

1 EINLEITUNG

Das Parkinson-Syndrom wurde nach dem Londoner Arzt und Apotheker James Parkin (1755-1824) benannt, der im Jahre 1817 in seinem "Assay on Shaking Palsy" das Krankheitsbild als "paralysis agitans" (Schüttellähmung) beschrieb. Bei der Parkinsonschen Erkrankung handelt es sich um eine chronisch progressive neurodegenerative Erkrankung der Basalganglien mit Störungen der willkürlichen und unwillkürlichen Motorik, die nach der Alzheimer Krankheit zu den häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems zählt (ODIN 2002). Charakterisiert wird die Krankheit durch eine fortschreitende Degeneration Dopamin-produzierender Neurone in der Substantia nigra und der damit einhergehenden Dopamin-Verarmung des Striatums. Zusätzlich zu den daraus resultierenden typischen motorischen Symptomen leiden Parkinson-Patienten oft unter psychischen Störungen. So kann bei etwa 50 % der Parkinson-Patienten gleichzeitig eine behandlungsbedürftige Depression diagnostiziert werden (MCDONALD et al. 2003). Die Depression gilt als eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen, an der in Deutschland schätzungsweise 4 Millionen Menschen leiden. Die Ätiopathogenese dieser Erkrankung ist nach wie vor nur unzureichend geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass die Depression durch ein Zusammenwirken von genetischen, neurochemischen, endokrinologischen und psychosozialen Faktoren ausgelöst und aufrechterhalten wird.

Seit über 30 Jahren beruht die medikamentöse Behandlung der Parkinsonschen Erkrankung im wesentlichen auf einer Substitution des fehlenden Dopamins durch Levodopa (L-Dopa), der Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin. Diese medikamentöse Therapie kann jedoch lediglich die durch den Mangel des Neurotransmitters Dopamin bedingten motorischen Symptome lindern. Das Fortschreiten der Erkrankung kann dadurch nicht aufgehalten werden. Darüber hinaus ist die Wirksamkeit dieser Therapie oft zeitlich begrenzt, und sie ist mit Nebenwirkungen belastet. Aus diesen Gründen wird seit langem nach alternativen Therapieverfahren gesucht. Im medikamentösen Bereich scheinen sich subtypselektive Adenosinrezeptor-Antagonisten zu einer vielversprechenden neuen Therapieform zu entwickeln. Das Nukleosid Adenosin spielt bei der Regulation zahlreicher Körperfunktionen eine Rolle und übt dabei seine vielfältigen Wirkungen über vier Rezeptorsubtypen aus, die unterschiedlich im menschlichen Körper verteilt sind. Im Striatum, ein beim Morbus Parkinson ursächlich betroffenes Gebiet der Basalganglien, dominiert einer der vier Subtypen, der Adenosin-A_{2A} Rezeptor. Dieser ist mit Dopamin-Rezeptoren kolokalisiert. Bei einer Blockade dieses Rezeptorsubtyps durch Adenosin-

A_{2A} Rezeptor-Antagonisten kommt es in Folge inverser Kopplung mit kolokalisierten dopaminergen Rezeptoren zu einer verstärkten nigrostriatalen Transmission und damit zu einer gesteigerten motorischen Aktivität (FUXE et al. 2001). Dieser motorisch stimulierende Effekt wird derzeit im Hinblick auf eine mögliche klinische Anwendung der Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Antagonisten beim Morbus Parkinson untersucht. Dabei zeigten sowohl unselektive Adenosinrezeptor-Antagonisten wie Theophyllin als auch selektive Adenosinrezeptor-Antagonisten wie die KW-6002 in klinischen Studien am Menschen eine Anti-Parkinson-Wirkung (KNUTSEN und WEISS 2001; MALLY und STONE 1994).

Neben der klinischen Indikation Morbus Parkinson gibt es Hinweise, dass Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Antagonisten ebenfalls in der medikamentösen Therapie der Depression von therapeutischer Relevanz sein könnten. Durch eine Blockade oder genetische Inaktivierung des Adenosin-A_{2A} Rezeptors wird die Immobilitätszeit in zwei Tiermodellen der Depression, dem *Forced Swim Test* und dem *Tail Suspension Test* bei der Maus, deutlich reduziert (EL YACOUBI et al. 2001a; EL YACOUBI et al. 2003). Dieser Parameter wird mit einem antidepressiven Effekt von Substanzen korreliert. Adenosinrezeptor-Antagonisten führen durch Beeinflussung dopaminergischer Rezeptoren im Striatum zu einer gesteigerten lokomotorischen Aktivität, so dass die Verringerung der Immobilität, die in diesem Modell als Zeichen einer antidepressiven Wirkung gewertet wird, möglicherweise nur auf eine Steigerung der allgemeinen lokomotorischen Aktivität und nicht auf einen antidepressiven Effekt als solchen zurückzuführen ist.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit subtypselektive Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Antagonisten neben einem Anti-Parkinson-Effekt auch eine Wirksamkeit in einem komplexen Tiermodell der Depression zeigen. Ferner sollte überprüft werden, inwiefern der Grad der Subtypselektivität dabei einen Einfluss ausübt.

Dazu wurden drei Adenosinrezeptor-Antagonisten mit unterschiedlicher Subtypselektivität und Affinität zum Adenosin-A_{2A} Rezeptor untersucht. Bei den Substanzen handelte es sich um Theophyllin, elbion Substanz A und KW-6002. Theophyllin verhält sich unselektiv an den Adenosinrezeptoren, während elbion Substanz A und KW-6002 subtypselektiv den Adenosin-A_{2A} Rezeptor blockieren. Die Subtypselektivität der KW-6002 ist dabei jedoch etwa 5-fach höher als die der elbion Substanz A (intern gewonnene unpublizierte Daten, EGERLAND et al. 2003). Zunächst sollte die Wirkung dieser drei Adenosinrezeptor-Antagonisten in der Haloperidol-induzierten Katalepsie, einem Tiermodell für die Parkinsonsche

Erkrankung, überprüft werden. Ausgehend von einer in diesem Parkinson-Modell als wirksam gefundenen Dosis wurden die drei genannten Substanzen in dieser Arbeit auf ihre Wirkung in zwei Tiermodellen der Depression untersucht. So wurden in Anlehnung an die Beobachtungen, die EL YACOUBI et al. (2001) für die KW-6002 machten, die Substanzen zunächst im *Forced Swim Test* an der Maus untersucht. Da dieses Modell jedoch die Möglichkeit einer falsch positiven antidepressiven Wirkung durch Beeinflussung der lokomotorischen Aktivität beinhaltet, wurden die Substanzen nachfolgend in einem komplexeren Modell der Depression, der Olfaktorischen Bulbektomie der Ratte untersucht. Dieses Modell wurde im Rahmen dieser Arbeit in der elbion AG etabliert und validiert, um eine mögliche antidepressive Wirkung der Substanzen genauer zu charakterisieren. Das aufwändige Modell bietet eine tiefgehende Einsicht in die antidepressive Wirkung von Substanzen als der *Forced Swim Test* (KELLY et al. 1997). Eine herausragende Eigenschaft dieses Modells liegt darin, dass klassische Antidepressiva wie Imipramin und Sertralin ihre Wirksamkeit in der Olfaktorischen Bulbektomie erst nach chronischer und nicht nach akuter Gabe zeigen (VAN RIEZEN und LEONARD 1990). Dies entspricht der klinischen Realität, da sich eine antidepressive Wirkung bei der Behandlung depressiver Patienten oft erst nach mehrwöchiger Verzögerung einstellt (MÖLLER et al. 2001).

Durch diese Arbeit sollten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob sich Adenosinrezeptor-Antagonisten ausgehend von in vivo Ergebnissen für eine antidepressive Therapie eignen könnten. Mit dem erfolgreichen Einsatz von Adenosinrezeptor-Antagonisten bei Morbus Parkinson Patienten könnte somit gleichzeitig eine bestehende depressive Erkrankung therapeutisch günstig beeinflusst werden.