

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Parkinson-Krankheit ist eine im Alter häufig auftretende Bewegungsstörung des Menschen, die durch eine langsam fortschreitende Degeneration dopaminerger Neurone der Substantia nigra charakterisiert ist. Ätiologische Hypothesen hierzu schließen Altersdefizite, genetische Prädispositionen und Umweltfaktoren ein, die mitochondriale Fehlfunktionen in dopaminergen Neuronen hervorrufen. Das Pestizid Rotenon und das Neurotoxin 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) induzieren durch eine Hemmung der mitochondrialen Atmungskette eine Degeneration dopaminerger Neurone im Rattenmodell. Da epidemiologische Studien auf eine pathogenetische Bedeutung von Pestiziden hinweisen und Rotenon bei der Ratte nach chronischer systemischer Applikation niedriger Dosierungen die Merkmale der Parkinson-Krankheit hervorruft, wurde das Rotenon-Rattenmodell als neues Tiermodell mit progressiver Neurodegeneration zur Untersuchung zukunftsweisender neuroprotektiver Substanzen propagiert. 6-OHDA verursacht nach striataler Applikation eine retrograde Degeneration nigraler dopaminerger Neurone, wobei in der Literatur bislang nur einmalige Applikationen beschrieben sind.

Zurzeit gibt es nur transgene Mausmodelle (keine Rattenmodelle), um die genetischen Einflüsse zusammen mit exogenen Faktoren und altersabhängigen Prozessen zu erforschen. In dieser Arbeit sollte daher zunächst an intakten Mäusen untersucht werden, ob chronische Behandlungen mit Rotenon und subchronische Applikationen von 6-OHDA ein geeignetes Parkinsonmodell liefern (als Basis für spätere Untersuchungen einer Kombination aus genetischen und anderen Faktoren). Während der Behandlungsphase wurden die Vitalität und das motorische Verhalten ermittelt und anschließend pathologische Untersuchungen vorgenommen, um zentrale (insbesondere nigrostriatale Degenerationen dopaminerger Neurone) und periphere Veränderungen zu erfassen.

Rotenon (2,5 und 4,0-5,0 mg/kg) wurde Mäusen der Inzuchtlinie C57Bl/6 im Alter von 2,5, 5 und 12 Monaten chronisch (30-45 d) subkutan injiziert. Rotenon-behandelte Mäuse zeigten Parkinson-ähnliche Symptome, wie eine verminderte Lokomotion bis hin zu Katalepsie, einige Tiere entwickelten auch einen Tremor. Diese motorischen Defizite waren jedoch nicht von einer signifikanten Neurodegeneration im nigrostriatalen dopaminergen System begleitet, dagegen aber von hepatotoxischen Veränderungen.

Weiterhin wurde untersucht, ob eine Applikation von 6-OHDA (8 µg/ 2µl) über 5 und 7 Tage vs. einmaliger Mikroinjektion bilateral striatal in C57Bl/6 Mäusen eine retrograde progressive

Degeneration nigraler Neurone hervorruft. Im Gegensatz zur einmaligen Applikation konnte nach 5-tägiger Injektion von 6-OHDA eine moderate Reduktion nigraler Neurone erreicht werden, welche jedoch durch eine 7-tägige Behandlung nicht verstärkt werden konnte.

Da die gewünschten spezifischen pathologischen Kriterien nicht erreicht wurden, stellt die chronische Applikation von Rotenon bei Mäusen kein geeignetes Parkinsonmodell dar. Auch das subchronische 6-OHDA-Mausmodell ist mangels progressiver Neurodegeneration zur Testung neuroprotektiver Substanzen kaum geeignet, auch wenn eine moderate nigrale Neuropathologie ein frühes Parkinson-Syndrom widerspiegeln könnte. Es verbleibt jedoch die Fragestellung, ob genetisch veränderte Mauslinien eine höhere Suszeptibilität gegenüber diesen Toxinen aufweisen könnten.