltens (Whishaw et al. 1992, Lipska et al. 1995). Dieser Effekt könnte darauf beruhen, dass das Glutamat-Dopamin-Gleichgewicht im Striatum verschoben ist, wie es für Schizophrenien angenommen wird (Carlsson & Carlsson 1990, Carlsson et al. 1997, Goff & Wine 1997), und auch für die Parkinsonerkrankung, in der die relative Glutamathyperaktivität dazu führen könnte, dass das Umschalten zwischen Bewegungsprogrammen erschwert und „selbstgesteuertes“ durch „fremdgesteuertes“ Verhalten ersetzt wird (Lannes & Micheletti 1994, Schmidt 1995). Dass verminderte kortikale Kontrolle Stereotypen leichter auslösbar macht, könnte auch daran liegen, dass die Efferenzen aller Kortexgebiete im Striatum miteinander in Konkurrenz stehen: Fällt eine Projektion, in diesem Falle die des PFC, die mit kognitiven Funktionen betraut ist, fort, dann haben es die Programme der verbleibenden Schleifen leichter, zur Ausführung zu gelangen (Whishaw et al. 1992). Die beiden Möglichkeiten schließen einander nicht aus, beide Mechanismen dürften bei psychomotorischen Störungen eine Rolle spielen. Wie der PFC die DA-Ausschüttung im Striatum zu regeln vermag, wird unten näher diskutiert. Hier soll nur kurz darauf hingewiesen werden, dass eine solche Verschiebung im Gleichgewicht der kortikostriatalen Schleifen so zu verstehen sein könnte, dass ein stereotypisierendes Tier sein Verhalten unwillkürlich und ohne die Möglichkeit der kognitiven Steuerung ausübt. Dies entspricht der ethologischen Beobachtung, dass stereotypes Verhalten so wirkt, als werde es in Trance ausgeführt (Van Putten, persönl. Mitteilung).

4.1.4 Dyskonnektionssyndrom

Erstmals wird in dieser Arbeit gezeigt, dass ein pharmakologischer Eingriff, der die lokale Zytoarchitektur des PFC verändert, auch seine efferenten Bahnen strukturell beeinflusst. Während die Projektionen aus den äußeren Kortexschichten in ihrer Entwicklung behindert werden, bleibt eine Überzahl von Efferenzen aus den tieferen Schichten erhalten. Dieser Befund erinnert an ein Phänomen, das von psychomotorischen Störungen bei Menschen bekannt ist: Schizophrene haben im PFC und mit ihm assoziierten Kortexfeldern eine geringere Zelldichte in äußeren Kortexschichten und eine höhere in den inneren als gesunde Kontrollpersonen (Jakob & Beckmann 1986, Akbarian et al. 1993). Dieser Befund deutet auf eine Störung der Neurogenmigration hin, die im Fötus von innen nach außen abläuft (Rakic 1982). Tatsächlich bestätigen neue epidemiologische Studien, dass schon eine geringfügige Störung im fünften Schwangerschaftsmonat die Laminierung des zingulären Kortex schädigen und zur Schizophrenie führen kann (Beckmann 1999).

Dieser Befund hat, in Verbindung mit Ergebnissen aus Positronen-Emissions-Tomographie-Studien, zu der Hypothese geführt, dass eine gestörte Verschaltung der Efferenzen aus dem PFC die Hauptursache für Schizophrenien sei (Weinberger 1993, Weinberger & Lipska 1995). Gestützt wird diese Vermutung durch das Modell der metachromatischen Leukodystrophie, einer Demyelinisierungserkrankung, welche ebenfalls zu Verhaltenssymptomen der Schizophrenie führt (Hyde et al. 1991). Diese gestörte Verknüpfung wird „Dyskonnektion“ genannt, womit ausgedrückt werden soll, dass die Verbindungen nicht etwa völlig durchtrennt, sondern unsauber geknüpft seien (Weinberger & Lipska 1995). Die Folge wäre eine fehlerhafte oder durchrauschte Übermittlung von Information, die unter Umständen mehr Schaden anrichtet als das gänzliche Fehlen von Information.

Auf struktureller Ebene ist eine Dyskonnektion bei psychomotorisch Erkrankten bislang nicht gezeigt. Dass die frühkindliche MA-Behandlung von Rennmäusen die kortikostriatalen Efferenzen von den äußeren in die inneren Laminae verschiebt, ist der erste Hinweis auf eine anatomische Dyskonnektion im Tiermodell. Unveröffentlichte Daten zeigen darüberhinaus, dass auch die Efferenzen in parietale Kortexfelder in ihrer Entwicklung verändert werden (Bagorda et al., in Vorbereitung). Hier ist dringend weitere Forschung gefordert.

4.2 DAT-Immunreaktivität im CPu

4.2.1 Das striatale DA-System in psychomotorischen Störungen

Unter den drei Hauptästen der zerebralen DA-Projektion (mesopräfrontal, mesoaccumbal und nigrostriatal) ist die Bahn in den CPu die Ausgeprägteste mit der dichtesten Termination. Diese anatomische Gegebenheit gibt bereits einen Hinweis auf ihre enorme funktionale Bedeutung. Kognitive und motorische Programme, die in allen Bereichen des Kortex gleichzeitig entworfen werden, müssen durch die dopaminerge Transmission im CPu gefiltert und selektiv gehemmt oder verstärkt werden, damit angepasstes Verhalten möglich ist (Alexander & Crutcher 1990, DeLong 1990). Operantes Lernen wird durch diese DA-Projektion vermittelt (Phillips & Carr 1987). Störungen in der striatalen DA-Transmission führen dementsprechend zu motorischen Erkrankungen mit mehr oder weniger ausgeprägter psychischer Komponente: Neuronenverluste in der Substantia nigra pars compacta (SNc), die zu starkem DA-Mangel im Nucleus caudatus und Putamen führen, sind die zentrale Pathologie der Parkinsonerkrankung (Hornykiewicz 1998), die sehr häufig mit Depression und kognitiven Defiziten einhergeht (Leonard 2001, Pascual-Leone et al. 1993, Riederer 2001). Auf dopaminerge Hyperaktivität im CPu wird andererseits die Chorea Huntington zurückgeführt (DeLong 1990). Wird die DA-Transmission pharmakologisch allzu stark angeregt, so führt dies zu stereotypem Verhalten (Lyon & Robbins 1975, Cabib 1993). Obgleich man die Rolle anderer Gehirngebiete (v.a. PFC, HC, NAc, Amygdala) bei der Entstehung psychomotorischer Störungen nicht vernachlässigen darf, spielt eine zentrale Rolle offensichtlich der CPu, besonders durch seine dopaminerge Afferenz.

In dieser Arbeit ist erstmals der Nachweis erbracht worden, dass diese Afferenz bei Rennmäusen unter Isolationsaufzucht - einer Bedingung, die schwere kognitive und motorische Störungen nach sich zieht - in ihrer Ausbildung gestört wird. Im Folgenden wird untersucht, was die vergleichsweise geringe DA-Faserdichte im CPu isoliert aufgezogener Rennmäuse bewirken könnte, und was sie für das Verhalten der Tiere bedeutet.

4.2.2 Mögliche Ursachen der geringeren striatalen DA-Innervation bei Käfigtieren

Der quantitative immunhistochemische Vergleich zeigt, dass die DAT-Immunreaktivität im CPu bei Rennmäusen, die im Käfig aufgewachsen sind, um 8,9% geringer ist als bei im Gehege aufgewachsenen Tieren. Man kann davon ausgehen, dass die DAT-Immunreaktivität, innerhalb eines Messfeldes, die Dichte der dopaminergen Innervation widerspiegelt (Kuhar et al. 1991; Miller et al. 1997). Käfigaufzucht führt bei Rennmäusen demnach zu einer dünneren dopaminergen Innervation in allen Bereichen des Caudatus-Putamen.

Ähnliche, wenngleich weitaus drastischere Auswirkungen hat Käfigaufzucht auch auf die dopaminerge Innervation des medialen und des orbitalen PFC, deren Dichte jeweils um 54% bzw. 38% verringert ist (Winterfeld et al. 1998; Neddens et al. 2001). Da die DA-Faserdichte im PFC von der Geburt bis zum Erwachsenenalter (Tag 90) monoton ansteigt (Dawirs et al. 1993), ist in diesem Falle klar, dass Käfigaufzucht das Einwachsen der dopaminergen Afferenz

hemmt. Anders liegt die Sache im CPU. Ligandenbindungsstudien zeigen, dass die DAT-Dichte im CPU von Nagern ihren Höhepunkt zwischen Tag 50 und Tag 60 erreicht und danach stetig bis ins Alter abfällt (Tarazi et al. 1998; Moll et al. 2000). Dopamingehalt und D1-Rezeptordichte im CPU scheinen demselben Verlauf zu folgen (Giorgi et al. 1987). Folglich könnte die Verringerung am Tag 90 auf zwei Wegen erreicht werden: Die Käfigaufzucht könnte entweder das jugendliche Einwachsen bremsen oder die spätere Ausdünnung vorantreiben.

Dafür, dass die Käfigaufzucht v.a. die Rücknahme der DA-Fasern verstärkt, spricht, dass die gewöhnliche Absenkung der DAT-Dichte zwischen Tag 50 und Tag 90 bei Ratten weitaus größeren Ausmaßes ist als der Anstieg zwischen Tag 25 und Tag 50 (Moll et al. 2000). So könnte nach Tag 50 ein Einfluss leichter größere Wirkung entfalten.

Wahrscheinlicher ist aber die erste Hypothese, also das von vorneherein verminderte Einwachsen. Sie lässt sich dadurch stützen, dass eine kritische Periode, in der Aufzuchtbedingungen bleibende Folgen für das Verhalten haben, bei Ratten zwischen der Entwöhnung und Tag 45 liegt (Einon & Morgan 1977). In diesem Alter unterscheiden sich sowohl das Verhalten als auch das dopaminerge System merklich von dem sowohl älterer als auch jüngerer Ratten (Spear & Brake 1983). Die Gehirnkonzentrationen von DA und Noradrenalin werden durch Isolationshaltung nur beeinflusst, wenn diese unmittelbar nach der Entwöhnung beginnt, Isolation ab Tag 42 ist wirkungslos (Nishikawa et al. 1976). Einen Hinweis darauf, dass das Rennmausgehirn in diesem Zeitraum besonders empfindlich auf Einflüsse anspricht, mag auch geben, dass tägliches Handhaben der Tiere zwischen Tag 30 und Tag 60 die Mitoserate im HC bleibend erhöht, zwischen Tag 60 und Tag 90 dagegen ohne Wirkung bleibt (Flunkert, Diplomarbeit, Bielefeld 2001). Auch beim Menschen findet eine besonders hohe DAT-Expression in den Basalganglien in der späten Kindheit statt; sie wird mit dem intensiven Lernen in dieser Lebensphase in Verbindung gebracht (Meng et al. 1999). Es wäre aber eine Verlaufsstudie notwendig, um bestimmen zu können, in welcher Phase Käfigaufzucht bei Nagetieren den Einfluss auf die dopaminerge Innervation des CPU ausübt.

4.2.3 Funktionale Auswirkungen schwächerer Dopamininnervation

Ogleich, wie hier gezeigt, isoliert aufgezogene Rennmäuse eine geringere DA-Faserdichte im CPU haben als ihre gesellig aufgewachsenen Artgenossen, unterscheidet sich der Dopamin-Grundspiegel zwar im NAc (Hall et al. 1998b), nicht aber im CPU nicht zwischen isoliert oder in Gruppen aufgewachsenen Ratten (Jones et al. 1992). Käfigtiere reagieren jedoch auf Amphetamingabe mit einer weitaus stärkeren Dopaminausschüttung (ebd.). Auch ihre Verhaltensantwort auf Stress (Cabib 1993) und auf Psychostimulantien (Sahakian et al. 1975) - beides Anreger der Dopaminausschüttung - fällt heftiger aus.

Nun ist seit langem bekannt, dass die Dopaminfasern im CPU eine geringere Dichte durch erhöhte Aktivität kompensieren, so dass der extrazelluläre DA-Spiegel gleich bleibt (Agid et al. 1973; Andersson et al. 1980; Blanchard et al. 1995). Die hier vorgestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass nach Käfigaufzucht genau dies geschieht. Die Folge könnte sein, dass die tonische DA-Ausschüttung im CPU verringert ist, sei es unmittelbar aufgrund der dünneren Innervation, sei

es mittelbar aufgrund der beeinträchtigten PFC-Funktion. Der extrazelluläre DA-Spiegel im CPu wird dank der hocheffizienten Wiederaufnahme durch den DAT sehr konstant auf einer extrem niedrigen Ebene gehalten (dies und das Folgende nach Grace 1993). Dieser Tonus genügt nicht, um die postsynaptischen D1-Rezeptoren anzusprechen, wirkt aber auf die präsynaptischen D2-Autorezeptoren, welche die Antwort der Terminalien auf ein Aktionspotential drosseln. Je höher also der tonische DA-Spiegel, desto schwächer die phasische Ausschüttung.

Zwar wird der extrazelluläre DA-Spiegel außerhalb des synaptischen Spalts vom Feuern eines DA-Neurons nicht beeinflusst, doch kann Glutamat ihn über NMDA-Rezeptoren auf den DA-Synapsen erhöhen (ebd.). Dies dürfte der Grund sein, weshalb Läsionen des Kortex die Reaktion auf Amphetamin verstärken (Whishaw et al. 1992), da mit Wegfall der glutamatergen Afferenz auch der DA-Spiegel im CPu sinkt. Dass Käfigtiere auf Stress und Psychostimulantien eher mit Verhaltensauffälligkeiten reagieren, ließe sich also mit ihrer beeinträchtigten PFC-Funktion (Winterfeld et al. 1998, Neddens et al. 2001) erklären. Es scheint darüber hinaus aber wahrscheinlich, dass auch die geringere Innervationsdichte für sich den tonischen DA-Spiegel senken und das phasische Antwortverhalten der DA-Afferenzen verändern kann.

Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass Isolationsaufzucht bei einigen Arten zu einer Erhöhung der postsynaptischen DA-Rezeptordichte im CPu führt (Lewis et al. 1990, Sharman et al. 1982). Auch bei Nagetieren wurde eine solche erhöhte Rezeptorempfindlichkeit gefunden (Oehler et al. 1980). So könnten die beiden Vorgänge - phasische Hyperaktivität der dopaminergen Afferenz und mögliche postsynaptische Rezeptorüberempfindlichkeit - zu einer Erklärung beitragen, weshalb stereotypes Verhalten bei Käfigtieren beobachtet wird: Ähnlich, wie es in der Schizophrenie angenommen wird (Grace 1993), dürfte die nigrostriatale Bahn schon bei nichtigen Stressreizen phasisch übermäßig feuern. Das ausgeschüttete DA trifft auf überempfindliche postsynaptische Rezeptoren; es kommt zu einer verstärkten dopaminergen Erregungsübertragung, obgleich die Gewebekonzentration von DA nicht erhöht ist (Jones et al. 1992). Wie bei steigender Dosierung von Psychostimulantien (Lyon & Robbins 1975, Robbins et al. 1990) oder bei der Chorea Huntington (DeLong 1990) bewirkt diese erhöhte DA-Transmission, dass allzu viele kortikale Bewegungsprogramme weggefiltert werden und nur einzelne, schließlich bruchstückhafte Bewegungen verstärkt werden. Da der CPu die Fähigkeit und Aufgabe hat, Bewegungsabläufe unter DA-Einfluss zu lernen (Wise et al. 1996), könnten sich die so entstandenen Stereotypien einschleifen. Die bereits diskutierten Vorgänge auf kortikaler Ebene sowie Einflüsse des Serotoninsystems und subkortikaler Strukturen tragen weitere Teile dazu bei, dass die Ausübung von Stereotypien Bestandteil einer psychomotorischen Störung wird.

4.2.4 Ungleichmäßige DAT-Immunreaktivität im CPu

Die DAT-Immunreaktivität ist im CPu von Rennmäusen nach den vorliegenden Ergebnissen im ventromedialen Bereich weitaus höher als im dorsolateralen Bereich. Dieser Unterschied zeigt sich sowohl bei der großflächigen Auswertung als auch besonders deutlich beim Abfahren der Profile mit starker Vergrößerung. Dies widerspricht diametral allen bisher veröffentlichten Untersuchungen, jedenfalls auf den ersten Blick. Bindungsstudien mit drei verschiedenen

Liganden zeigen, dass im CPu von Ratten die Verhältnisse genau umgekehrt liegen: Dorsolateral ist die DAT-Dichte je nach Studie anderthalb bis drei mal höher als ventromedial (Marshall et al. 1990, Coulter et al. 1996, 1997). Dabei steht der DAT histologisch nicht isoliert da, sondern seine Expression ist besonders hoch in denjenigen DA-Neuronen, die kein Calbindin enthalten, und das sind - s. Einleitung - wiederum diejenigen, die im dorsolateralen CPu einlaufen (Haber et al. 1995, Sanghera et al. 1994).

Es scheint daher unwahrscheinlich, dass diese Verdrehung der Befunde sich mit Artunterschieden zwischen Ratte und Rennmaus erklären lässt. Es gibt bislang keinen Hinweis auf schwerwiegende Unterschiede zwischen den Gehirnen beider Arten. Wahrscheinlicher ist, dass gerade die hohe DAT-Dichte auf DA-Fasern im dorsolateralen CPu in der vorliegenden Studie zu einem falsch-negativen Ergebnis geführt hat. Es ist bekannt, dass Antikörper wegen ihrer Größe sich gegenseitig verdrängen können, wenn das Antigen zu dicht liegt (Sternberger 1979). Da die DAT-Dichte schon im ventromedialen CPu offensichtlich, gemessen an der Dunkelheit der Färbung, sehr hoch ist, ist es höchst wahrscheinlich, dass dieser Fall im dorsolateralen CPu eingetreten ist. Während quantitative immunhistochemische Vergleiche innerhalb des CPu somit problematisch sind, besteht demgegenüber kein Anlass, den Vergleich einander entsprechender Bereiche zwischen Tiergruppen in Zweifel zu ziehen.

4.3 Serotoninerge Innervation des Striatums

Einen spannenden Beitrag zur Fragestellung dieser Arbeit liefert der Befund, dass die 5-HT-Innervation des CPU zwar sowohl nach Isolationsaufzucht als auch nach einer frühkindlichen MA-Gabe dichter wird, dass dies aber je nach Behandlung in verschiedenen Bereichen des CPU geschieht: Während die frühkindliche MA-Gabe in beiden Aufzuchtgruppen dazu führt, dass die Serotoninfaserdichte im ventromedialen und, in der Tendenz, auch im ventrolateralen Bereich des CPU zunimmt, steigt sie bei isoliert aufgezogenen Tieren nur im dorsomedialen und tendenziell im dorsolateralen Bereich. Offensichtlich stoßen die beiden Störungen im systemischen Gefüge unterschiedliche Prozesse an. Um diese zu verstehen, ist zunächst ein Überblick über die besondere Regenerationsfähigkeit des serotoninergen Systems und seine Verknüpfung mit dem Dopaminsystem notwendig.

4.3.1 Die Regenerationsfähigkeit des 5-HT-Systems

Die serotoninergen Bahnen zeichnen sich durch eine enorme Fähigkeit zur Regeneration nach Läsionen aus. Sei es, dass nach Läsion einer Bahn Fasern aus einer anderen das denervierte Gebiet neu besiedeln (Zhou & Azmitia 1984), sei es, dass gekappte Axonenendigungen selbst wieder auswachsen (Ueda & Kawata 1994) - in vielen Gebieten des Gehirns beweist sich die große Plastizität dieses Systems. Einen besonderen Stellenwert hat das Phänomen des „Sprouting“ (Aussprossen) in proximalen Gebieten nach einer Läsion in distalen Regionen, der sogenannte *Pruning*-Effekt, der beispielsweise dazu führt, dass nach einer systemischen Läsion durch MDMA kortikale Gebiete denerviert werden und bleiben, während der Hypothalamus und die Amygdala serotoninerg hyperinnerviert werden (Fischer et al. 1995).

Ein Mechanismus, der dieser Erholungsfähigkeit des serotoninergen Systems zugrunde liegt, dürfte die positive Rückkopplung von 5-HT auf sein eigenes Faserwachstum sein. Während die niedrige, tonisch im Gewebe vorhandene 5-HT-Konzentration das Faserwachstum hemmt, regen höhere Konzentrationen, wie sie durch phasische Ausschüttung erreicht werden, die Ausschüttung des Wachstumsfaktors S-100 β aus der Astroglia an, von dem gezeigt wurde, dass er selektiv das Wachstum von 5-HT-Fasern fördert (Whitaker-Azmitia et al. 1990a, Azmitia et al. 1990). Da 5-HT-Axone ihre Aktivität erhöhen, wenn ihre Dichte verringert wird (Kempf et al. 1984), sind damit die Voraussetzungen gegeben für eine autonome Reaktion nach einer Läsion.

Selbstverständlich müssen damit andererseits Faktoren vorhanden sein, welche das Wachstum der 5-HT-Fasern wieder zügeln. Einer davon ist das Dopaminsystem, das mit dem 5-HT-System in vielfacher Wechselwirkung steht. Sowohl auf der Ebene der Somata als auch auf der Ebene der Terminationsgebiete wirken serotoninerge und dopaminerge Zellen aufeinander ein (Zusammenfassungen in Ferré et al. 1994, Kapur & Remington 1996, Lieberman et al. 1998). Diejenigen Fasern aus der dorsalen Raphe (DRN), die in den CPU laufen, entsenden häufig Kollaterale in die SNc (Van der Kooy & Hattori 1980) und bilden dort Synapsen mit dopaminergen Zellen (Moukhles et al. 1997), ihre Wirkung ist hier hemmend (Dray et al. 1978). Im CPU regt 5-HT demgegenüber die DA-Ausschüttung an (Benloucif et al. 1993,

Yadid et al. 1994). Umgekehrt entsenden VTA und SNc Fasern in den DRN (Pasquier et al. 1977, Jacobs & Azmitia 1992). Während die phasische Ausschüttung von DA bei akuter Verhaltensaktivierung das 5-HT-System anzuregen, ja, sogar die Voraussetzung für seine Aktivität zu sein scheint (Mendlin et al. 1999), hemmt DA mittels tonischer Erregungsübertragung im CPU die 5-HT-Ausschüttung (Sivam 1995, Karstaedt et al. 1994, Ferré et al. 1994). Und nicht nur das, die tonische Dopamintransmission vermag pränatal das Wachstum der serotonergen Fasern zu bremsen (Whitaker-Azmitia et al. 1990b) und tut dies möglicherweise auch postnatal, indem es serotoninfördernde Wachstumsfaktoren unterdrückt (Towle et al. 1989).

4.3.2 Die Auswirkungen von Käfigaufzucht auf die 5-HT-Innervation des CPU

Die serotonerge Innervation des Caudatus-Putamen ist bei Käfigtieren im dorsomedialen Bereich signifikant um 26,6% und im dorsolateralen Bereich um 20,8% ($p < 0,1$) dichter als bei Gehegetieren. Die Innervation der ventralen Gebiete wird nicht betroffen.

Die dorsomedialen und dorsolateralen Bereiche des CPU werden gemeinsam auch als „dorsales Striatum“ bezeichnet, das überwiegend motorische Aufgaben hat und dem „ventralen Striatum“ gegenübergestellt ist, welches aus den ventromedialen Teilen des CPU, dem NAc und dem olfaktorischen Tuberkel besteht und in assoziative und motivationale Vorgänge eingebunden ist (Kelley et al. 1982, Heimer et al. 1995). Dorsales und ventrales Striatum unterscheiden sich histologisch vielfach voneinander (s. Einleitung); unter anderem wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt, dass die DAT-Immunreaktivität im dorsalen Striatum weitaus geringer ausfällt als im ventralen (s.o.).

Das dopaminerge und das serotonerge System stehen miteinander in engem Zusammenhang. Dass striatale Serotoninfasern mit Hyperinnervation reagieren, wenn Dopaminfasern geschädigt werden, ist aus etlichen Paradigmata bekannt: Lädert man das striatale Dopaminsystem neonatal mit 6-OHDA, dann verdichtet sich die Serotoninfaserdichte drastisch bis auf das Dreifache (Descarries et al. 1992, Kostrzewa et al. 1998, Reader & Dewar 1998). Auch in motorischen Erkrankungen, welche die striatale DA-Projektion betreffen, wachsen die 5-HT-Axone aus (Stotz et al. 1993). Und im Neokortex ist eine solche Verschiebung des DA-5HT-Gleichgewichtes bereits bei Degus in einem gemischten Versuchsansatz von Muttertrennung und Isolationsaufzucht gezeigt worden (Braun et al. 2000).

Ebenfalls ist aus den Studien am 6-OHDA-läderten Striatum das Phänomen bekannt, dass die serotonerge Hyperinnervation gerade in denjenigen Bereichen des CPU am kräftigsten ausfällt, die bei Kontrolltieren die dünnste Serotoninnervation erhalten (op. cit.), was, wie sowohl immunhistochemische Studien also auch Konzentrationsmessungen zeigen, rostral, dorsal und lateral der Fall ist (Mori et al. 1985, Beal & Martin 1985). Dasselbe zeigen die vorliegenden Befunde: Im dorsomedialen CPU, das bei Gehege-Kontrolltieren gegenüber allen anderen Bereichen die signifikant niedrigste Serotoninfaserdichte hat, nimmt diese nach Isolationsaufzucht signifikant zu, im etwas dichter innervierten dorsolateralen Teil ist die schwächere Zunahme nur noch ein Trend, und in den ventralen Bereichen mit hoher Faserdichte ergibt sich kein Unterschied. Die Parallele ist auch deswegen höchst spannend, weil bislang eine serotoni-

nerge Hyperinnervation im CPu nur beobachtet wurde, wenn die Läsion in den ersten zehn Lebenstagen gesetzt wurde. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine gleichartige Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Dopamin und Serotonin auch durch einen Einfluss später im Leben erreicht werden kann.

Warum die Serotoninfasern allerdings gerade dort am stärksten aussprossen, wo sie zuvor kaum vertreten waren, ist allgemein ein Rätsel (Kostrzewa et al. 1998). Einige Hinweise gibt es allerdings. Erstens zeigen elektronenmikroskopische Studien, dass die serotoninergen Terminalien nur selten synaptische Kontakte eingehen und offensichtlich nicht an eine bestimmte Mikroumwelt gebunden sind, will sagen, sie haben keine genau definierten Zielstrukturen, die ihrem Wachstum eine Grenze setzen könnten, wenn sie abgedeckt sind (Descarries et al. 1992).

Zweitens wird die Dichte und Dynamik der Serotonininnervation im CPu, wie oben dargelegt, sehr stark durch Dopamin reguliert. Das dopaminerge Fasernetz ist im CPu bereits vorhanden, wenn die Serotoninfasern auszuspriessen beginnen (Lidov & Molliver 1982). Es wäre denkbar, dass die dopaminerge Innervation im CPu die einwachsenden Serotoninfasern in rostralen und dorsalen Bereichen so früh abfängt, dass sich gerade hier ein sehr labiles, zum Überschießen neigendes Gleichgewicht ergibt.

Und schließlich könnten auch die Efferenzen des Kortex in den CPu und die Raphekerne eine Rolle spielen. Das dorsale Striatum wird, wie die Biocytinstudie bestätigt, in seinem lateralen Teil von Fasern aus dem FR2-Kortex erreicht, einem Teil des Frontalkortex, der eine relativ dünne Dopaminprojektion erhält (Van Eden et al. 1987). Der dorsomediale Bereich wird durch Injektionen in weiter kaudal gelegene Kortexfeldern angefärbt (Daten nicht gezeigt), die völlig frei von Dopaminfasern sind. Demgegenüber erhält der ventromediale CPu Projektionen aus den dicht dopaminerg innervierten, medialen Teilen des PFC (Kelley et al. 1982, eigene Daten). Die glutamatergen Efferenzen des medialen PFC vermögen nun die serotoninergen Neuronen sowohl in der dorsalen Raphe über GABAerge Interneurone, als auch an ihren Terminalien im CPu zu hemmen (Hajós et al. 1998, Wu et al. 1993). Wie oben dargestellt (Abschnitt 4.1.2), verringert die mangelnde Dopamininnervation im PFC die Hemmung der dortigen Pyramidenzellen, so dass diese überaktiv werden. Dadurch würde die Hemmung des serotoninergen Systems verstärkt und das Aussprossen der Fasern unterbunden. Diese Argumentation kehrt sozusagen die Beweislast um: Erklärungsbedürftig ist nicht, dass die Serotoninfasern im dorsalen Striatum aussprossen - das begründet sich durch den Wegfall dopaminerg Terminationen -, sondern, dass die Fasern im ventralen Striatum dies nicht tun - weil nämlich die Afferenzen aus dem PFC sie daran hindern. Die Fasern im lateralen CPu, die aus dem schwach dopaminerg versorgten FR2-Kortex innerviert werden, stünden mit ihrem schwachen Wachstum demnach zwischen den beiden Gebieten.

4.3.3 Die Auswirkungen einer frühen MA-Gabe auf die 5-HT-Innervation des CPu

Im Gegensatz zur Käfigaufzucht bewirkt die frühkindliche Behandlung mit Methamphetamin bei Rennmäusen aus beiden Aufzuchtbedingungen eine dichtere Serotonininnervation im ventralen Teil des CPu, während die Innervation in den dorsalen Bereichen unangetastet bleibt. Verglichen

mit Gehegetieren haben Gehege-MA-Tiere im ventromedialen CPu eine um 24,3% ($p = 0,06$) und Käfig-MA-Tiere dort eine hoch signifikant um 35,4% und im ventrolateralen CPu signifikant um 22,2% dichtere Serotonininnervation.

Diese Ergebnisse stehen auf den ersten Blick im Widerspruch zum üblichen Verhalten des Serotoninsystems nach einer neurotoxischen Läsion: Eine Applikation von 5,7-Dihydroxytryptamin (5,7-DHT) oder Methylendioxy-methamphetamin (MDMA) zerstört bevorzugt die entfernten Axonenendigungen, während die Fasern in tieferliegende Gehirngebiete (v.a. Hypothalamus) reich aussprossen („sprouting“, „pruning-effect“, Jonsson & Hallman 1982, Ueda & Kawata 1994, Fischer et al. 1995). Allerdings sind 5,7-DHT und MDMA spezifische Serotonin-Neurotoxika, während MA auch Dopaminfasern angreift (Seiden & Sabol 1996) und schon nach einmaliger Gabe bleibende neurochemische Veränderungen in allen DA-Projektionsgebieten (Vanderschuren et al. 1999) sowie Faserverluste im PFC (Teuchert & Dawirs 1991, Dawirs et al. 1994), NAc (Neddens et al., im Druck) und CPu (Fukumura et al. 1998) hervorruft.

Für die regionalen Unterschiede in der Wirkung von MA auf die Serotonininnervation im CPu lassen sich verschiedene Erklärungsansätze finden: Der Zeitpunkt der MA-Gabe, Tag 14, fällt in die dynamischste Phase für die Entwicklung der Serotonininnervation im CPu: In diesem Alter können beim Nagetier erstmals überhaupt aussprossende Axone im CPu entdeckt werden (Lidov & Molliver 1982). Zweifellos hat MA in dieser kritischen Phase eine besondere Wirkung, die sich möglicherweise auch von jener unterscheidet, die es im erwachsenen Gehirn ausübt. Die jungen Axone sind noch kurz und unverzweigt, MA lädiert aber vorwiegend die langen, stark verzweigten Serotoninfasern (Fischer et al. 1995). Die frisch entstehenden Terminalien könnten durch die Behandlung zum Aussprossen angeregt werden, vergleichbar einem Rosenstock, der im Frühjahr bis auf Holz zurückgeschnitten werden muss, um buschig und blütenvoll zu werden.

Im erwachsenen Nagetier vernichtet die systemische Behandlung mit Methamphetamin die serotoninerge Innervation im gesamten CPu und im Kern des NAc, lässt sie jedoch intakt in der Schale des NAc; die Dopamininnervation wird durch diese Behandlung ähnlich betroffen, bleibt jedoch im dorsalen Striatum unterhalb des Corpus callosum teilweise erhalten (Brown & Molliver 2000). Vorausgesetzt, dass die histologische Grundsituation im juvenilen Tier bereits qualitativ ähnlich ist - die DA-Innervation ist zumindest schon weitgehend vorhanden (Lidov & Molliver 1982, Voorn et al. 1988) -, könnte man annehmen, dass die Methamphetaminbehandlung im dorsalen Striatum hinreichend Dopaminfasern intakt lässt, um die Serotoninfasern unter Kontrolle zu halten, während im ventralen CPu das Gleichgewicht zugunsten letzterer verschoben wird.

4.3.4 Funktionale Folgen der erhöhten 5-HT-Faserdichte

Während die Gesamtkonzentration von 5-HT im Nagergehirn durch Haltungsbedingungen nicht verändert wird (Nishikawa et al. 1976, Kempf et al. 1984, Jones et al. 1992), ist der Umsatz im Striatum (Rilke et al. 1998), im NAc (Jones et al. 1992), lateralen Hypothalamus (Kempf et al. 1984) oder sogar im ganzen Gehirn (Valzelli 1978) gesenkt. Das entspricht den hier vorgestellten Ergebnissen, denn den Transmitterumsatz zu vermindern, ist die übliche Anpassung des Serotoninsystems an eine Hyperinnervation (Jonsson & Hallman 1982). Ein

niedriger 5-HT-Umsatz geht bei Käfigtieren einher mit erhöhter Aggression (Valzelli & Bernasconi 1979, Wright et al. 1991, White et al. 1991) und erhöhtem Konsum von Ethanol, Sucrose und Saccharose (Hall et al. 1998a). Diese Verhaltensauffälligkeiten lassen sich darauf zurückführen, dass Serotonin auf viele Verhaltensbereiche hemmend wirkt (Weiger 1997). Allgemein wird vermutet, dass es v.a. in Konfliktfällen das Verhalten hemmt, also impulsives Verhalten verhindert (Soubrié 1986, Heinz 1999). Diese Wirkung übt 5-HT besonders in motorischen Gehirngebieten und folglich im Striatum aus (Soubrié 1986); das wird experimentell bestätigt (Harrison et al. 1997).

Obgleich eine unmittelbare Verbindung der Serotoninübertragung zu stereotypem Verhalten nicht nachweisbar ist (Cabib 1993), ist es wahrscheinlich, dass der verringerte 5-HT-Umsatz ihre Ausübung wenigstens begünstigt. Das dorsale Striatum, in dem nach Käfigaufzucht die Serotoninfaserdichte erhöht ist, erhält seine kortikalen Afferenzen aus motorischen Gebieten. Die lokale Injektion von Serotonin in seine ventralen Anteile verursacht stereotype Bewegungen im Kopfbereich, allerdings nicht unmittelbar, sondern über eine Anregung der DA-Ausschüttung (Yeghiayan et al. 1997). Leichtere Auslösbarkeit stereotypen Verhaltens wird auch im Modell des 6-OHDA-lädierten, 5-HT-hyperinnervierten CPu gefunden (Kostrzewa et al. 1998). In sehr vielen neuronal bedingten Bewegungsstörungen, darunter die Parkinsonerkrankung, Chorea Huntington und das Tourette-Syndrom, ist die serotoninerge Erregungsübertragung mit betroffen (Sandyk & Fisher 1988). Da 5-HT, wie oben besprochen, Bewegungen hemmt, wird ein verringerter 5-HT-Umsatz die Hervorbringung von Stereotypen begünstigen. Dabei dürfte eine Rolle spielen, dass 5-HT und DA im Striatum antagonistisch wirken, so dass eine Verringerung der 5-HT-Konzentration dopaminerge Pharmaka wirksamer macht (Baldessarini et al. 1975).

Andererseits kann man motorische Störungen nicht isoliert betrachten. Sie gehen häufig mit kognitiven oder emotionalen Defiziten einher. Beispielsweise wird es auf eine Schädigung des Serotoninsystems zurückgeführt, dass Depressionen häufig die Parkinsonerkrankung begleiten (Leonard 2001). Die Auswirkungen eines gestörten 5-HT-Stoffwechsels auf die Bewegungssymptome sind nur ein Teilaspekt; deutlich werden muss vielmehr, dass in einer psychomotorischen Störung mit der motorischen Äußerung weitere Symptome emotionaler und motivationaler Art einhergehen, die für den Beobachter weniger leicht sichtbar sind, deren Ursachen aber von den neuronalen Grundlagen der Bewegungsstörung nicht zu trennen sind.

4.4 Zusammenfassende Betrachtung psychomotorischer Störungen

Die Isolationsaufzucht von Nagetieren verursacht Fehlanpassungen des zentralen Nervensystems, die sich sowohl im motorischen Bereich als Stereotypien oder Schwierigkeiten in der motorischen Organisation äußern (Powell et al. 1999, Paulus et al. 1998), als auch im emotional-kognitiven Bereich, z.B. als Hyperaggressivität, Schwäche im Verzögerungslernen oder als erhöhte Ängstlichkeit (Heinz 1999, Winterfeld et al. 1998, Holson et al. 1991). Diese Symptome können noch verschärft werden, wenn zu der Isolationsaufzucht der einmalige Eingriff einer frühkindlichen Methamphetamingabe hinzutritt (Dawirs et al. 1994, 1996). In beiden Fällen handelt es sich bei den Tieren um eine umfassende psychomotorische Störung. Das deutlichste positive Symptom dieser Störung ist das stereotype Verhalten. Auf der Grundlage der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse kann nun zunächst versucht werden, ethologische Modelle und neurobiologische Befunde zu verknüpfen, um seine Entstehung verständlicher zu machen. Da Stereotypien andererseits Bestandteil mancher psychischer Störungen des Menschen sind (Bleuler 1950, Hutt & Hutt 1970), sollen anschließend die offensichtlichen Parallelen zwischen den Folgen von Isolationsaufzucht und frühkindlicher Methamphetaminbehandlung einerseits und dem Erscheinungsbild von Psychosen andererseits noch einmal zusammenfassend aufgezeigt und vertieft werden.

4.4.1 Psychomotorischer Störungen: Stereotypien als motorisches Symptom

Motorische Programme, die im Kortex entworfen wurden, werden auf dem Weg durch die kortikostriatalen Schleifen ausgesiebt und gegebenenfalls in Verhalten umgesetzt. Dabei konkurrieren unterschiedliche Programme vermutlich um Ausführung (Whishaw et al. 1992). Die *Verhaltenshemmungshypothese* nimmt an, dass in einer solchen Konkurrenz der Motivationen sich selbstbezogene Verhaltensweisen dauerhaft durchsetzen und stereotyp werden, wenn höher motivierte in ihrer Ausführung gehemmt werden. Ursache dafür, dass andere, umweltbezogene Verhaltensweisen unterliegen, könnte sein, dass sie im PFC entworfen werden, der bei Käfigtieren vermindert leistungsfähig ist (Winterfeld et al. 1998) und dessen Verbindungen in die kortikostriatale Schleife, wie die Biocytinstudie gezeigt hat, fehlerhaft gezogen sind (Abb. 4.1).

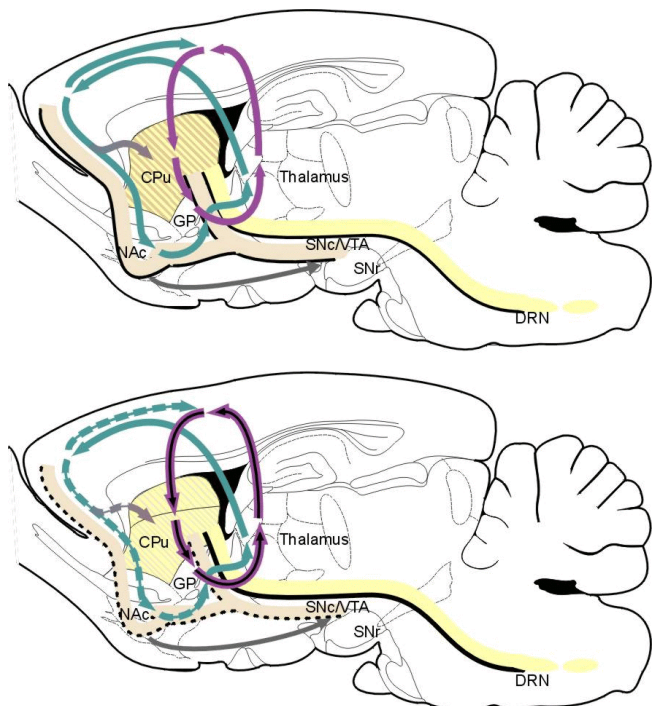


Abb. 4.1: Zusammenfassende Darstellung kortikostriataler Schleifen unter dem Einfluss von Dopamin (hellbraun) und Serotonin (hellgelb), im gesunden Tier (oben) und nach chronischer Deprivation (unten). GP: Globus pallidus. Weitere Abkürzungen s. Text.

In diesem neuronalen Geschehen könnten sich auch Bestandteile des *Handlungsbereitschaftsmodells* (Buchholtz 1982) wiederfinden. Maßgeblichen Anteil daran, dass ein Verhaltensentwurf als Handlungsbereitschaft verstärkt wird, hat der NAc. Eine seiner Hauptaufgaben besteht darin, das Umschalten zwischen Verhaltensweisen zu regeln (Fabre-Thorpe & Montaron 1994). Erreicht wird dies über die DA-Ausschüttung im NAc; andererseits vermag der NAc über eine Efferenz zur SNc die DA-Ausschüttung im CPu zu regeln (Abb. 4.1, Groenewegen et al. 1991). Wenn bei Käfigtieren der Einfluss des PFC auf das ventrale Striatum geschwächt und dessen DA-Aktivität darüber hinaus gedrosselt ist, wenn überdies, wie noch unveröffentlichte Ergebnisse zeigen, auch die Efferenzen des PFC in motorische Kortexfelder fehlverknüpft sind, dann verschiebt sich das Gleichgewicht von der PFC-NAc-Schleife fort hin zu rein motorischen Schleifen, in denen dann Handlungsbereitschaften, die einfache motorische Abläufe beinhalten, ohne höhere Kontrolle immer wieder verstärkt und ausgeübt werden (Abb. 4.1). Die Entscheidung darüber, welches Verhalten stereotyp wird, könnte durch den Versuch des Tieres fallen, seine Umweltgegebenheiten zu verbessern, wie das in den *Regelkreismodellen* angenommen wird (Wiepkema 1985, Hughes & Duncan 1988). Vereinfacht wird der nachfolgende Kontrollverlust noch durch die verringerte 5-HT-Aktivität, die zu erhöhter Impulsivität im Verhalten führt (Soubrié 1986, Harrison et al. 1997).

Nicht übersehen werden darf schließlich, dass die neuromodulatorischen Systeme, und vor allem die aus der VTA entspringende DA-Bahn, eng mit dem peripheren Stresssystem gekoppelt sind (Casolini et al. 1993, Cador et al. 1993). Ihre Aktivität definiert einen Gesamtanregungszustand des Organismus, den das Tier auf mittlerem Niveau zu halten bestrebt ist (Hebb 1955), eine Annahme, die den Kern der *Bewältigungshypothese* bildet (Dantzer & Mittleman 1993). Angesichts der Tatsache, dass Isolationsaufzucht *keinen* Stressor darstellt, sondern sich im Gegenteil durch den völligen Mangel notwendiger Anregung auszeichnet (Holson et al. 1991), kann man annehmen, dass Tiere stereotypes Verhalten auszubilden beginnen, um die unterforderte DA-Bahn zu aktivieren (Robbins et al. 1990). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass dieser Versuch misslingt.

Die verschiedenen Hypothesen zur Entstehung stereotypen Verhaltens beleuchten somit jeweils andere Aspekte eines sehr komplexen psychisch-neuronalen Geschehens, das nicht auf motorische Systeme beschränkt ist. Eine umfassende Erklärung stereotypen Verhaltens müsste berücksichtigen, a) dass motivationale und emotionale Bereiche des zentralen Nervensystems an ihrer Hervorbringung beteiligt sind, b) dass die Vorgänge bei der Entstehung von Stereotypen sich unterscheiden, je nachdem das Tier während der Gehirnreifung oder erst im Erwachsenenalter isoliert gehalten wird, und c) dass man eine Phase, in welcher das stereotype Verhalten sich herausbildet, unterscheiden muss von der späteren, in der es stabil besteht (Dantzer 1986, 1991, Dantzer & Mittleman 1993). Einen Hinweis geben Arbeiten, die zeigen, dass stereotypes Verhalten in seiner Anfangszeit sowohl durch Opiat- als auch durch DA-Antagonisten unterbunden werden kann, später dagegen nur noch durch DA-Antagonisten (Tazi et al. 1985, Kennes et al. 1988). Anscheinend wirken Stereotypen anfänglich tatsächlich belohnend, wie das die Bewältigungshypothese impliziert (Robbins et al. 1990), verlieren diese Wirkung aber mit häufiger Ausübung, möglicherweise nach dem Muster des „*opponent-process*“-Modells (Solo-

mon & Corbitt 1974). Sie könnten somit auf ähnliche Weise erklärt werden wie die Herausbildung von Süchten (Koob et al. 1987, Bechara et al. 1998, Self & Nestler 1998).

4.4.2 Psychomotorischer Störungen: Psychische Symptome

4.4.2.1 Isolationsaufzucht als psychiatrisches Modell

Stereotypes Verhalten, das von isoliert aufgezogenen oder gehaltenen Tieren zuverlässig ausgebildet wird, kann, wie eben gezeigt, nur im Kontext einer umfassenden psychomotorischen Störung verstanden werden. Tatsächlich ist Isolationsaufzucht bereits als Modell verschiedener emotionaler Beeinträchtigungen verwandt worden:

Erstens werden isoliert aufgezogene Ratten meist hyperaggressiv (Valzelli & Bernasconi 1979). Diese Verhaltensstörung kann durch die Verabreichung von 5-HT-Agonisten unterbunden werden (Wright et al. 1991, White et al. 1991), so dass angenommen werden darf, dass ihr eine zu geringe 5-HT-Aktivität zugrunde liegt. Wie die vorliegende Arbeit zeigt, ist diese Unteraktivität die Folge einer übermäßig dichten Innervation (Abb. 4.1).

Zweitens gilt Isolationsaufzucht manchen Autoren als Depressionsmodell (Heritch et al. 1990, Jaffe 1998). Auch hier spielt 5-HT die zentrale Rolle, da Depression mit 5-HT-Mangel, v.a. im HC, in Verbindung gebracht wird (Mongeau et al. 1997). Betroffen ist andererseits die DA-Ausschüttung im NAc, die in Modellen der „erlernten Hilflosigkeit“ wie z.B. chronischem, unvermeidbarem Stress stark abgesenkt wird („*anhedonia model*“, Zacharko & Anisman 1991, Cabib & Puglisi-Allegra 1996). Der NAc gehört wie der ventromediale CPu zum ventralen Striatum; in diesem wurde in dieser Arbeit bereits eine geringere DA-Innervation bei Käfigtieren nachgewiesen (Abb. 4.1).

Drittens wird Isolationsaufzucht auch als Schizophreniemodell benutzt. Ähnlich wie Schizophrene haben Käfigtiere Schwierigkeiten mit Aufgaben, welche die Leistungen des PFC fordern (Winterfeld et al. 1998). Gewisse Mängel in der motorischen Organisation isoliert aufgewachsener Tiere erinnern an ähnliche Fehler bei Schizophrenen (Paulus et al. 1998), und es findet auch bei beiden keine auditive Bahnung statt (Stevens et al. 1997). In einer Umkehrung der ursprünglichen Dopaminhypothese der Schizophrenie, wonach die Krankheit auf einem DA-Überschuss im Gehirn beruhe (Carlsson & Lindqvist 1953), geht man heute davon aus, dass der Grundzustand im schizophrenen PFC und Striatum ein tonischer Dopaminmangel ist, der zu einer phasischen Überaktivität führt (Grace 1993, Glenthøj & Hemmingsen 1999). Für den PFC wurde in unserer Abteilung bereits eine verringerte DA-Innervationsdichte bei Käfigtieren nachgewiesen, die einer solchen phasischen Hyperaktivität zugrunde liegen dürfte (Abb. 4.1, Winterfeld et al. 1998), für den CPu ist dies in dieser Arbeit geschehen; für den NAc ist eine entsprechende Studie in Arbeit.

Die isolierte Aufzucht bringt also bei Nagetieren ein facettenreiches Syndrom hervor, in dem einige Symptome jeweils herausgelöst betrachtet, auf pharmakologisch eigene Weise angegangen und z.T. mit menschlichen psychiatrischen Störungen verglichen werden. Das „Isolationssyndrom“, wie es auch genannt wird, bleibt dabei jedoch eine eigenständige psychomotorische Störung, die mit menschlichen Psychosen (unter denen Depression und Schizophre-

nie zusammengefasst werden) große Ähnlichkeit besitzt, ohne ihnen aber vollkommen zu entsprechen.

4.4.2.2 Verschärfung des Isolationssyndroms durch frühkindliche MA-Gabe

Die einmalige MA-Gabe am Tag 14 bei Rennmäusen ist ein zusätzlicher schwerer Eingriff, der in einer kritischen frühen Phase die Entwicklung des Nervensystems nachhaltig stört. Gegenüber unbehandelten Käfigtieren führt er zu einer weiteren drastischen Ausdünnung der DA-Innervation im PFC und im NAc (Dawirs et al. 1994, Neddens et al., im Druck), er steigert, wie hier gezeigt, die Serotoninfaserdichte im ventralen CPU, und er verändert die Morphologie der Pyramidenzellen im PFC (Bläsing et al. 2001) und stört somit, wie ebenfalls hier gezeigt, den Umbau ihrer Efferenzen.

Die frühkindliche MA-Behandlung verschärft damit nicht nur die Auswirkungen isolierter Aufzucht, sondern fügt diesen noch neue hinzu und nähert das Tiermodell damit weiter der Symptomatik menschlicher Psychosen an. Bei dieser findet man zwei weitgehend getrennte Komplexe von Störungen im zentralen Nervensystem (Weinberger & Lipska 1995): Strukturelle Abnormalitäten, die mit kognitiven Schwächen und anderen negativen Symptomen einhergehen und auf Behandlung mit Antipsychotika kaum ansprechen, und Störungen des Dopaminstoffwechsels, die für die positiven Symptome wie Halluzinationen verantwortlich und durch Antipsychotika ansprechbar sind. Der erste Komplex, die Strukturveränderungen im Kortex, wird, wie die vorliegende Biocytinstudie zeigt, durch die frühkindliche Methamphetaminbehandlung von Rennmäusen ansatzweise modelliert. Die Beeinträchtigung des Dopaminstoffwechsels ihrerseits betrifft in der Schizophrenie vor allem den PFC und den NAc. Auch hier zeigt das Tiermodell Entsprechungen. Interessant ist darüberhinaus, dass es besondere Anomalien im ventralen Striatum enthüllt, also jenem Bereich, der mit assoziativ und emotional tätigen Gehirngebieten eng verkoppelt ist. Und schließlich hat es gegenüber der reinen Käfigaufzucht den Vorteil, dass es die Gehirnentwicklung schon in einem sehr frühen Stadium stört, und nicht erst nach der Entwöhnung. Schizophrenie wird, wie oben dargelegt, mit einer kortikalen Fehlentwicklung bereits im Fötalstadium in Verbindung gebracht.

Im weiten Spektrum neuronaler Krankheiten stellen die Folgen der frühkindlichen Behandlung von Rennmäusen mit Methamphetamin demnach gegenüber der reinen Käfigaufzucht eine Verschärfung mit möglicherweise qualitativen Unterschieden dar. Inwieweit die beiden Modelle psychische Erkrankungen des Menschen - die ja ihrerseits in sich heterogen sind - nachempfinden, müsste in weiteren neurophysiologischen und ethologischen Vergleichsuntersuchungen geprüft werden.

4.4.3 Abschluss

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie sich Isolationsaufzucht und frühkindliche MA-Gabe auf die Afferenzen des CPU auswirken. Es wurde gezeigt, dass Käfigaufzucht bei Rennmäusen dazu führt, dass die striatale DA-Innervation ausgedünnt und die 5-HT-Faserdichte im

dorsalen Bereich erhöht ist. Die frühe MA-Behandlung verdichtete demgegenüber die 5-HT-Innervation im ventralen Striatum und störte darüber hinaus den postnatalen Umbau der kortikostriatalen Efferenzen.

Ogleich die Basalganglien traditionell eher dem motorischen System zugeordnet werden, wurde im Laufe der Betrachtung deutlich, dass der frontale Kortex sowie der Bereich CPu/NAc Überlappungsregionen zwischen motivational-emotionaler und motorischer Verarbeitung darstellen. Aus den Veränderungen im CPu isoliert aufgezogener oder MA-behandelter Tiere werden zwar ihre motorischen Störungen verständlich, gleichzeitig sind sie aber auch eng verknüpft mit kognitiven Symptomen wie Schwächen im Verzögerungslernen oder mit emotionalen Symptomen wie erhöhter Aggressivität und Depression. Folglich können auch die Stereotypien, die Tiere aus isolierter Aufzucht ausbilden, nicht als isolierte motorische Erkrankung betrachtet werden, sondern nur als Ausdruck einer psychomotorischen Störung verstanden werden, die weite Teile des zentralen Nervensystems in Mitleidenschaft zieht.

Diese psychomotorische Störung wurde im Verlauf der Diskussion in Zusammenhang gebracht mit Depression, mit Schizophrenie und mit Sucht. Damit sollte hinreichend plausibel gemacht sein, dass die Millionen von Tieren, die weltweit in eingeschränkten Haltungsbedingungen aufwachsen und leben müssen, im Sinne des deutschen Tierschutzgesetzes erheblich leiden. Vielleicht kann diese Arbeit einen Beitrag dazu leisten, dass ihnen diese Haltungsbedingungen in Zukunft erspart bleiben.

5 Literatur

A

- Abercrombie, E.D., Keefe, K.A., DiFrischia, D.S. & Zigmond, M.J. (1989) „Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial prefrontal cortex.“ *J. Neurochem.* 52: 1655-1658.
- Agid, Y., Javoy, F. & Glowinski, J. (1973) „Hyperactivity of remaining dopaminergic neurones after partial destruction of the nigro-striatal dopaminergic system in the rat.“ *Nature, New Biology* 245: 150-151.
- Ågren, G., Zhou, Q. & Zhong, W. (1989) „Ecology and social behaviour of Mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus*, at Xilinhote, Inner Mongolia, China.“ *Animal Behav.* 37: 11-27.
- Ågren, G., Zhou, Q. & Zhong, W. (1989) „Territoriality, cooperation and resource priority: hoarding in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*.“ *Animal Behav.* 37: 28-32.
- Akbarian, S., Bunney Jr., W.E., Potkin, S.G., Wigal, S.B., Hagman, J.O., Sandman, C.A. & Jones, E.G. (1993) „Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenic implies disturbances of cortical development.“ *Arch. Gen. Psychiat.* 50: 169-177.
- Akintunde, A. & Buxton, D.F. (1992) „Origins and collateralization of corticospinal, corticopontine, corticorubral and corticostriatal tracts: a multiple retrograde fluorescent tracing study.“ *Brain Res.* 586.
- Aldenhoff, J. (1997) „Überlegungen zur Psychobiologie der Depression.“ *Nervenarzt* 68: 379-389.
- Alexander, G.E. & Crutcher, M.D. (1990) „Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing.“ *TINS* 13(7): 266-271
- Alexander, G.E., DeLong, M. & Strick, P.L. (1986) „Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.“ *Annu. Rev. Neurosci.* 9: 357-381.
- Alheid, G.F. & Heimer, L. (1988) „New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata.“ *Neurosci.* 27(1): 1-39
- Andersson, K., Schwarcz, R. & Fuxe, K. (1980) „Compensatory bilateral changes in dopamine turnover after striatal kainate lesion.“ *Nature* 283: 94-96.
- Antelman, S.M., Eichler, A.J., Black, C.A. & Kocan, D. (1980) „Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization.“ *Science* 207: 329-331.
- Azmitia, E.C., Dolan, K. & Whitaker-Azmitia, P.M. (1990) „S-100B but not NGF, EGF, insulin or calmodulin is a CNS serotonergic growth factor.“ *Brain Res.* 516(2): 354-356.

B

- Baldessarini, R.J., Amatruda, T.T., Griffith, F.F. & Gerson, S. (1975) „Differential effects of serotonin on turning and stereotype induced by apomorphine.“ *Brain Res.* 93: 158-163.

- Baum, S., Bernauer-Münz, H., Buchholtz, Ch., Cronjaeger, Ch., Ebel, M., Feulner, A., Fink, A.A., Feddersen-Petersen, D., Korff, J., Maisack, Ch., Martin, G., Müller, H., Persch, A., Quandt, Ch., Schmitz, S., Teuchert-Noodt, G., Winterfeld, K.T., Wolff, M. & Zimmermann, B. (1998) „Workshop der Internationalen Gesellschaft für Nutztierhaltung (IGN) zum Thema „Leiden“ vom 30. Januar/1. Februar 1998 in Marburg.“ *Der Tier-schutzbeauftragte* 2/98: 3-8.
- Baum, S. (1992) „Zur Genese der Verhaltensstörung Federpicken.“ *KTBL-Schrift* 351: 60-68.
- Beal, M.F. & Martin, J.B. (1985) „Topographical dopamine and serotonin distribution and turnover in rat striatum.“ *Brain Res.* 358: 10-15.
- Bechara, A., Nader, K. & van der Kooy, D. (1998) „A two-separate-motivational-systems hypothesis of opioid addiction.“ *Pharmacol. Biochem. Behav* 59(1): 1-17.
- Becker-Carus, Ch., Buchholtz, Ch., Etienne, A., Franck, D., Medioni, J., Schöne, H., Sevenster, P. & Stamm, R.A. (1972) „Motivation, Handlungsbereitschaft, Trieb.“ *Z. f. Tierpsy-chologie* 30: 321-326.
- Beckmann, H. (1999) „Developmental malformations in cerebral structures of schizophrenic patients.“ *Eur. Arch. Psychiat. & Clin. Neurosci.* 249 (Suppl. 4): 44-47.
- Bellomo, M., Giuffrida, R., Palmeri, A. & Sapienza, S. (1998) „Excitatory amino acids as neurotransmitters of corticostriatal projections: immunocytochemical evidence in the rat.“ *Arch. Ital. Biol.* 136(3): 215-223.
- Benloucif, S., Keegan, M.J. & Galloway, M.P. (1993) „Serotonin-facilitated dopamine release in vivo: pharmacological characterization.“ *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 265(1): 373-377.
- Blanc, G., Hervé, D., Simon, H., Lisoprawski, A., Glowinski, J. & Tassin, J.P. (1980) „Response to stress of mesocortico-frontal dopaminergic neurones in rats after long-term isolation.“ *Nature* 284: 265-267.
- Blanchard, V., Christin, M., Vyas, S., Savasta, M., Feuerstein, C., Agid, Y., Javoy-Agid, F. & Raisman-Vozari, R. (1995) „Long-term induction of tyrosine hydroxylase expression: compensatory response to partial degeneration of the dopaminergic nigrostriatal system in the rat brain.“ *J. Neurochem.* 64: 1669-1679.
- Bläsing, B., Nossoll, M., Teuchert-Noodt, G. & Dawirs, R.R. (2001) „Postnatal maturation of prefrontal pyramidal neurones is sensitive to a single early dose of methamphetamine in gerbils (*Meriones unguiculatus*).“ *J. Neural Transm.* 108: 101-113.
- Bleuler, E.P. (1950) *Dementia praecox or the group of schizophrenics*. New York: International Universities.
- Braun, K., Lange, E., Metzger, M. & Poeggel, G. (2000) „Maternal separation followed by early social deprivation affects the development of monoaminergic fiber systems in the medial prefrontal cortex of octodon degus.“ *Neurosci.* 95(1): 309-318.
- Breisch, S.T., Zemlan, F.P. & Hoebel, B.G. (1976) „Hyperphagia and obesity following seroto-nin depletion by intraventricular p-chlorophenylalanine.“ *Science* 192: 382-385.
- Brown, L.L. (1992) „Somatotopic organization in rat striatum: Eivence for a combinational map.“ *Proc. National Acad. Sci.* 89: 7403-7407.
- Brown, L.L. & Sharp, F.R. (1995) „Metabolic mapping of the striatum: somatotopic organizati-on of sensorimotor activity.“ *Brain Res.* 686: 207-222.

- Brown, L.L., Smith, D.M. & Goldbloom, L.M. (1998) „Organizing principles of cortical integration in the rat neostriatum: Corticostriate map of the body surface is an ordered lattice of curved laminae and radial points.“ *J. Comp. Neurol.* 392: 468-488.
- Brown, P. & Molliver, M.E. (2000) „Dual serotonin (5-HT) projections to the nucleus accumbens core and shell: relation of the 5-HT transporter to amphetamine-induced neurotoxicity.“ *J. Neurosci.* 20(5): 1952-1963
- Buchholtz, Ch. (1982) *Grundlagen der Verhaltensphysiologie*. Braunschweig, Wiesbaden: Vieweg.
- Buchholtz, Ch. (1993) „Das Handlungsbereitschaftsmodell - ein Konzept zur Beurteilung und Bewertung von Verhaltensstörungen.“ in Buchholtz, Ch. et al. (eds.), a.a.O.: 93-109.
- Buchholtz, Ch., Goetschel, A.F., Hassenstein, B., Löffler, K., von Loeper, E., Martin, G., Rohrmoser, R., Sambras, H. H., Tschanz, B., Wechsler, B. & Wolff, M. (1993) *Leiden und Verhaltensstörungen bei Tieren. Grundlagen zur Erfassung und Bewertung von Verhaltensabweichungen*. Basel: Birkhäuser Verlag.

C

- Cabib, S., Kempf, E., Schleaf, C., Oliverio, A. & Puglisi-Allegra, S. (1988) „Effects of immobilization stress on dopamine and its metabolites in different brain areas of the mouse: role of genotype and stress duration.“ *Brain Res.* 441: 153-160.
- Cabib, S. (1993) „Neurobiological basis of stereotypies.“ in Lawrence, A.B. & Rushen, J. (eds.), a.a.O.: 119-145.
- Cabib, S. & Puglisi-Allegra, S. (1996) „Different effects of repeated stressful experiences on mesocortical and mesolimbic dopamine metabolism.“ *Neurosci.* 73: 375-380.
- Cador, M., Dulluc, J. & Mormède, P. (1993) „Modulation of the locomotor response to amphetamine by corticosterone.“ *Neurosci.* 56(4): 981-988.
- Carlsson, A., Hansson, L.O., Waters, N. & Carlsson, M.L. (1997) „Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: new perspectives and therapeutic implications.“ *Life Science* 61(2): 75-94.
- Carlsson, A. & Lindqvist, M. (1963) „Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain.“ *Acta Pharmacol. Toxicol.* 20: 140-144.
- Carlsson, M. & Carlsson, A. (1990) „Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinson's disease.“ *TINS* 13(7): 272-276.
- Casolini, P., Kabbaj, M., Leprat, F., Piazza, P.V., Rougé-Pont, F., Angelucci, L., Simon, H., Le Moal, M. & Maccari, S. (1993) „Basal and stress-induced corticosterone secretion is decreased by lesion of mesencephalic dopaminergic neurons.“ *Brain Res.* 622: 311-314.
- Chase, T.N., Oh, J.D. & Blanchet, P.J. (1998) „Neostriatal mechanisms in Parkinson's disease.“ *Neurology* 51 (Suppl. 2): S30-S35.

- Chevalier, G., Deniau, J.M. & Menetrey, A. (1992) „Evidence that biocytin is taken up by axons.“ *Neurosci. Lett.* 140: 197-199.
- Cho, J. & West, M.O. (1997) „Distributions of single neurons related to body parts in the lateral striatum of the rat.“ *Brain Res.* 756: 241-246.
- Christensen, J., Sørensen, J.C., Østergaard, K. & Zimmer, J. (1999) „Early postnatal development of the rat corticostriatal pathway: an anterograde axonal tracing study using biocytin pellets.“ *Anat. Embryol.* 200: 73-80.
- Cooper, S.J. & Dourish, C.T. (1990) „An introduction to the concept of stereotypy and a historical perspective on the role of brain dopamine.“ in Cooper, S.J. & Dourish, C.T. (eds.), a.a.O.: 1-24.
- Cooper, S.J. & Dourish, C.T. (1990) (eds.) *Neurobiology of Stereotyped Behaviour*, Oxford: Oxford University Press
- Coulter, C.L., Happe, H.K. & Murrin, L.C. (1996) „Postnatal development of the dopamine transporter: a quantitative autoradiographic study.“ *Dev. Brain Res.* 92: 172-181.
- Coulter, C.L., Happe, H.K. & Murrin, L.C. (1997) „Dopamine transporter development in postnatal rat striatum: an autoradiographic study with [3H]WIN35.428.“ *Dev. Brain Res.* 104: 55-62.
- Cowan, R.L. & Wilson, C.J. (1994) „Spontaneous firing patterns and axonal projections of single corticostriatal neurons in the rat medial agranular cortex.“ *J. Neurophysiol.* 71(1): 17-32.

D

- Dantzer, R. (1986) „Behavioral, physiological and functional aspects of stereotyped behavior: A review and a re-interpretation.“ *J. Animal Sci.* 62: 1776-1786.
- Dantzer, R. (1991) „Stress, stereotypies and welfare.“ *Behav. Proc.* 25: 95-102.
- Dantzer, R. & Mittleman, G. (1993) „Functional consequences of behavioural stereotypy.“ in Lawrence, A. & Rushen, J. (eds.), a.a.O.: 147-172.
- Dawirs, R.R., Teuchert-Noodt, G. & Busse, M. (1991) „Single doses of methamphetamine cause changes in the density of dendritic spines in the prefrontal cortex of gerbils (*Meriones unguiculatus*).“ *Neuropharmacol.* 30(3): 275-282.
- Dawirs, R.R., Teuchert-Noodt, G. & Czaniera, R. (1993) „Maturation of the dopamine innervation during postnatal development of the prefrontal cortex in gerbils (*Meriones unguiculatus*). A quantitative immunocytochemical study.“ *J. Hirnforschung* 34(3): 281-290.
- Dawirs, R.R., Teuchert-Noodt, G. & Czaniera, R. (1994) „The postnatal maturation of dopamine innervation in the prefrontal cortex of gerbils (*Meriones unguiculatus*) is sensitive to an early single dose of methamphetamine. A quantitative immunocytochemical study.“ *J. Hirnforschung* 35(2): 195-204.
- Dawirs, R.R., Teuchert-Noodt, G. & Czaniera, R. (1996) „Ontogeny of PFC-related behaviours is sensitive to a single non-invasive dose of methamphetamine in neonatal gerbils (*Meriones unguiculatus*).“ *J. Neural Trans.* 103(11): 1235-1245.

- DeLong, Mahlon R. (1990) „Primate models of movement disorders of basal ganglia origin.“ *TINS* 13(7): 281-285.
- Descarries, L., Soghomonian, J.J., Garcia, S., Doucet, G. & Bruno, J.P. (1992) „Ultrastructural analysis of the serotonin hyperinnervation in adult rat neostriatum following neonatal dopamine denervation with 6-hydroxydopamine.“ *Brain Res.* 569(1): 1-13.
- Deutch, A.Y., Clark, W.A. & Roth, R.H. (1990) „Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress.“ *Brain Res.* 521(1-2): 311-5
- Deutch, A.Y. & Roth, R.H. (1990) „The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system.“ *Prog. Brain Res.* 85: 367-404.
- Di Chiara, G. (1995) „The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation.“ *Drug & Alcohol Dependence* 38(2): 95-137.
- Di Chiara, G. (1998) „A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use.“ *J. Psychopharmacol.* 12(1): 54-67.
- Diamond, A. (1996) „Evidence for the importance of dopamine for prefrontal cortex functions early in life.“ *J. Philos. Trans. R. Soc. London B Biol. Sci.* 351(1346): 1483-1493.
- Divac, I., Rosvold, H.E. & Szwarcbart, M.K. (1967) „Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus.“ *J. Comp. Physiol. Psychol.* 63: 184-190.
- Doherty, M.D. & Gratton, A. (1996) „Medial prefrontal cortical D1 receptor modulation of the meso-accumbens dopamine response to stress: an electrochemical study in freely-behaving rats.“ *Brain Res.* 715: 86-97.
- Dol, M., Kasanmoentalib, S., Lijmbach, S., Rivas, E. & van den Bos, R. (eds.) (1997) *Animal Consciousness and Animal Ethics. Perspectives from the Netherlands*. Assen: Van Gorcum.
- Donoghue, J.P. & Herkenham, M. (1986) „Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat.“ *Brain Res.* 365: 397-403.
- Dray, A., Davies, J., Oakley, N.R., Tongroach, P. & Vellucci, S. (1978) „The dorsal and medial raphe projections to the substantia nigra in the rat: electrophysiological, biochemical and behavioural observations.“ *Brain Res.* 151(3): 431-442.

E

- Ebrahimi, A., Pochet, R. & Roger, M. (1992) „Topographical organization of the projections from physiologically identified areas of the motor cortex to the striatum in the rat.“ *Neuroscience Res.* 14: 39-60.
- Einon, D.F. & Morgan, M.J. (1977) „A critical period for social isolation in the rat.“ *Dev. Psychol.* 10(2): 123-132.

F

- Fabre-Thorpe, M. & Montaron, M.-F. (1994) „From preparation to action: involvement of the ventral striatum “ in Percheron et al. (eds.), a.a.O.: 297-303
- Ferré, S., Cortés, R. & Artigas, F. (1994) „Dopaminergic regulation of the serotonergic raphe-striatal pathway: Microdialysis studies in freely moving rats.“ *J. Neurosci.* *14*(8): 4839-4846.
- Fischer, C., Hatzidimitriou, G., Wlos, J., Katz, J. & Ricaurte, G. (1995) „Reorganization of ascending 5-HT projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, „ecstasy“).“ *J. Neurosci.* *15*(8): 5476-5485.
- François, C., Yelnik, J., Percheron, G. & Tandé, D. (1994) „Calbindin D-28k as a marker for the associative cortical territory of the striatum in macaque.“ *Brain Res.* *633*: 331-336.
- Frazer, A. & Hensler, J.G. (1994) „Serotonin.“ in Siegel, G.J. et al. (eds.) *Basic neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects*. New York: Raven Press: 283-308.
- Fritts, M.E., Mueller, K. & Morris, L. (1997) „Amphetamine-induced locomotor stereotypy in rats is reduced by a D1 but not a D2 antagonist.“ *Pharmacol. Biochem. Behav.* *58* (4): 1015-1019.
- Fukumura, M., Cappon, G.D., Pu, C., Broening, H.W. & Vorhees, C.V. (1998) „A single dose model of methamphetamine-induced neurotoxicity in rats: effects of neostriatal monoamines and glial fibrillary acidic protein.“ *Brain Res.* *806*(1): 1-7.
- Fumagalli, F., Gainetdinov, R.R., Valenzano, K.J. & Caron, M.G. (1998) „Role of dopamine transporter in methamphetamine-induced neurotoxicity: evidence from mice lacking the transporter.“ *J. Neurosci.* *18*(13): 4861-4869.

G

- García-Rill, E., Biederman, J.A., Chambers, T., Skinner, R.D., Mrak, R.E., Husain, M. & Karson, C.N. (1995) „Mesopontine neurons in schizophrenia.“ *Neurosci.* *66*(2): 321-335.
- Gerfen, C.R., Baimbridge, K. & Miller, J.J. (1985) „The neostriatal mosaic: Compartmental distribution of calcium-binding protein and parvalbumin in the basal ganglia of the rat and monkey.“ *PNAS* *82*: 8780-8784.
- Gerfen, C.R., Herkenham, M. & Thibault, J. (1987) „The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems.“ *J. Neurosci.* *7*(12): 3915-3934.
- Gerfen, C.R. (1989) „The neostriatal mosaic: Striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination.“ *Science* *246*: 385-388.
- Giorgi, O., De Montis, G., Porceddu, M.L., Mele, S., Calderini, G., Toffano, G. & Biggio, G. (1987) „Developmental and age-related changes in D1-dopamine receptors and dopamine content in the rat striatum.“ *Dev. Brain Res.* *35*: 283-290.

- Glenthøj, B.Y. & Hemmingsen, R. (1999) „Transmitter dysfunction during the process of schizophrenia.“ *Acta Psychiat. Scand.* 99 (Suppl. 395): 105-112.
- Goff, D.C. & Wine, L. (1997) „Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications.“ *Schizophrenia Res.* 27: 157-168.
- Goldman, P.S. & Rosvold, H.E. (1972) „The effects of selective caudate lesions in infant and juvenile rhesus monkeys.“ *Brain Res.* 43: 53-66.
- Goldman-Rakic, P.S. (1982) „Cytoarchitectonic heterogeneity of the primate neostriatum: Subdivision into *island* and *matrix* cellular compartments.“ *J. Comp. Neurol.* 205: 398-413.
- Grace, A.A. (1993) „Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia.“ *J. Neural Transm. [Gen Sect]* 91: 111-134.
- Graeff, F.G., Guimarães, F.S., de Andrade, T.G.C.S. & Deakin, J.F.W. (1996) „Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression.“ *Pharmacol. Biochem. Behav.* 54(1): 129-141.
- Graybiel, A.M. (1984) „Correspondence between the dopamine islands and striosomes of the mammalian striatum.“ *Neurosci.* 13(4): 1157-1187.
- Graybiel, A.M. (1990) „Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia.“ *TINS* 13(7): 244-254.
- Graybiel, A.M., Pickel, V., Joh, T.H., Reis, D. & Ragsdale, C.W. (1981) „Direct demonstration of a correspondence between the dopamine islands and acetylcholinesterase patches in the developing striatum.“ *PNAS* 78: 5871-5875.
- Groenewegen, H.J., Berendse, J.W., Meredith, G.E., Haber, S.N., Voorn, P., Wolters, J.G. & Lohman, A.H.M. (1991) „Functional anatomy of the ventral, limbic system-innervated striatum.“ In Willner, P. & Scheel-Krüger, J. (eds.) *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action*. Chichester: Wiley
- Groenewegen, H.J., Berendse, H.W., Wolters, J.G. & Lohman, A.H.M. (1990) „The relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization.“ *Prog. Brain Res.* 85: 95-118.

H

- Haber, S.N., Ryoo, H., Cox, C. & Lu, W. (1995) „Subsets of midbrain dopaminergic neurons in monkeys are distinguished by different levels of mRNA for the dopamine transporter: comparison with the mRNA for the D2-receptor, tyrosine hydroxylase and calbindin immunoreactivity.“ *J. Comp. Neurol.* 362(3): 400-410.
- Hajós, M., Richards, C.D., Székely, A.D. & Sharp, T. (1998) „An electrophysiological and neuroanatomical study of the medial prefrontal cortical projection to the midbrain raphe nuclei in the rat.“ *Neurosci.* 87(1): 95-108.
- Hall, F.S. (1998) „Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences.“ *Crit. Rev. Neurobiol.* 12(1&2): 129-162.
- Hall, F.S., Huang, S., Fong, G.W., Pert, A. & Linnoila, M. (1998) „Effects of isolation-rearing on voluntary consumption of ethanol, sucrose and saccharin solutions in Fawn Hooded and Wistar rats.“ *Psychopharmacol.* 139: 210-216.

- Hall, F.S., Wilkinson, L.S., Humby, T., Inglis, W., Kendall, D.A., Marsden, C.A. & Robbins, T.W. (1998) „Isolation rearing in rats: Pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems.“ *Pharmacol. Biochem. Behav.* 59(4): 859-872.
- Harrison, A.A., Everitt, B.J. & Robbins, T.W. (1997) „Doubly dissociable effects of median- and dorsal-raphe lesions on the performance of the five-choice serial reaction time test of attention in rats.“ *Behav. Brain Res.* 89(1-2): 135-149.
- Hattori, T. & McGeer, P.L. (1973) „Synaptogenesis in the corpus striatum of infant rat.“ *Exp. Neurol.* 38: 70-79.
- Hebb, D.O. (1955) „Drives and the c.n.s. (conceptual nervous system).“ *Psychol. Rev.* 62: 243-254
- Heimer, L., Zahm, D.S. & Alheid, G.F. (1995) „Basal Ganglia.“ in Paxinos, G.T. (ed.) *The Rat Nervous System. 2nd edition.* San Diego: Academic Press: 579-628.
- Heinz, A. (1999) „Serotonerge Dysfunktion als Folge sozialer Isolation.“ *Nervenarzt* 70(9): 780-789.
- Heritch, A.J., Henderson, K. & Westfall, T.C. (1990) „Effects of social isolation on brain catecholamines and forced swimming in rats: prevention by antidepressant treatment.“ *J. Psychiat. Res.* 24(3): 251-258.
- Hersch, S.M., Yi, H., Heilman, C.J., Edwards, R.H. & Levey, A.I. (1997) „Subcellular localization and molecular topology of the dopamine transporter in the striatum and substantia nigra.“ *J. Comp. Neurol.* 388(2): 211-227.
- Holson, R.R., Scallet, A.C., Ali, S.F. & Turner, B.B. (1991) „“Isolation stress“ revisited: isolation-rearing effects depend on animal care methods.“ *Physiol. & Behav.* 49(6): 1107-1118.
- Hontanilla, B., Parent, A., de las Heras, S. & Giménez-Amaya, J.M. (1998) „Distribution of calbindin D-28k and parvalbumin neurons and fibers in the rat basal ganglia.“ *Brain Res. Bull.* 47(2): 107-116.
- Hornykiewicz, O. (1998) „Biochemical aspects of Parkinson's disease.“ *Neurology* 51 (Suppl. 2): S2-S9.
- Huether, Gerald, Doering, Stephan, Rüger, Ulrich, Rüter, Eckart & Schüssler, Gerhard (1999) „The stress-reaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal networks.“ *Psychiat. Res.* 87: 83-95.
- Huether, Gerald (1998) „Stress and the adaptive self-organization of neuronal connectivity during early childhood.“ *International J. Dev. Neurosci.* 16(3-4): 297-306.
- Hughes, B.O. & Duncan, I.J.H. (1988) „The notion of ethological „need“, models of motivation and animal welfare.“ *Animal Behav.* 36: 1696-1707.
- Hutt, C. & Hutt, S.J. (1970) „Stereotypies and their relation to arousal.“ In Hutt, S.J. & Hutt, C. (eds.) *Behaviour studies in psychiatry.* Oxford: Pergamon: 175-200.
- Hyde, T.M., Ziegler, J.C. & Weinberger, D.R. (1991) „Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy: Insight into the neurobiology of psychosis.“ *Arch. Neurol.* 49: 401-406.

I

- Innocenti, G.M. & Frost, D.O. (1979) „Effects of visual experience on the maturation of the efferent system to the corpus callosum.“ *Nature* 280: 231-234.
- Ivy, G.O. & Killackey, H.P. (1981) „The ontogeny of the distribution of callosal projection neurons in the rat parietal cortex.“ *J. Comp. Neurol.* 195: 367-389.
- Iñíguez, C., De Juan, J., Al-Majdalawi, A. & Gayoso, M.J. (1990) „Postnatal development of striatal connections in the rat: a transport study with wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase.“ *Dev. Brain Res.* 57: 43-53.

J

- Jacobs, B.L. & Azmitia, E.C. (1992) „Structure and function of the brain serotonin system.“ *Physiol. Rev.* 72(1): 165-229.
- Jacobs, B.L. & Fornal, C.A. (1993) „5-HT and motor control: a hypothesis.“ *TINS* 16: 346-352.
- Jaffe, H. (1998) „Ca²⁺ dependency of serotonin and dopamine release from CNS slices of chronically isolated rats.“ *Psychopharmacol.* 139(3): 255-260.
- Jakob, H. & Beckmann, H. (1986) „Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics.“ *J. Neural Transm.* 65: 303-326.
- Jay, T.M., Glowinski, J. & Thierry, A.M. (1995) „Inhibition of hippocampo-prefrontal cortex excitatory responses by the mesocortical DA system.“ *NeuroReport* 6: 1845-1848.
- Jiménez-Castellanos, J. & Graybiel, A.M. (1987) „Subdivisions of the dopamine-containing A8-A9-A10 complex identified by their differential mesostriatal innervation of striosomes and extrastriosomal matrix.“ *Neurosci.* 23(1): 223-242.
- Joel, D. & Weiner, I. (1994) „The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated.“ *Neurosci.* 63(2): 363-379.
- Johnson, R.A. & Bhattacharyya, G.K. (1996) *Statistics. Principles and Methods, Third Edition.* NY: Wiley.
- Jones, G.H., Hernández, T.D., Kendall, D.A., Marsden, C.A. & Robbins, T.W. (1992) „Dopaminergic and serotonergic function following isolation rearing in rats: Study of behavioural responses and postmortem and in vivo neurochemistry.“ *Pharmacol. Biochem. Behav.* 43: 17-35.
- Jones, G.H., Mittleman, G. & Robbins, T.W. (1989) „Attenuation of amphetamine-stereotypy by mesostriatal dopamine depletion enhances plasma corticosterone: implications for stereotypy as a coping response.“ *Behav. Neural Biol.* 51: 80-91.
- Jones, I.H. (1965) „Observations on schizophrenic stereotypies.“ *Comp. Psychiat.* 6: 323-335.
- Jonsson, G. & Hallman, H. (1982) „Response of central monoamine neurons following an early neurotoxic lesion.“ *Bibliotheca Anatomica* 23: 76-92.

K

- Kalivas, P.W. & Duffy, P. (1995) „Selective activation of dopamine transmission in the shell of the nucleus accumbens by stress.“ *Brain Res.* 675: 325-328.
- Kalivas, P.W. & Stewart, J. (1991) „Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity.“ *Brain Res. Rev.* 16: 223-244.
- Kalsbeek, A., De Bruin, J.P., Feenstra, M.G. & Uylings, H.B. (1990) „Age-dependent effects of lesioning the mesocortical dopamin system upon prefrontal cortex morphometry and PFC-related behaviors.“ *Prog. Brain Res.* 85: 257-282.
- Kalsbeek, A., Matthijssen, M.A.H. & Uylings, H.B.M. (1989) „Morphometric analysis of prefrontal cortical development following neonatal lesioning of the dopaminergic mesocortical projection.“ *Exp. Brain Res.* 78: 279-289.
- Kalsbeek, A., Voorn, P., Buijs, R.M., Pool, C.W. & Uylings, H.B. (1988) „Development of the dopaminergic innervation in the prefrontal cortex of the rat.“ *J. Comp. Neurol.* 269(1): 58-72.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. (1996) *Neurowissenschaften. Eine Einführung.* Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Kapur, S. & Remington, G. (1996) „Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia.“ *Am. J. Psychiat.* 153(4): 466-476.
- Karler, R., Calder, L.D., Thai, L.H. & Bedingfield, J.B. (1995) „The dopaminergic, glutamatergic, GABAergic bases for the action of amphetamine and cocaine.“ *Brain Res.* 671: 100-104.
- Karreman, M. & Moghaddam, B. (1996) „The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area.“ *J. Neurochem.* 66: 589-598.
- Karstaedt, P.J., Kerasidis, H., Pincus, J.H., Meloni, R., Graham, J. & Gale, K. (1994) „Unilateral destruction of dopamine pathways increases ipsilateral striatal serotonin turnover in rats.“ *Exp. Neurol.* 126(1): 25-30.
- Katz, J.L., Newman, A.H. & Izenwasser, S. (1997) „Relations between heterogeneity of dopamine transporter binding and function and the behavioral pharmacology of cocaine.“ *Pharmacol., Biochem. Behav.* 57: 505-512.
- Kelley, A.E. (1999) „Neural integrative activities of nucleus accumbens subregions in relation to learning and motivation.“ *Psychobiology* 27(2): 198-213.
- Kelley, A.E., Domesick, V.B. & Nauta, W.J. (1982) „The amygdalostriatal projection in the rat - an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods.“ *Neurosci.* 7(3): 615-630.
- Kempf, E., Puglisi-Allegra, S., Cabib, S., Schlee, C. & Mandel, P. (1984) „Serotonin levels and turnover in different brain areas of isolated aggressive or non-aggressive strains of mice.“ *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 8(3): 365-371.
- Kennes, D., Ödberg, F.O., Bouquet, Y. & De Rycke, P.H. (1988) „Changes in naloxone and haloperidol effects during the development of captivity-induced jumping stereotypy in bank voles.“ *European J. Pharmacol.* 153: 19-24.

- King, M.A., Louis, P.M., Hunter, B.E. & Walker, D.W. (1989) „Biocytin: A versatile anterograde neuroanatomical tract-tracing alternative.“ *Brain Res.* 497: 361-367.
- Kirby, L.G., Chou-Green, J.M., Davis, K. & Lucki, I. (1997) „The effects of different stressors on extracellular 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid.“ *Brain Res.* 760: 218-230.
- Koob, G.F., Caine, S.B., Parsons, L., Markou, A. & Weiss, F. (1997) „Opponent process model and psychostimulant addiction.“ *Pharmacol. Biochem. Behav.* 57: 513-521.
- Korz, V. (1993) *Paarbindung, Erregung und Belastung bei männlichen Mittelamerikanischen Agutis (Dasyprocta punctata): Möglichkeiten der ethologischen Diagnose.* Bielefeld: Dissertation.
- Korz, V. & Hendrichs, H. (1995) „Spontaneous Behavior and Body Temperature in Male Central American Agoutis (*Dasyprocta punctata*) Under Different Social Conditions.“ *Physiology and Behavior* 58: 761-768.
- Korz, V. & Hendrichs, H. (1989) „Einflüsse der sozialen und räumlichen Eingebundenheit auf Aktivierungsfähigkeit bei mittelamerikanischen Agutis, *Dasyprocta punctata*.“ *Zool. Beitr. N.F.* 32(2): 151-172.
- Korz, V., Schade, U., Laubenstein, U. & Hendrichs, H. (1995) „Artificial Neural Networks in the Analysis of Behavioral Topology.“ *Naturwissenschaften* 82: 479-481.
- Kosofsky, B.E. & Molliver, M.E. (1987) „The serotonergic innervation of cerebral cortex: different classes of axon terminals arise from dorsal and median raphe nuclei.“ *Synapse* 1: 153-168.
- Kostrzewa, R.M., Reader, T.A. & Descarries, L. (1998) „Serotonin neural adaptations to ontogenetic loss of dopamine neurons in rat brain.“ *J. Neurochem.* 70(3): 889-898.
- Kuhar, M.J., Ritz, M.C. & Boja, J.W. (1991) „The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine.“ *TINS* 14(7): 299-302.

L

- Ladewig, J., DePasillé, A.M., Rushen, J., Schouten, W., Terlouw, E.M.C. & von Borell, E. (1993) „Stress and the physiological correlates of stereotypic behaviour.“ in Lawrence, A.B. & Rushen, J. (eds.), a.a.O.: 97-118.
- Lannes, B. & Micheletti, G. (1994) „Glutamate-dopamine balance in the striatum: pre- and post-synaptic interactions.“ in Percheron et al. (eds.), a.a.O.: 475-489.
- Lapper, S.R. & Bolam, J.B. (1991) „The anterograde and retrograde transport of neurobiotin in the central nervous system of the rat: comparison with biocytin.“ *J. Neurosci. Methods* 39: 163-174.
- Lawrence, A.B. & Rushen, J. (eds.) (1993) *Stereotypic Animal Behaviour. Fundamentals and Applications to Welfare.* Wallingford: CAB International.
- Lehmann, K., Teuchert-Noodt, G. & Dawirs, R.R. „Postnatal rearing conditions influence ontogeny of adult dopamine transporter (DAT) immunoreactivity of the striatum in gerbils“ *J. Neural Transm., im Druck*

- Le Moal, M. & Simon, H. (1991) „Mesocorticolimbic Dopaminergic Network: Functional and Regulatory Roles.“ *Physiol. Rev.* 71(1): 155-234.
- Leonard, B. (2001) „Major depression is commonly associated with Parkinson's disease.“ *World J. Biol. Psychiat.* 2: 198S.
- Lévesque, M., Charara, A., Gagnon, S., Parent, A. & Deschênes, M. (1996) „Corticostratial projections from layer V cells in rat are collaterals of long-range corticofugal axons.“ *Brain Res.* 709: 311-315.
- Leviel, V., Gobert, A. & Guibert, B. (1990) „The glutamate-mediated release of dopamine in the rat striatum: Further characterization of the dual excitatory-inhibitory function.“ *Neurosci.* 39: 305-312.
- Lewis, M.H., Gluck, J.P., Beauchamp, A.J., Keresztury, M.F. & Mailman, R.B. (1990) „Long-term effects of early social isolation in *Macaca mulatta*: changes in dopamine receptor function following apomorphine challenge.“ *Brain Res.* 513: 67-73.
- Lidov, H.G. & Molliver, M.E. (1982) „Immunohistochemical study of the development of serotonergic neurons in the rat CNS.“ *Brain Res. Bull.* 9(1-6): 559-604.
- Lieberman, J.A., Mailman, R.B., Duncan, G., Sikich, L., Chakos, M., Nichols, D.E. & Kraus, J.E. (1998) „Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia.“ *Biol. Psychiat.* 44: 1099-1117.
- Lipska, B.K., Jaskiw, G.E., Braun, A.R. & Weinberger, D.R. (1995) „Prefrontal cortical and hippocampal modulation of haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat.“ *Biol. Psychiat.* 38: 255-262.
- Lucki, I. (1998) „The spectrum of behaviors influenced by serotonin.“ *Biol. Psychiat.* 44: 151-162.
- Lyon, M. & Robbins, T.W. (1975) „The action of central nervous system stimulant drugs: a general theory concerning amphetamine effects.“ *Essman, W.B. & Valzelli, L. (eds.): Current developments in psychopharmacology. Vol. 2.* New York: Spectrum Publications: 79-163.

M

- Maisonnette, S., Morato, S. & Brandao, M.L. (1993) „Role of resocialization and of 5-HT_{1A} receptor activation on the anxiogenic effects induced by isolation in the elevated plus-maze test.“ *Physiol. Behav.* 54(4): 753-758.
- Marshall, J.F., O'Dell, S.J., Navarrete, R. & Rosenstein, A.J. (1990) „Dopamine high-affinity transport site topography in rat brain: Major differences between dorsal and ventral striatum.“ *Neurosci.* 37(1): 11-21.
- Martin, L.J., Spicer, D.M., Lewis, M.H., Gluck, J.P. & Cork, L.C. (1991) „Social deprivation of infant rhesus monkeys alters the chemoarchitecture of the brain: I. Subcortical regions.“ *J. Neurosci.* 11(11): 3344-3358.
- Mason, G.J. (1991) „Stereotypies: A critical review.“ *Animal Behav.* 41: 1015-1037.
- Mason, G.J. (1993) „Forms of Stereotypic Behaviour.“ in Lawrence, A.B. & Rushen, J. (eds.), a.a.O.: 7-40.

- Mason, G.J. & Turner, M.A. (1993) „Mechanisms involved in the development and control of stereotypies.“ *Perspect. Ethol.* 10: 53-85.
- Maurice, N., Deniau, J.M., Menetrey, A., Glowinski, J. & Thierry, A.M. (1997) „Position of the ventral pallidum in the rat prefrontal cortex-basal ganglia circuit.“ *Neurosci.* 80(2): 523-534.
- McGeorge, A.J. & Faull, R.L.M. (1989) „The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat.“ *Neurosci.* 29(3): 503-537.
- McIntosh, T.K. & Barfield, R.J. (1984) „Brain monoaminergic control of male reproductive behavior. I. Serotonin and the post-ejaculatory refractory period.“ *Behav. Brain Res.* 12: 255-265.
- Meijsing, M. (1997) „Awareness, self-awareness and perception: An essay on animal consciousness.“ in Dol et al. (eds.), a.a.O.: 48-61.
- Mendelson, W.B. (2001) „Neurotransmitters and sleep.“ *J. Clin. Psychiat.* 62 Suppl. 10: 5-8.
- Mendlin, A., Martín, F.J. & Jacobs, B.L. (1999) „Dopaminergic input is required for increases in serotonin output produced by behavioral activation: an in vivo microdialysis study in rat forebrain.“ *Neurosci.* 93(3): 897-905.
- Meng, S.Z., Ozawa, Y., Itoh, M. & Takashima, S. (1999) „Developmental and age-related changes of dopamine transporter, and dopamine D1 and D2 receptors in human basal ganglia.“ *Brain Res.* 843: 136-144.
- Meredith, G.E., Pennartz, C.M.A. & Groenewegen, H.J. (1993) „The cellular framework for chemical signalling in the nucleus accumbens.“ *Prog. Brain Res.* 99: 3-24.
- Merleau-Ponti, M. (1942) *La structure du comportement*. Paris: PUF.
- Miller, G.W., Staley, J.K., Heilman, C.J., Pérez, J.T., Mash, D.C., Rey, D.B. & Levey, A.I. (1997) „Immunochemical analysis of dopamine transporter protein in parkinson's disease.“ *Annals Neurol.* 41: 530-539.
- Mogenson, G.J., Jones, D.L. & Yim, C.Y. (1980) „From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system.“ *Prog. Neurobiol.* 14(2-3): 69-97.
- Moll, G.H., Mehnert, C., Wicker, M., Bock, N., Rothenberger, A., Rüter, E. & Huether, G. (2000) „Age-associated changes in the densities of presynaptic monoamine transporters in different regions of the rat brain from early juvenile life to late adulthood.“ *Dev. Brain Res.* 119: 251-257.
- Mongeau, R., Blier, P. & de Montigny, C. (1997) „The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments.“ *Brain Res. Rev.* 23(3): 145-195.
- Montaron, M.F., Deniau, J.M., Menetrey, A., Glowinski, J. & Thierry, A.M. (1996) „Prefrontal cortex inputs of the nucleus accumbens-nigro-thalamic circuit.“ *Neurosci.* 71(2): 371-382.
- Mori, S., Ueda, S., Yamada, H., Takino, T. & Sano, Y. (1985) „Immunohistochemical demonstration of serotonin nerve fibers in the corpus striatum of the rat, cat and monkey.“ *Anat. Embryol.* 173: 1-5.
- Moukhles, H., Bosler, O., Bolam, J.P., Vallée, A., Umbriaco, D., Geffards, M. & Doucet, G. (1997) „Quantitative and morphometric data indicate precise cellular interactions between serotonin terminals and postsynaptic targets in rat substantia nigra.“ *Neurosci.* 76(4): 1159-1171.

N

- Nakano, K. (2000) „Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions.“ *Brain & Dev.* 22: S5-S16.
- Neddens, J., Brandenburg, K., Teuchert-Noodt, G. & Dawirs, R.R. (2001) „Differential environment alters ontogeny of dopamine innervation of the orbital prefrontal cortex in gerbils.“ *Neurosci. Res.* 63: 209-213.
- Neddens, J., Lesting, J., Dawirs, R.R. & Teuchert-Noodt, G. (im Druck) „An early methamphetamine challenge suppresses the maturation of dopamine fibres in the nucleus accumbens of gerbils: On the significance of rearing conditions.“ *J. Neural Transm.*
- Nishikawa, T., Kajiwara, Y., Kono, Y., Sano, T., Nagasaki, N. & Tanaka, Masatoshi (1976) „Different effect of social isolation on the levels of brain monoamines in post-weaning and young-adult rat.“ *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 30(1): 57-63.
- Noisin, E.L. & Thomas, W.E. (1988) „Ontogeny of dopaminergic function in the rat midbrain tegmentum, corpus striatum and frontal cortex.“ *Dev. Brain Res.* 41: 241-252.
- Nossoll, M., Teuchert-Noodt, G. & Dawirs, R.R. (1997) „A single dose of methamphetamine in neonatal gerbils affects adult prefrontal gamma-aminobutyric acid innervation.“ *Eur. J. Pharmacol.* 340(2-3): R3-5.

O

- Oehler, J., Jähkel, M. & Schmidt, J. (1980) „Effect of social isolation on the transmitter sensitivity of striatal and hippocampal neurons of the rat.“ *Acta Biologica et Medica Germanica* 39(10): 1089-1093.
- Ödberg, F. (1978) „Abnormal behaviours (stereotypies), Introduction to the Round Table.“ in *Proceedings of the First World Congress of Ethology Applied to Zootechnics*. Madrid: Editorial Garsi, Industrias Gráficas España: 475-480.

P

- Pahapill, P.A. & Lozano, A.M. (2000) „The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease.“ *Brain* 123: 1767-1783.
- Parent, A. & Hazrati, L.-N. (1995) „Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop.“ *Brain Res. Rev.* 20: 91-127.
- Parent, A. & Hazrati, L.-N. (1995) „Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry.“ *Brain Res. Rev.* 20: 128-154.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J.-S. & Hallett, M. (1993) „Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration.“ *Annals Neurol.* 34: 594-602.

- Pasquier, D.A., Kemper, T.L., Forbes, W.B. & Morgane, P.J. (1977) „Dorsal raphe, substantia nigra and locus coeruleus: interconnections with each other and the neostriatum.“ *Brain Res. Bull.* 2(5): 323-339.
- Paulus, M.P., Bakshi, V.P. & Geyer, M.A. (1998) „Isolation rearing affects sequential organization of motor behavior in post-pubertal but not pre-pubertal Lister and Sprague-Dawley rats.“ *Behav. Brain Res.* 94: 271-280.
- Percheron, G., McKenzie, J.S. & Féger, J. (eds.) (1994) *The Basal Ganglia IV. New ideas and data on structure and function.* New York, London: Plenum Press.
- Petit, T.L. (1988) „Synaptic plasticity and the structural basis of learning and memory.“ in Petit, T.L. & Ivy, G.O. (eds.): *Neural plasticity: a lifespan approach.* New York: Liss: 201-234.
- Phillips, A.G. & Carr, G.D. (1987) „Cognition and the basal ganglia: A possible substrate for procedural knowledge.“ *Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 14: 381-385.
- Pirot, S., Godbout, R., Mantz, J., Tassin, J.P., Glowinski, J. & Thierry, A.M. (1992) „Inhibitory effects of ventral tegmental area stimulations on the activity of prefrontal cortical neurones: evidence for the involvement of both dopaminergic and GABAergic components.“ *Neurosci.* 49: 857-865.
- Plenz, D. & Kitai, S.T. (1998) „Regulation of the nigrostriatal pathway by metabotropic glutamate receptors during development.“ *J. Neurosci.* 18(11): 4133-4144.
- Powell, S.B., Newman, H.A., Pendergast, J.F. & Lewis, M.H. (1999) „A rodent model of spontaneous stereotypy: Initial characterization of developmental, environmental, and neurobiological factors.“ *Physiol. Behav.* 66(2): 355-363.

R

- Ragsdale, C.W. Jr. & Graybiel, A.M. (1988) „Fibers from the basolateral nucleus of the amygdala selectively innervate striosomes in the caudate nucleus of the cat.“ *J. Comp. Neurol.* 269: 506-522.
- Rakic, P. (1982) „Early developmental events: cell lineages, acquisition of neuronal positions, and areal and laminar development.“ *Neurosci. Res. Program Bull.* 20(4): 439-451.
- Randrup, A., Sorensen, G. & Kobayashi, M. (1988) „Stereotyped behaviour in animals induced by stimulant drugs or by a restricted cage environment: Relation to disintegrated behaviour, brain dopamine and psychiatric disease.“ *Japanese J. Psychopharmacol.* 8: 313-327.
- Reader, T.A. & Dewar, K.M. (1999) „Effects of denervation and hyperinnervation on dopamine and serotonin systems in the rat neostriatum: implications for human Parkinson's disease.“ *Neurochem. Int.* 34: 1-21.
- Ricaurte, G.A., Schuster, C.R. & Seiden, L.S. (1980) „Long-term effects of repeated methylamphetamine administration on dopamine and serotonin neurons in the rat brain: a regional study.“ *Brain Res.* 193(1): 153-163.
- Riederer, P. (2001) „The neurochemical basis of mental dysfunction in Parkinson's disease.“ *World J. Biol. Psychiat.* 2: 199S.

- Rilke, O., Freier, D., Jähkel, M. & Oehler, J. (1998) „Dynamic alterations of serotonergic metabolism and receptors during social isolation of low- and high-active mice.“ *Pharmacol. Biochem. Behav.* 59(4): 891-896.
- Robbins, T.W., Cador, M., Taylor, J.R. & Everitt, B.J. (1989) „Limbic-striatal interactions in reward-related processes.“ *Neurosci. & Biobehav. Rev.* 13: 155-162.
- Robbins, T.W., Mittleman, G., O'Brien, J. & Winn, P. (1990) „The neuropsychological significance of stereotypy induced by stimulant drugs.“ in Cooper, S.J. & Dourish, C.T. (eds.), a.a.O.: 25-63
- Robinson, T.E. & Becker, J.B. (1986) „Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: A review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis.“ *Brain Res. Rev.* 11: 157-198.
- Rosenzweig, M.R. & Bennett, E.L. (1969) „Effects of differential environments on brain weights and enzyme activities in gerbils, rats, and mice.“ *Dev. Psychobiol.* 2(2): 87-95.
- Rosenzweig, M.R. & Bennet, E.L. (1996) „Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior.“ *Behav. Brain Res.* 78: 57-65.
- Royce, G.J. (1982) „Laminar origin of cortical neurons which project upon the caudate nucleus: a horseradish peroxidase investigation in the cat.“ *J. Comp. Neurol.* 205: 8-29.
- Rushen, J., Lawrence, A.B. & Terlouw, E.M.C. (1993) „The motivational basis of stereotypies.“ in Lawrence, A.B. & Rushen, J. (eds.), a.a.O.: 41-64.

S

- Sachs, L. (1972) *Statistische Auswertungsmethoden*. Berlin: Springer.
- Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Morgan, M.J. & Iversen, S.D. (1975) „The effects of psychomotor stimulants on stereotypy and locomotor activity in socially-deprived and control rats.“ *Brain Res.* 84: 195-205.
- Sahakian, B.J. & Robbins, T.W. (1977) „Isolation-rearing enhances tail pinch-induced oral behavior in rats.“ *Physiol. & Behav.* 18: 53-58.
- Sánchez, C., Arnt, J., Hyttel, J. & Moltzen, E.K. (1993) „The role of serotonergic mechanisms in inhibition of isolation-induced aggression in male mice.“ *Psychopharmacol.* 110(1-2): 53-59.
- Sandyk, R. & Fisher, H. (1988) „Serotonin in involuntary movement disorders.“ *Int. J. Neurosci.* 42(3-4): 185-208.
- Sanghera, M.K., Manaye, K.F., Liang, C.L., Lacopino, A.M., Bannon, M.J. & German, D.C. (1994) „Low dopamine transporter mRNA levels in midbrain regions containing calbindin.“ *Neuroreport* 5(13): 1641-1644.
- Schmidt, W.J. (1995) „Balance of transmitter activities in the basal ganglia loops.“ *J. Neural Transm. (Suppl.)* 46: 67-76.
- Schultz, W., Tremblay, L. & Hollerman, J.R. (1998) „Reward prediction in primate basal ganglia and frontal cortex.“ *Neuropharmacol.* 37: 421-429.

- Seiden, L.S. & Sabol, K.E. (1996) „Methamphetamine and methylendioxyamphetamine neurotoxicity: possible mechanisms of cell destruction.“ *NIDA Res. Monogr.* 163: 251-276.
- Self, D.W. & Nestler, E.J. (1998) „Relapse to drug-seeking: neural and molecular mechanisms.“ *Drug and Alcohol Dependence* 51: 49-60.
- Seligman, M.E.P. (1972) „Learned helplessness.“ *Annual Rev. Med.* 23: 407-412.
- Sesack, S.R., Hawrylak, V.A., Guido, M.A. & Levey, A.I. (1998) „Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex.“ *Adv. Pharmacol.* 42: 171-4
- Sesack, S.R. & Pickel, V.M. (1992) „Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area.“ *J. Comp. Neurol.* 320: 145-160.
- Setlow, B. (1997) „The nucleus accumbens in learning and memory.“ *J. Neurosci. Res.* 49(5): 515-521.
- Sharman, D.F., Mann, S.P., Fry, J.P., Banns, H. & Stephens, D.B. (1982) „Cerebral dopamine metabolism and stereotyped behaviour in early-weaned piglets.“ *Neurosci.* 7: 1937-1944.
- Sharpe, N.A. & Tepper, J.M. (1998) „Postnatal development of excitatory synaptic input to the rat neostriatum: an electron microscopic study.“ *Neurosci.* 84(4): 1163-1175.
- Shatz, C.J. (1977) „Anatomy of interhemispheric connections in the visual system of Boston siamese and ordinary cats.“ *J. Comp. Neurol.* 173: 497-518.
- Sivam, S.P. (1995) „Dopaminergic modulation of serotonin metabolism in rat striatum: a study with dopamine uptake inhibitor GBR-12909.“ *Life Sciences PL* 56(26): 467-472.
- Smith, Y. (1992) „Anterograde tracing with PHA-L and biocytin at the electron microscopic level.“ in Bolam, J.P. (ed.) *Experimental Neuroanatomy: A practical approach*. Oxford: OUP: 61-79.
- Solomon, R.L. & Corbit, J.D. (1974) „An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect.“ *Psychol. Rev.* 81(2): 119-145.
- Sonsalla, P.K. (1995) „The role of N-methyl-D-aspartate receptors in dopaminergic neuropathology produced by the amphetamines.“ *Drug and Alcohol Dependence* 37: 101-105.
- Soubrié, P. (1986) „Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior.“ *Beh. Brain. Sci.* 9: 319-364.
- Spear, L.P. & Brake, S.C. (1983) „Periadolescence: Age-dependent behavior and psychopharmacological responsivity in rats.“ *Dev. Psychobiol.* 16(2): 83-109.
- Sternberger, L.A. (1979) *Immunocytochemistry. 2nd Edition*. New York: J. Wiley & Sons.
- Stevens, K.E., Johnson, R.G. & Rose, G.M. (1997) „Rats reared in social isolation show schizophrenia-like changes in auditory gating.“ *Pharmacol. Biochem. & Behav.* 58(4): 1031-1036.
- Stotz, E.H., Triarhou, L.C., Ghetti, B. & Simon, J.R. (1993) „Serotonin content is elevated in the dopamine deficient striatum of the weaver mutant mouse.“ *Brain Res.* 606(2): 267-72

T

- Tarazi, F.I., Tomasini, E.C. & Baldessarini, R.J. (1998) „Postnatal development of dopamine and serotonin transporters in rat caudate-putamen and nucleus accumbens septi.“ *Neurosci. Letters* 254: 21-24.
- Tazi, A., Dantzer, R., Mormède, P. & Le Moal, M. (1985) „Effects of naloxone, beta-endorphin and ACTH on acquisition of schedule-induced polydipsia.“ *Psychopharmacol.* 85(1): 87-91.
- Tennyson, V.M., Budininkas-Schoenebeck, M., Gershon, P. (1982) „Effects of chronic reserpine treatment on development of maturity of the putamen in fetal rabbits.“ *Brain Res. Bull.* 9(1-6): 651-62
- Teuchert-Noodt, G. & Dawirs, R.R. (1991) „Age-related toxicity in prefrontal cortex and caudate-putamen complex of gerbils (*Meriones unguiculatus*).“ *Neuropharmacol.* 30(7): 733-743.
- Thiessen, D. & Yahr, P. (1977) *The gerbil in behavioral investigations. Mechanisms of territoriality and olfactory communication.* Austin: University of Texas Press.
- Tinbergen, Niko (1964) *Instinktlehre. Vergleichende Erforschung angeborenen Verhaltens.* Berlin: Paul Parey.
- Towle, A.G., Criswell, H.E., Maynard, E.H., Lauder, J.M., Joh, T.H., Mueller, R.A. & Breese, G.R. (1989) „Serotonergic innervation of the rat caudate following a neonatal 6-hydroxydopamine lesion: an anatomical, biochemical and pharmacological study.“ *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34: 367-374.

U

- Ueda, S. & Kawata, M. (1994) „Regeneration of serotonergic immunoreactive fibers in the brain of 5,6-dihydroxytryptamine treated rats.“ *J. Hirnforsch.* 35(1): 159-180.
- Uylings, H.B.M., Van Eden, C.G., Parnavelas, J.G. & Kalsbeek, A. (1990) „The pre- and postnatal development of rat cerebral cortex.“ in Kolb, B. & Tees, R.-C. (eds.) *The cerebral cortex of the rat.* Cambridge: CUP: 35-76.

V

- Valzelli, L. (1978) „Effect of socio-environmental isolation on brain biochemistry, behaviour and psychoactive drug activity.“ *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 14(1): 173-182.
- Valzelli, L. & Bernasconi, S. (1979) „Aggressiveness by isolation and brain serotonin turnover changes in different strains of mice.“ *Neuropsychobiol.* 5(3): 129-135.
- van der Kooy, D. & Hattori, T. (1980) „Dorsal raphe cells with collateral projections to the caudate-putamen and substantia nigra: a fluorescent retrograde double labeling study in the rat.“ *Brain Res.* 186: 1-7.

- Van Eden, C.G., Hoorneman, E.M., Buijs, R.M., Matthijssen, M.A., Geffard, M. & Uylings, H.B. (1987) „Immunocytochemical localization of dopamine in the prefrontal cortex of the rat at the light and electron microscopical level.“ *Neurosci.* 22(3): 849-862.
- van Putten, G. (1982) „Discussion of Session III.“ in Bessei, W. (ed.) *Disturbed Behaviour in Farm Animals*. Stuttgart: Eugen Ulmer: 129.
- Vanderschuren, L.J.M.J., Schmidt, E.D., De Vries, T.J., Van Moorsel, C.A.P., Tilders, F.J.H. & Schoffelmeer, A.N.M. (1999) „A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine, and neurochemical sensitization in rats.“ *J. Neurosci.* 19(21): 9579-9588.
- Vanderwolf, C.H. (1989) „A general role for serotonin in the control of behavior: studies with intracerebral 5,7-dihydroxytryptamine.“ *Brain Res.* 504: 192-198.
- von Uexküll, J. (1934) *Streifzüge durch die Umwelten von Tieren und Menschen. Ein Bilderbuch unsichtbarer Welten*. Berlin: Julius Springer.
- von Uexküll, J. (1973) *Theoretische Biologie*. Frankfurt/Main: Suhrkamp.
- Voorn, P., Kalsbeek, A., Jorritsma-Byham, B. & Groenewegen, H.J. (1988) „The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat.“ *Neurosci.* 25(3): 857-887.

W

- Wechsler, B. (1995) „Coping and coping strategies: a behavioural review.“ *Appl. Anim. Behav. Sci.* 43: 123-134
- Weiger, W.A. (1997) „Serotonergic modulation of behaviour: a phylogenetic overview.“ *Biol. Rev.* 72: 61-95.
- Weinberger, D.R. & Lipska, B.K. (1995) „Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground.“ *Schizophrenia Res.* 16: 87-110.
- Weinberger, D.R. (1993) „A connectionist approach to the prefrontal cortex.“ *J. Neuropsychiatry and Clinical Neurosci.* 5: 241-253.
- Weiner, I., Feldon, J., Tarrasch, R., Hairston, I. & Joel, D. (1998) „Fimbria-fornix cut affects spontaneous activity, two-way avoidance and delayed non matching to sample, but not latent inhibition.“ *Behav. Brain Res.* 96(1-2): 59-70.
- Weiner, I., Gal, G., Rawlins, J.N.P. & Feldon, J. (1996) „Differential involvement of the shell and core subterritories of the nucleus accumbens in latent inhibition and amphetamine-induced activity.“ *Behav. Brain Res.* 81: 123-133.
- Wemelsfelder, F. (1993) „The concept of animal boredom and its relationship to stereotyped behaviour.“ in Lawrence, A.B. & Rushen, J. (eds.), a.a.O.: 65-95.
- Wemelsfelder, F. (1997) „Investigating the animal's point of view. An enquiry into a subject-based method of measurement in the field of animal welfare.“ in Dol et al. (eds.), a.a.O.: 73-89.
- Wemelsfelder, F. (1997) „The scientific validity of subjective concepts in models of animal welfare.“ *Appl. Animal Behav. Sci.* 53: 75-88.

- Whishaw, I.Q., Fiorino, D., Mittleman, G. & Castañeda, E. (1992) „Do forebrain structures compete for behavioral expression? Evidence from amphetamine-induced behavior, microdialysis, and caudate-accumbens lesions in medial prefrontal cortex.“ *Brain Res.* 576: 1-11.
- Whitaker-Azmitia, P.M., Murphy, R. & Azmitia, E.C. (1990) „Stimulation of astroglial 5-HT_{1A} receptors releases the serotonergic growth factor, protein S-100, and alters astroglial morphology.“ *Brain Res.* 528: 155-158.
- Whitaker-Azmitia, P.M., Quartermain, D. & Shemer, A.V. (1990) „Prenatal treatment with a selective D₁ receptor agonist (SKF 38393) alters adult 3Hparoxetine binding and dopamine and serotonin behavioral sensitivity.“ *Dev. Brain Res.* 57: 181-185.
- White, S.M., Kucharik, R.F. & Moyer, J.A. (1991) „Effects of serotonergic agents on isolation-induced aggression.“ *Pharmacol. Biochem. Behav.* 39(3): 729-736.
- Wiedenmayer, C. (1996) „Effect of cage size on the ontogeny of stereotyped behaviour in gerbils.“ *Appl. Animal Behav. Sci.* 47: 225-233.
- Wiedenmayer, C. (1997) „Stereotypies resulting from a deviation in the ontogenetic development of gerbils.“ *Behav. Proc.* 39: 215-221.
- Wiedenmayer, C. (1997) „Causation of the ontogenetic development of stereotypic digging in gerbils.“ *Animal Behav.* 53: 461-470.
- Wiepkema, P.R. & Koolhaas, J.M. (1992) „The emotional brain.“ *Animal Welfare 1*: 13-18.
- Wiepkema, P.R. (1985) „Abnormal behaviours in farm animals: ethological implications.“ *Netherlands J. Zoology* 35(1): 279-299.
- Wiepkema, P.R. (1997) „The emotional vertebrate.“ in Dol et al. (eds.), a.a.O.: 93-102.
- Wilson, C., Nomikos, G.C., Collu, M. & Fibiger, H.C. (1995) „Dopaminergic correlates of motivated behavior: importance of drive.“ *J. Neurosci.* 15: 5169-5178.
- Winn, P., Brown, V.J. & Inglis, W.L. (1997) „On the relationships between the striatum and the pedunclopontine tegmental nucleus.“ *Crit. Rev. Neurobiol.* 11(4): 241-261.
- Winterfeld, K.T., Teuchert-Noodt, G. & Dawirs, R.R. (1998) „Social environment alters both ontogeny of dopamine innervation of the medial prefrontal cortex and maturation of working memory in gerbils (*Meriones unguiculatus*).“ *J. Neurosci. Res.* 52: 201-209.
- Wise, S.P., Murray, E.A. & Gerfen, C.R. (1996) „The frontal cortex-basal ganglia system in primates.“ *Crit. Rev. Neurobiol.* 10(3&4): 317-356.
- Wongwitdech, N. & Marsden, C.A. (1995) „Isolation rearing prevents the reinforcing properties of amphetamine in a conditioned place preference paradigm.“ *Eur. J. Pharmacol* 279: 99-103.
- Wright, I.K., Ismail, H., Upton, N. & Marsden, C.A. (1991) „Effect of isolation rearing on 5-HT agonist-induced responses in the rat.“ *Psychopharmacol.* 105(2): 259-263.
- Wu, W.H., Hwang, N.G., Tseng, C.J., Yin, T.H. & Tung, C.S. (1993) „Effect of prefrontal cooling on levels of glutamate, DOPAC and 5-HIAA in nucleus accumbens and striatum in vivo.“ *Chin. J. Physiol.* 36(1): 1-6.
- Würbel, H. & Stauffacher, M. (1995) „Prevention of stereotypy in laboratory mice: effects on stress physiology and behaviour.“ *Physiol. Behav.* 59: 1163-1170.

Y

- Yadid, G., Pacak, K., Kopin, I.J. & Goldstein, D.S. (1994) „Endogenous serotonin stimulates striatal dopamine release in conscious rats.“ *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 270(3): 1158-1165.
- Yeghiayan, S.K., Kelley, A.E., Kula, N.S., Campbell, A. & Baldessarini, R.J. (1997) „Role of dopamine in behavioral effects of serotonin microinjected into rat striatum.“ *Pharmacol. Biochem. Behav.* 56(2): 251-259.

Z

- Zacharko, R.M. & Anisman, H. (1991) „Stressor-induced anhedonia in the mesocorticolimbic system.“ *Neurosci. & Biobehav. Rev.* 15: 391-405.
- Zahm, D.S. & Brog, J.S. (1992) „On the significance of subterritories in the ‚accumbens‘ part of the rat ventral striatum.“ *Neurosci.* 50: 751-767.
- Zemlan, F.P., Ward, I.L., Crowley, W.R. & Margules, D.L. (1973) „Activation of lordotic responding in female rats by suppression of serotonergic activity.“ *Science* 179: 1010-1011.
- Zhou, F.C. & Azmitia, E.C. (1984) „Induced homotypic collateral sprouting of serotonergic fibers in the hippocampus of the rat.“ *Brain Res.* 308(1): 53-62.