

1. EINLEITUNG

Die Parkinson-Krankheit ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und mit einer Prävalenz von 1,8% bei über 65jährigen eine mit steigender Lebenserwartung zunehmend auftretende Bewegungsstörung des Menschen (de Rijk et al., 2000; Schapira, 1999). Die Symptomatik ist vorwiegend durch eine Verlangsamung und Verarmung der Motorik geprägt, enthält aber oft mit dem charakteristischen Ruhetremor zudem Phasen überschießender Bewegung (Conley und Kirchner, 1999).

Auch wenn die zentralnervöse Pathomorphologie der Erkrankung als eine Degeneration dopaminergener Neurone der Substantia nigra, einer Basalganglienstruktur, identifiziert wurde, sind die Ursachen für das Absterben dieser Neurone in 80% aller Fälle noch rein hypothetisch (Gerlach, 2003). Theorien zur Ätiopathogenese schließen genetische Prädispositionen und Altersdefizite ein, die angetrieben durch exogene Faktoren einen neurodegenerativen Kreislauf initiieren, den dopaminerge Neurone wahrscheinlich weniger kompensieren können als Neurone anderer Transmittersysteme (Sherer et al., 2001). Vermutlich spielen dabei mitochondriale Dysfunktion eine entscheidende Rolle (Schapira et al., 1990). Der Verlust der nigralen Neurone geht mit einem Mangel ihres Transmitters Dopamin im Projektionsgebiet der Nervenfasern, dem Striatum einher, woraus Störungen der Basalganglien in der Verarbeitung kortikal induzierter Bewegungsmuster resultieren (Blandini et al., 2000). Zentralnervöse kompensatorische Prozesse können ein striatales Dopamindefizit maskieren, bis bereits ca. 70-80% der nigralen Neurone verloren sind. Bei Auftreten erster klinischer Symptome ist die progressive Degeneration durch die bisher lediglich palliative Dopaminersatztherapie nicht aufzuhalten, und zudem führt diese Therapie zur persistenten Ausbildung von schwerwiegenden Nebenwirkungen in Form von Dyskinesien (Blandini und Greenamyre, 1999; Schapira, 1999).

Fortschritte in der Frühdiagnostik der Erkrankung stärken die zukünftige Bedeutung neuroprotektiver Therapiestrategien (Tolosa et al., 2006). Vor einer klinischen Anwendung am Menschen muss jede potentiell wirksame Substanz in Tiermodellen der Parkinson-Krankheit therapeutische Effekte zeigen, was die Bedeutung dieser Modelle hervorhebt. Bislang konnte keines der in etablierten Tiermodellen wirksamen Neuroprotektiva in klinischen Studien überzeugen (Schapira, 2005). Dies lässt Zweifel an einer ausreichenden Eignung der zur Zeit etablierten Tiermodelle entstehen (Meissner et al., 2004; Schober, 2004). Da genetisch induzierte Tiermodelle bislang nicht die pathomorphologischen Charakteristika

der Erkrankung ausprägen, sind mittels neurotoxischer Substanzen experimentell induzierte Tiermodelle von herausragender Bedeutung (Betarbet et al., 2002). Keines dieser Modelle spiegelt jedoch den progressiven Degenerationsverlauf nigraler Neurone der Parkinson-Krankheit wider. Gerade neuroprotektive Therapieansätze müssen jedoch in Tiermodellen an progressiven Neuronenverlusten gemessen werden, um prospektive Aussagen über die Wirkung im Humanpatienten treffen zu können (Schober, 2004).

In der vorliegenden Arbeit sollte daher ein geeignetes Tiermodell für die Parkinson-Krankheit mit progressiver Neurodegeneration entwickelt werden. Ein solches Modell sollte die zurzeit favorisierten ätiopathogenetischen Faktoren enthalten, d.h. genetische Prädisposition, Altersdefizite und exogene Faktoren. Dies führte zu folgenden Auswahlkriterien: **Genetische Prädispositionen** sind bislang nur in transgenen Mausmodellen vertreten (Fleming et al., 2005), weshalb in der vorliegenden Arbeit die Maus als Versuchstier ausgewählt wurde. **Altersdefizite** sollten durch die Verwendung von Tieren höheren Alters in die Entwicklung des Tiermodelles einfließen, wie in bestehenden Modellen bereits beschrieben (Irwin et al., 1992; Thiruchelvam et al., 2003). Als **exogene Faktoren** gelten zurzeit basierend auf epidemiologischen Studien v.a. Pestizide. So zeigt sich in der pestizidexponierten Landbevölkerung eine erhöhte Prävalenz ein Parkinson-Syndrom zu entwickeln (Le Couteur et al., 1999). Es wird hierbei von einer chronischen Exposition der betroffenen Menschen mit geringen Dosen von Toxinen ausgegangen, die in den Energiehaushalt der Zellen eingreifen indem sie mitochondriale Dysfunktionen initiieren. Hierzu gehört auch das Pestizid Rotenon, welches bereits in einem Rattenmodell neurotoxische Effekte auslöste (Betarbet et al., 2000). Da bislang keine Erfahrungen einer chronischen Exposition dieses Toxins bei Mäusen vorliegen, sollte ein chronisches Rotenon-Mausmodell entwickelt werden. Zudem sollten die Wirkungen subchronischer Injektionen von 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) in der Maus untersucht werden. 6-OHDA kann endogen als Reaktion des Dopaminmetabolismus auf andere Toxine und Substanzen gebildet werden (Graham, 1978; Maharaj et al., 2005; Seiden und Vosmer, 1984) und wird bislang v.a. akut in der Ratte verwendet (Schwartzing und Huston, 1996).

Da ein geeignetes Tiermodell für die Erforschung neuroprotektiver Strategien möglichst viele Pathomechanismen der Erkrankung widerspiegeln und vergleichbare klinische Defizite entwickeln sollte (Schober, 2004), wurden zur Validierung des chronischen Rotenon-Mausmodells und des subchronischen 6-OHDA-Mausmodells histologische und immunhistochemische Untersuchungen auf eine selektive Neurodegeneration im nigrostriatalen System und Verhaltenstests zur Darstellung motorischer Defizite durchgeführt.