

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------------|--|-----------|
| | Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 1. | EINLEITUNG | 8 |
| 2. | LITERATURÜBERSICHT | 10 |
| 2.1. | Die Parkinson-Krankheit | 10 |
| 2.2. | Neuropathologie der Parkinson-Krankheit | 11 |
| 2.2.1. | Die Basalganglien als funktionelle Grundlage der Parkinson-Krankheit | 11 |
| 2.2.1.1. | Neuroanatomie und Physiologie der Basalganglien | 11 |
| 2.2.1.2. | Das dopaminerge System innerhalb der Basalganglien | 12 |
| 2.2.2. | Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) | 15 |
| 2.3. | Ätiopathogenese der Parkinson-Krankheit | 19 |
| 2.3.1. | Parkinson-Syndrome mit bekannter Ätiologie | 19 |
| 2.3.2. | Hypothesen zur Ätiopathogenese des IPS | 20 |
| 2.3.2.1. | Oxidativer Stress | 21 |
| 2.3.2.2. | Mitochondriale Dysfunktionen | 23 |
| 2.3.2.3. | Weitere Pathomechanismen | 26 |
| 2.3.2.4. | Genetik, Umwelt und Alter in der Ätiologie des IPS | 28 |
| 2.4. | Klinisches Bild der Parkinson-Krankheit | 30 |
| 2.5. | Diagnostik und Therapie der Parkinson-Krankheit | 31 |
| 2.6. | Tiermodelle der Parkinson-Krankheit | 35 |
| 2.6.1. | Genetische Tiermodelle | 35 |
| 2.6.2. | Pharmakologisch induzierte Tiermodelle | 37 |
| 2.6.3. | Experimentell induzierte Neurodegeneration in Tiermodellen | 37 |
| 2.6.3.1. | Rotenon-Modell | 37 |
| 2.6.3.2. | 6-OHDA-Modell | 42 |
| 2.6.3.3. | MPTP- und Paraquat-Modell | 44 |
| 2.7. | Fragestellung der vorliegenden Arbeit | 45 |
| 2.7.1. | Zielstellung und Arbeitshypothese | 45 |
| 2.7.2. | Entwicklung eines Mausmodells für die Parkinson-Krankheit | 47 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 2.7.2.1. | Auswahl und Applikationsregime der Neurotoxine | |
| | Rotenon und 6-OHDA | 47 |
| 2.7.2.2. | Auswahl der motorischen Verhaltenstests | 50 |
| 2.7.2.3. | Immunhistochemische Markierung von TH-immunreaktiven Neuronen | 51 |
| 3. | MATERIAL UND METHODEN | 52 |
| 3.1. | Material | 52 |
| 3.1.1. | Versuchstiere | 52 |
| 3.1.2. | Haltung und Fütterung | 52 |
| 3.1.3. | Verwendete Substanzen | 52 |
| 3.2. | Methoden | 54 |
| 3.2.1. | Entwicklung eines chronischen Rotenon-induzierten Mausmodells | 54 |
| 3.2.2. | Entwicklung eines subchronischen 6-OHDA-induzierten Mausmodells | 56 |
| 3.2.2.1. | Einteilung der verwendeten Versuchsgruppen | 56 |
| 3.2.2.2. | Stereotaktische Implantation der Führungskanülen für intrastriatale 6-OHDA-Applikationen | 59 |
| 3.2.2.3. | Mikroinjektion | 60 |
| 3.2.3. | Untersuchung der Vitalität und der Motorik | 62 |
| 3.2.3.1. | Neurologische Reflexe | 63 |
| 3.2.3.2. | Lokomotorische Aktivität | 64 |
| 3.2.3.3. | Koordination | 64 |
| 3.2.3.4. | Muskelkraft | 65 |
| 3.2.3.5. | Katalepsie | 66 |
| 3.2.3.6. | Ganganalysen | 66 |
| 3.2.4. | Perfusion und Anfertigung von Organschnitten | 67 |
| 3.2.5. | Immunhistochemische Markierung | 68 |
| 3.2.5.1. | Tyrosinhydroxylase (TH)-Immunhistochemie | 69 |
| 3.2.5.2. | Auswertung der immunhistochemisch markierten Gehirnschnitte | 70 |
| 3.2.6. | Histologische Färbungen | 73 |
| 3.2.6.1. | Thionin-Färbung | 73 |
| 3.2.6.2. | Bielschowsky Silbernitrat-Färbung | 74 |
| 3.2.6.3. | Hämatoxylin-Eosin-(HE)-Färbung | 74 |
| 3.2.6.4. | Auswertung der histologischen Färbungen | 75 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 3.3. | Statistische Versuchsauswertung | 75 |
| 3.3.1. | Untersuchungen der Vitalität und des motorischen Verhaltens | 76 |
| 3.3.2. | Immunhistochemische und histologische Untersuchungen | 77 |
| 3.3.3. | Übersicht der Varianzanalysen | 77 |
| 4. | ERGEBNISSE | 79 |
| 4.1. | Wirkungen chronischer Rotenon-Applikationen | 79 |
| 4.1.1. | Dosisfindung | 79 |
| 4.1.2. | Vitalität und Verhalten | 79 |
| 4.1.2.1. | Beobachtete Verhaltenseffekte unmittelbar nach Rotenon-Applikation | 79 |
| 4.1.2.2. | Vitalität und neurologische Reflexe | 80 |
| 4.1.2.3. | Lokomotorische Aktivität | 82 |
| 4.1.2.4. | Koordination und Muskelkraft | 86 |
| 4.1.2.5. | Katalepsie | 89 |
| 4.1.2.6. | Ganganalysen | 90 |
| 4.1.3. | Neuropathologische Effekte von Rotenon auf das dopaminerge System | 91 |
| 4.1.4. | Neuropathologische Effekte von Rotenon in Basalganglienstrukturen | 94 |
| 4.1.5. | Periphere organotoxische Effekte von Rotenon | 95 |
| 4.1.6. | Zusammenfassung: Effekte im chronischen Rotenon-Mausmodell | 97 |
| 4.2. | Wirkungen subchronischer 6-OHDA-Applikationen | 99 |
| 4.2.1. | Dosisfindung und Methodenentwicklung | 99 |
| 4.2.2. | Vitalität und Verhalten nach akuten und subchronischen intrastriatalen 6-OHDA-Injektionen | 100 |
| 4.2.2.1. | Vitalität und neurologische Reflexe | 101 |
| 4.2.2.2. | Lokomotorische Aktivität | 103 |
| 4.2.2.3. | Koordination und Muskelkraft | 106 |
| 4.2.2.4. | Katalepsie | 108 |
| 4.2.2.5. | Ganganalyse | 108 |
| 4.2.3. | Neuropathologische Effekte von 6-OHDA auf das dopaminerge System | 109 |
| 4.2.4. | Zusammenfassung: Effekte im akuten und subchronischen 6-OHDA-Modell | 112 |
| 4.2.5. | Vorläufige Ergebnisse zur Wirkung von Dehydroepiandrosteron (DHEA) im subchronischen 6-OHDA-Modell | 113 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 5. | DISKUSSION | 115 |
| 5.1. | Aspekte zur Methodik | 116 |
| 5.1.1. | Systemische und striatale Applikationen | 116 |
| 5.1.2. | Untersuchungsmethoden zur Beurteilung des motorischen Verhaltens | 119 |
| 5.1.3. | Neuropathologische Untersuchungsmethoden | 123 |
| 5.2. | Ergebnisse | 126 |
| 5.2.1. | Untersuchungen zur Entwicklung eines Rotenon-Mausmodells | 126 |
| 5.2.2. | Akute und subchronische Effekte von intrastriatalen 6-OHDA-Injektionen bei Mäusen | 134 |
| 5.3. | Schlussbetrachtungen | 139 |
| 6. | ZUSAMMENFASSUNG | 142 |
| 7. | SUMMARY | 144 |
| 8. | LITERATURVERZEICHNIS | 146 |
| 9. | TABELLARISCHER ANHANG | 167 |

Danksagung

Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung