

**Inhaltsverzeichnis**

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT</b>	<b>10</b>
<b>2.1.</b>	<b>Die Parkinson-Krankheit</b>	<b>10</b>
<b>2.2.</b>	<b>Neuropathologie der Parkinson-Krankheit</b>	<b>11</b>
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
<b>2.3.</b>	<b>Ätiopathogenese der Parkinson-Krankheit</b>	<b>19</b>
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
<b>2.4.</b>	<b>Klinisches Bild der Parkinson-Krankheit</b>	<b>30</b>
<b>2.5.</b>	<b>Diagnostik und Therapie der Parkinson-Krankheit</b>	<b>31</b>
<b>2.6.</b>	<b>Tiermodelle der Parkinson-Krankheit</b>	<b>35</b>
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
<b>2.7.</b>	<b>Fragestellung der vorliegenden Arbeit</b>	<b>45</b>
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
<b>3.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>52</b>
<b>3.1.</b>	<b>Material</b>	<b>52</b>
3.1.1.	Versuchstiere	52
3.1.2.	Haltung und Fütterung	52
3.1.3.	Verwendete Substanzen	52
<b>3.2.</b>	<b>Methoden</b>	<b>54</b>
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 intrastriale 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

<b>3.3.</b>	<b>Statistische Versuchsauswertung</b>	<b>75</b>
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
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>79</b>
<b>4.1.</b>	<b>Wirkungen chronischer Rotenon-Applikationen</b>	<b>79</b>
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
<b>4.2.</b>	<b>Wirkungen subchronischer 6-OHDA-Applikationen</b>	<b>99</b>
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

<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>115</b>
<b>5.1.</b>	<b>Aspekte zur Methodik</b>	<b>116</b>
5.1.1.	Systemische und striatale Applikationen	116
5.1.2.	Untersuchungsmethoden zur Beurteilung des motorischen Verhaltens	119
5.1.3.	Neuropathologische Untersuchungsmethoden	123
<b>5.2.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>126</b>
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
<b>5.3.</b>	<b>Schlussbetrachtungen</b>	<b>139</b>
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>142</b>
<b>7.</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>144</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>146</b>
<b>9.</b>	<b>TABELLARISCHER ANHANG</b>	<b>167</b>

**Danksagung**

**Lebenslauf**

**Selbstständigkeitserklärung**