

I Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	13
1.1	Das Parkinson-Syndrom.....	13
1.1.1	Definition, Epidemiologie und Klassifikationen.....	13
1.1.2	Ätiologie und Hypothesen zur Pathogenese des idiopathischen Parkinson-Syndroms.....	16
1.1.3	Klinisches Bild, Diagnose und Differenzialdiagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms	19
1.1.4	Therapieansätze	22
1.2	Dopamin, für IPS-relevante dopaminerge Systeme und die Basalganglien.....	25
1.3	Der Dopamin-Rezeptoragonist Lisurid	28
1.4	„Oxidativer Stress“ und andere mögliche neurodegenerative Mechanismen	30
1.5	Neuroprotektion	35
1.6	Ziele der Arbeit	40
2	Material und Methoden.....	42
2.1	Materialien	42
2.1.1	Chemikalien	42
2.1.2	Kits und Antikörper.....	43
2.1.3	Tiere und Zelllinie	44
2.1.4	Geräte und Verbrauchsmaterialien	44
2.2	Experimente ohne Zellen	45
2.2.1	Allgemeines.....	45
2.2.2	Versuchsansätze	45
2.3	Experimente mit der Zelllinie SH-SY5Y	46
2.3.1	Kultivierung der Zelllinie SH-SY5Y	46
2.3.2	Behandlung der Zellen	48
2.3.3	MTT-Test	49
2.4	Experimente mit der Primärzellkultur.....	50
2.4.1	Mäuse	50
2.4.2	Medien.....	50
2.4.3	Präparation	51
2.4.4	Fütterungsschema.....	55

2.4.5	Versuchsansätze und Behandlung der Kulturen.....	55
2.4.6	Fixierung und Färbung	56
2.4.7	Auswertung/Zellzahlbestimmung	58
2.5	Statistik.....	58
3	Ergebnisse	59
3.1	Experimente ohne Zellen	59
3.1.1	Lisurid reduziert die durch L-DOPA und Dopamin induzierte Melaninbildung	59
3.1.2	Lisurid besitzt die stärkste anti-oxidative Potenz gegenüber der L-Dopa- Oxidation im Vergleich mit Vitamin C und Coenzym Q ₁₀	62
3.2	Experimente mit der Zelllinie SH-SY5Y	63
3.2.1	Lisurid kann die Wachstumsrate von SH-SY5Y-Zellen nicht steigern	63
3.2.2	Lisurid bietet bei gleichzeitiger Gabe mit L-Dopa keinen ausreichenden Schutz gegenüber dem durch L-Dopa-induzierten Zelluntergang bei SH- SY5Y-Zellen	64
3.2.3	Vorinkubation mit Lisurid vor L-Dopa-Zugabe zeigt keinen wirksamen Schutz vor Zelluntergang	70
3.3	Experimente mit der Primärzellkultur.....	75
3.3.1	Lisurid zeigt teilweise protektives Potential gegenüber durch Eisensulfat induzierte Schädigung von mesencephalen Primärzellkulturen.....	75
3.3.2	Lisurid zeigt neuroprotektives Potential bei durch Wasserstoffperoxid geschädigten mesencephalen Primärzellkulturen.....	78
3.3.3	Die Schädigung neuronaler Zellen durch das Fenton-Reagenz kann durch Lisurid verhindert werden	80
4	Diskussion.....	84
4.1	Die Wirksamkeit von Lisurid als Radikalfänger.....	84
4.2	Die Wirksamkeit von Lisurid gegenüber der toxischen Wirkung von L-Dopa in SH-SY5Y Zelllinien.....	86
4.3	Die Wirksamkeit von Lisurid gegenüber der toxischen Wirkung von Eisen, Wasserstoffperoxid und Fenton in dopaminerger Primärzellkultur.....	94
4.4	Wirkmechanismen von weiteren Dopaminagonisten im Vergleich zu Lisurid	97
5	Zusammenfassung	101
6	Literaturverzeichnis	103

7	Danksagung.....	126
8	Erklärung.....	127
9	Thesen	128

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1 Vereinfachte Darstellung der neuronalen Systeme in den Basalganglien	28
Abb. 1-2 Mögliche Ansätze für therapeutische neuroprotektive Strategien beim IPS	36
Abb. 2-1 Schematische Darstellung der Durchtrennung des Embryos.....	54
Abb. 2-2 Schematische Darstellung der Eröffnung des Schädels.....	54
Abb. 2-3 Schematische Darstellung der	54
Abb. 3-1 Braunfärbung als Zeichen der Melaninbildung	60
Abb. 3-2 Melaninbildung: 400 μ M L-Dopa und Lisurid	61
Abb. 3-3 Melaninbildung: 200 μ M Dopamin und Lisurid.....	61
Abb. 3-4 Melaninbildung: 200 μ M L-Dopa und Lisurid / Vitamin C / Coenzym Q ₁₀ für 24 h.....	62
Abb. 3-5 Melaninbildung: 200 μ M L-Dopa und Lisurid / Vitamin C / Coenzym Q ₁₀ für 48 h.....	63
Abb. 3-6 Effekt von Lisurid auf die Wachstumsrate von SH-SY5Y	64
Abb. 3-7 L-Dopa Toxizitätskurve	65
Abb. 3-8 Simultan-Versuch: 50 μ M L-Dopa + Lisurid	67
Abb. 3-9 Simultan-Versuch: 100 μ M L-Dopa + Lisurid	68
Abb. 3-10 Simultan-Versuch: 200 μ M L-Dopa + Lisurid	69
Abb. 3-11 Vorinkubation mit Lisurid, anschließend 50 μ M L-Dopa ohne Lisurid.....	71
Abb. 3-12 Vorinkubation mit Lisurid, anschließend 50 μ M L-Dopa + Lisurid	72
Abb. 3-13 Vorinkubation mit Lisurid, anschließend 100 μ M L-Dopa	74
Abb. 3-14 Vorinkubation mit Lisurid, anschließend 100 μ M L-Dopa + Lisurid	74
Abb. 3-15 Eisen-Toxizität	76
Abb. 3-16 Desferal und Eisensulfat	76
Abb. 3-17 Vorinkubation mit Lisurid, anschließend 200 μ M Eisensulfat	77
Abb. 3-18 Wasserstoffperoxid-Toxizität.....	79
Abb. 3-19 Vorinkubation mit Lisurid, anschließend 50 μ M Wasserstoffperoxid	79
Abb. 3-20 Vorinkubation mit Lisurid, anschließend Fenton-Reagenz	81
Abb. 3-21 Unbehandelte Kontrolle	82
Abb. 3-22 Fenton-Reagenz	82
Abb. 3-23 Lisurid (0,1 μ M).....	82

Abb. 3-24 Lisurid (1 μ M).....	83
Abb. 3-25 Lisurid (5 μ M).....	83
Abb. 3-26 Lisurid (10 μ M).....	83

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1 Klassifikation der Parkinson-Syndrome	15
Tabelle 1-2 Stadienteilung nach Hoehn und Yahr (1967).....	15
Tabelle 1-3 „Parkinson-Gene“	17
Tabelle 1-4 Diagnostikkriterien für IPS	20
Tabelle 1-5 Differenzialdiagnosen des IPS	21
Tabelle 1-6 Das L-Dopa Spätsyndrom.....	23
Tabelle 1-7 Medikamente.....	24
Tabelle 1-8 Dopamin-Rezeptoren	26
Tabelle 1-9 Klinische Studien mit Dopaminagonisten	39