



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Systems pharmacology and blood-brain barrier functionality in Parkinson's disease

Ravenstijn, P.G.M.

### Citation

Ravenstijn, P. G. M. (2009, December 16). *Systems pharmacology and blood-brain barrier functionality in Parkinson's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14514>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14514>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## **Nederlandse Samenvatting**

---

## 1. Inleiding

### Doel van dit onderzoek

Het doel van de studies beschreven in dit proefschrift was te onderzoeken of het gebruik van het neurotoxine rotenon in ratten geschikt was voor het induceren van een meer chronisch en progressief verloop van de ziekte van Parkinson ten behoeve van onderzoek naar de relatie tussen farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Hierbij werd speciaal de nadruk gelegd op mogelijke wijzigingen in snelheid en mate van het transport over de bloed-hersenbarrière (BHB) ten gevolge van de pathologische condities.

### De ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson is een langzaam voortschrijdende ziekte waarbij dopamine-producerende zenuwcellen in het striatum en de substantia nigra van de hersenen afsterven (neurodegeneratie). Met de tijd neemt hierdoor de concentratie van dopamine in de hersenen af, met name in het striatum. Door dit dopamine-tekort gaan de hersenkernen -die belangrijk zijn voor met name het uitvoeren van bewegingen- slechter functioneren. In de nog aanwezige dopaminerge zenuwcellen ontwikkelen zich ophopingen van het eiwit alfasynucleïne. Dergelijke ophopingen worden Lewy bodies genoemd.

De klinische symptomen die optreden bij de ziekte van Parkinson hebben voornamelijk betrekking op het bewegingsapparaat (motorisch systeem), te weten rigiditeit (stijfheid van de ledematen), akinesie (langzaam en weinig bewegen), rusttremor (trillen bij rust), en gestoorde (voorovergebogen) houding en houdingsreflexen. Naast deze motorische verschijnselen, kunnen er ook symptomen van het autonome zenuwstelsel optreden (o.a. overmatige transpiratie, obstipatie), alsmede psychische verschijnselen (depressie, vermoeidheid en dementie).

De behandeling van de ziekte van Parkinson bestaat uit het aanvullen van het tekort aan dopamine in de hersenen. Dit kan niet door het toedienen van dopamine zelf, aangezien dopamine de bloed-hersenbarrière (BHB) niet kan passeren.

De precursor (uitgangsstof) van dopamine, het L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), kan wel in de hersenen terecht komen alwaar het door de nog aanwezige dopaminerge zenuwcellen omgezet wordt in dopamine. Anderszins kunnen dopamine agonisten de werking van dopamine nabootsten. Echter tot op

heden is de therapie van L-DOPA in combinatie met een decarboxylase remmer de meest gebruikte in de behandeling van de ziekte van Parkinson.

L-DOPA wordt via een actieve transporter over de BHB naar de hersenen getransporteerd. Zoals eerder gezegd neemt bij het voortschrijden van de ziekte het aantal zenuwcellen in de substantia nigra steeds verder af. Aangezien de dopaminerge zenuwcellen verantwoordelijk zijn voor de omzetting van L-DOPA naar dopamine, ontstaat er in een verder gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson een probleem met betrekking tot de effectiviteit van de L-DOPA therapie. Er is gebleken dat de werking van L-DOPA minder constant wordt. Ten opzichte van het vroege stadium van de ziekte is in het late stadium na toediening van L-DOPA enerzijds eerst sprake van ongewenste effecten -zoals een teveel aan onwillekeurige bewegingen (dyskinesieën)-, terwijl anderzijds de werkingsduur veel korter is of soms zelfs afwezig ("off-verschijnselen"). Om deze ongewenste effecten te vermijden wordt L-DOPA in latere stadia van de ziekte veelal gegeven in combinatie met een dopamine agonist of met een catechol-O-methyltransferase (COMT) remmer of een monoamine-oxidase-B (MAO-B) remmer. Dopamine agonisten hebben het voordeel dat ze een langere werkingsduur hebben (langere halfwaardetijd) in vergelijking tot L-DOPA. Remmers van de enzymen COMT en MAO zorgen ervoor dat L-DOPA minder snel wordt afgebroken waardoor L-DOPA langer in effectieve concentraties aanwezig kan zijn. Desalniettemin zal, in een verder gevorderd stadium van de ziekte, de werking van antiparkinson geneesmiddelen verminderen en zullen er meer complicaties in de motoriek optreden. Dit betekent dat er sterke behoefte bestaat aan betere middelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. De toekomst van het geneesmiddelenonderzoek voor de ziekte van Parkinson richt zich dan ook met name op de ontwikkeling van geneesmiddelen met een beschermende of herstellende werking op de neurodegeneratie.

### **De bloed-hersenbarrière**

Geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson hebben hun werking in de hersenen en dienen hiervoor de BHB te passeren. De BHB wordt gevormd door de wand van de hersencapillairen. Door zogenaamde "tight junctions" zijn deze hersenendothelcellen zeer nauw aaneengesloten. De BHB beschikt over verschillende transportmechanismen. Eén van de transportmechanismen is passief, door middel van diffusie. Dit kan gebeuren tussen de cellen door (paracellulair) zowel als door de membranen van de cellen

---

heen (transcellulair). Kleine, lipofiele en ongeladen stoffen kunnen via de transcellulaire route de BHB passeren, terwijl grotere, hydrofiele stoffen dit eerder via de paracellulaire route doen, die zeer beperkt is door de tight junctions. De hersenendothelcellen bevatten ook een aantal specifieke transporter-eiwitten die actieve influx (bloed naar hersenen) en efflux (hersenen naar bloed) verzorgen. De influx transporters zorgen voor de opname van stoffen die essentieel zijn voor een goede werking van de hersenen. Zo zijn er transporters specifiek voor de opname van eiwitten, peptides, glucose, aminozuren, vitamines en hormonen. Ook lichaamsvreemde stoffen, waaronder geneesmiddelen, kunnen afhankelijk van hun fysisch-chemische eigenschappen via deze transporters in de hersenen opgenomen worden. Zo wordt L-DOPA in de hersenen opgenomen via de grote aminozuur transporter (LAT1). Efflux transporters zorgen voor het verwijderen van toxische stoffen en afvalstoffen uit de hersenen en kunnen zo ook diverse geneesmiddelen uit de hersenen verwijderen. De meest bekende efflux transporter is het P-glycoproteïne (P-gp). De substraten van het P-gp zullen door de werking van het P-gp lagere concentraties in de hersenen bereiken. Verder is er naast de BHB is ook een barrière te vinden tussen het bloed en de hersenvloeistof (liquor). De BHB wordt echter gezien als de belangrijkste barrière voor stoffen om de hersenen te bereiken.

## **2. Mechanismen in geneesmiddelwerking in de ziekte van Parkinson: BHB in de hoofdrol**

Het netto transport van een bepaald geneesmiddel door de BHB, met als resultaat een bepaalde concentratie van dat geneesmiddel in de hersenen, wordt bepaald door de som van alle BHB transportmechanismen voor deze stof. Veranderingen in één of meerdere BHB transportmechanismen kunnen de PK van dit geneesmiddel in de hersenen veranderen, dus ook de werking van het geneesmiddel. Het functioneren van de BHB kan variëren met verschillende fysiologische en pathologische omstandigheden of als gevolg van chronisch geneesmiddel gebruik. Zo is op hogere leeftijd met name de werking van specifieke transportmechanismen voor o.a. choline, glucose en peptides verminderd. Ook wordt er gedacht dat neurodegeneratie gerelateerd is aan de integriteit van de BHB. Zo zijn er aanwijzingen gevonden voor een aangetaste BHB in hersenbiopten van patiënten met de ziekte van Alzheimer, de meest voorkomende neurodegeneratieve ziekte. Daarnaast is in een kleine groep patiënten met de ziekte van Parkinson met Positron Emissie Tomografie de

werking van het P-gp in de BHB gemeten die aanwijzingen gaven voor een verminderde werking van het P-gp. Verder zijn er enkele studies in diermodellen die duiden op een veranderde functie van de BHB; één daarvan specifiek in het striatum en de substantia nigra. Aangezien de centrale werking van een geneesmiddel nauw samenhangt met het concentratie in de hersenen en de BHB de relatie tussen plasma concentratie en hersenconcentratie bepaalt, zal BHB transport in verschillende stadia van de ziekte van Parkinson onderdeel moet uitmaken van studies naar de effectiviteit van antiparkinson middelen.

In neurofarmacologisch onderzoek wordt de werking van een geneesmiddel veelal nog slechts gerelateerd aan de dosis. Daarbij wordt voorbijgegaan aan de invloed van specifieke mechanismen die de werking van het geneesmiddel in de hersenen bepalen. Dit zijn met name plasma PK en eiwitbinding, het BHB transport, de verdeling van de stof binnen de hersenen zelf en naar de plaats van werking (aangrijpingspunt van het geneesmiddel), alsook de interactie met het aangrijpingspunt. Deze mechanismen zullen niet in alle omstandigheden een evengrote bijdrage hebben aan het werkingsprofiel van het geneesmiddel. Verschillen in factoren zoals genetische achtergrond, soort, geslacht, leeftijd, omgevingsfactoren en pathologische omstandigheden kunnen de snelheid en de mate van de individuele mechanismen beïnvloeden en moeten daarom ook in acht genomen worden bij vergelijk van de werking in verschillende omstandigheden en zeker waar het voorspellingen van de werking van het geneesmiddel in de mens zou betreffen. In **hoofdstuk 2** is een samenvatting gegeven van de ziekte van Parkinson en van de geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van deze ziekte. Verder zijn de mechanismen en factoren en hun mogelijke invloed op de centrale werking van geneesmiddelen beschreven. De nadruk is hierbij op de bijdrage van de BHB onder pathologische omstandigheden gelegd.

### **3. Diermodellen als gereedschap in onderzoek naar geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson**

De ziekte van Parkinson bestaat uit meerdere componenten die elk veroorzaakt worden door een samenspel van genetische en niet-genetische factoren. In de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson is het daarom belangrijk om de invloed van het geneesmiddel op het gehele biologische systeem te bestuderen (systeemfarmacologie). Diermodellen zijn een essentieel

---

onderdeel van systeemfarmacologisch onderzoek, zoals het onderzoek naar de functionaliteit van de BHB onder verschillende omstandigheden (bijv. ziekte). Diermodellen vormen een belangrijk onderdeel van geïntegreerde onderzoeksmethoden die nodig zijn om de individuele componenten volledig te kunnen begrijpen, inclusief hun eventuele tijdsafhankelijkheid. Informatie verkregen uit dit onderzoek kan gebruikt worden voor de ontwikkeling van mechanistische PK-PD modellen. Het doel van het gebruik van mechanistische PK-PD modellen is het verbeteren van de karakterisatie en de voorspelbaarheid van processen die betrokken zijn bij de geneesmiddelconcentratie en -werking onder fysiologische alsook pathologische condities. Een belangrijk onderdeel van mechanistische PK-PD modellering is het expliciete onderscheid tussen parameters die specifiek zijn voor het geneesmiddel en parameters die specifiek zijn voor het biologische systeem (mens, dier). De parameters die specifiek zijn voor het geneesmiddel kunnen vaak via *in vitro* experimenten verkregen worden, terwijl de biologische systeemp parameters door middel van *in vivo* experimenten, bijvoorbeeld in diermodellen, bepaald moeten worden omdat dit begrijpelijkerwijs veelal niet in de mens kan gebeuren.

Diermodellen zijn daarom essentieel in het onderzoek naar de (veranderingen in) mechanismen die een rol spelen in de relatie tussen PK en PD van een geneesmiddel, zo ook voor de functionaliteit van de BHB onder verschillende omstandigheden.

Diermodellen die gebruikt worden in onderzoek naar de ziekte van Parkinson, kunnen worden onderverdeeld in toxine-geïnduceerde modellen en genetische modellen. In **hoofdstuk 3** zijn deze diermodellen met hun belangrijkste eigenschappen samengevat. Hierbij zijn de toxine-geïnduceerde modellen verder uitgelicht.

De meest toegepaste toxine-geïnduceerde diermodellen voor de ziekte van Parkinson, maken gebruik van 6-hydroxydopamine (6-OHDA), 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), paraquat, maneb of rotenon. Verschillende soorten diermodellen zijn nodig om verschillende onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden. De meeste diermodellen beschreven in **hoofdstuk 3**, hebben betrekking op een acute inductie van de ziekte van Parkinson waarbij de dopamine-producerende zenuwcellen in korte tijd en in grote mate afsterven. Het neurotoxine rotenon kan als één van de weinigen de ziekte van Parkinson langzaam induceren, waardoor de voortschrijding van de ziekte beter nagebootst kan worden. Rotenon heeft als bijkomend voordeel boven de andere toxine-geïnduceerde diermodellen dat het de vorming van Lewy

bodies in de substantia nigra tot gevolg kan hebben, vergelijkbaar met wat er gebeurt bij de ziekte van Parkinson in de mens. Het rotenon diermodel lijkt daarom geschikt voor gebruik ten behoeve van het ontwikkelen van mechanistische PK-PD modellen waarin ook de voortschrijding van de ziekte als factor meegenomen kan worden. Het onderzoek zoals verder beschreven in dit proefschrift heeft zich daarom gericht op het evalueren van het diermodel voor de ziekte Parkinson met rotenon.

Als maat voor het effect van een nieuw geneesmiddel wordt vaak gebruik gemaakt van de verandering in het gedrag van het diermodel. Voor diermodellen van de ziekte van Parkinson zijn verschillende gedragsmetingen mogelijk. De meest voorkomende is het amfetamine-geïnduceerd rotatiegedrag. Andere methoden meten bijvoorbeeld de voortbeweging of de grijpkracht. **Hoofdstuk 3** geeft een samenvatting van de meest gebruikte gedragsmethoden in diermodellen van de ziekte van Parkinson. Voorts is intracerebrale microdialyse beschreven als een zeer geschikte techniek voor het bepalen van BHB functionaliteit. Dit omdat met deze techniek tijdsafhankelijke concentratiemetingen kunnen worden verricht die nodig zijn voor het bepalen van de mate en snelheid van mechanismen van BHB transport van een bepaalde stof (geneesmiddel).

#### **4. Rotenon als neurotoxine om de ziekte van Parkinson te induceren in de rat**

In de eerste studie beschreven in **hoofdstuk 4** werd rotenon via een osmotisch minipompje subcutaan toegediend aan mannelijke Lewis ratten en het effect op gewicht en gedrag bepaald terwijl de permeabiliteit van de BHB voor de marker fluoresceïne met behulp van microdialyse werd gemeten. Post-mortem werd de mate van schade aan de zenuwcellen in het striatum en de substantia nigra bepaald door een immunokleuring van de hersenen op tyrosine hydroxylase (TH), als maat voor de dopaminerge cellen. Ook werd de schade aan perifere organen zoals o.a het hart, de lever, nieren en de maag bepaald. De gegevens van de rotenon behandelde ratten werden vergeleken met die zonder behandeling (controle). De resultaten toonden aan dat het subcutaan toegediende rotenon nauwelijks of geen schade toebracht aan de dopamine-producerende zenuwcellen in het striatum of substantia nigra, maar wel in grote mate aan de perifere organen. Tevens bleek er door subcutaan toegediend rotenon verandering in de BHB permeabiliteit en motoriek te ontstaan, echter niet ten gevolge van inductie



---

van de ziekte van Parkinson, maar door aspecifieke toxiciteit. Deze resultaten zijn later door andere onderzoeksgroepen bevestigd.

De subcutane toediening van rotenon bleek dus niet geschikt voor het induceren van de ziekte van Parkinson. Gezocht werd naar een alternatieve manier van toediening. Er kwamen resultaten beschikbaar van studies waarbij rotenon intracerebraal in de substantia nigra of de medial forebrain bundle (MFB) werd geïnjecteerd. Hierbij was een afname te zien in de dopamine concentraties in het striatum en de substantia nigra. Ook gedrag, specifiek voor de ziekte van Parkinson werd in deze experimenten waargenomen, maar gegevens van TH immunokleuring ontbraken. Dit gold als basis voor de tweede set experimenten beschreven in **hoofdstuk 4** waarin rotenon direct en in één hersenhelft plaatselijk in de MFB van de rat werd toegediend, teneinde perifere toxiciteit te vermijden. De andere hersenhelft diende als controle. Er werden drie doses rotenon (0.5, 2.0 and 5.0  $\mu\text{g}$ ) getest voor het vinden van een 'optimale' dosis voor het induceren van de ziekte van Parkinson. Het effect van de intracerebrale toediening op gewicht en perifere orgaan toxicologie werd gemeten voor vergelijking met de resultaten verkregen na subcutane toediening van rotenon. Verder werd de BHB permeabiliteit gemeten, alsook het rotatiegedrag van de rat na toediening van amfetamine. Post-mortem bleek er specifieke schade te zijn ontstaan aan de dopaminerge zenuwcellen in het striatum en de substantia nigra, zonder enige aanwijzingen voor perifere toxicologie. Incidenteel konden in de substantia nigra alfasynucleïne ophopingen aangetoond worden. Deze bleken echter niet direct gerelateerd te zijn aan de mate van schade aan de dopaminerge cellen. Verder nam de schade aan de dopaminerge zenuwcellen toe met de tijd na toediening van rotenon, met name de 5.0  $\mu\text{g}$  dosis, terwijl de afname in TH-kleuring bleek een plateau te bereiken op dag 28 na de injectie van rotenon, als laatste meetpunt. Ook werd een grote toename in het amfetamine geïnduceerd rotatiegedrag gevonden. Er waren echter geen verschillen gezien in BHB permeabiliteit. Er werd geconcludeerd dat met het intracerebraal toedienen van rotenon voorziet in een ratmodel van de ziekte van Parkinson met een progressief verloop van de ziekte.

## 5. De toepassing van het intracerebrale rotenon rat model: L-DOPA kinetiek

In **hoofdstuk 5** werd in het intracerebrale rattenmodel van de ziekte van Parkinson (zoals beschreven in **hoofdstuk 4**) de kinetiek van L-DOPA in plasma en in de hersenen onderzocht, alsmede de effecten van L-DOPA op de dopamine metabolieten 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) en homovanillic acid (HVA) in de extracellulaire vloeistof van de hersenen, op 14 dagen na injectie van rotenon (5 µg). L-DOPA is de precursor van dopamine dat weer gemetaboliseerd wordt naar DOPAC of HVA. DOPAC kan buiten de cel worden geconjugeerd naar een glucuronide of omgezet worden naar HVA. Ongeconjugeerd HVA is daarmee het belangrijkste eindproduct van dopamine in de hersenen van primaten. In de hersenen van ratten is dit DOPAC. In het experiment beschreven in hoofdstuk 5 werd L-DOPA in 3 verschillende doses intraveneus toegediend (10, 25 of 50 mg/kg). Er werden serieel bloedmonsters afgenomen om de PK van L-DOPA in plasma te bepalen. Met behulp van intracerebrale microdialyse werden L-DOPA, dopamine, DOPAC en HVA in de rotenon-geinjecteerde hersenhelft en de controle hersenhelft bepaald en vergeleken. Ratten werden op basis van post mortem TH immunokleuring, ten opzichte van controle hersenhelft, onderverdeeld in "non-responders" (geen verandering) "responders" (verlaging, blijkens altijd tot minder dan 40%). Deze gegevens werden allen gebruikt voor het ontwikkelen van een populatie-PK model met behulp van NONMEM software. Dit ontwikkelde populatiemodel is de eerste waarbij zowel de PK van L-DOPA in plasma en in de hersenen in zowel gezonde en zieke condities, alsook de effecten van L-DOPA op de concentraties van DOPAC en HVA, worden beschreven. Samengevat geeft het model aan dat de PK van L-DOPA in plasma en in de hersenen niet wordt beïnvloed door de zieke condities, terwijl duidelijke verschillen in de eliminatiesnelheidsconstanten van DOPAC en HVA werden gevonden. Dit kan op basis van kinetische principes worden teruggevoerd op verlaagde concentraties van dopamine in de zieke hersenhelft.

## 6. Discussie en toekomst perspectieven

Het doel van de studies beschreven in dit proefschrift was te onderzoeken of het gebruik van het neurotoxine rotenon in ratten geschikt was voor het induceren van een meer chronisch en progressief verloop van de ziekte van Parkinson ten behoeve van onderzoek naar de relatie tussen farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van geneesmiddelen die worden gebruikt voor de

---

behandeling van de ziekte van Parkinson. Hierbij werd speciaal de nadruk gelegd op mogelijke wijzigingen in snelheid en mate van een aantal transportmechanismen van de bloed-hersenbarrière (BHB) ten gevolge van de pathologische condities.

De resultaten toonden aan dat het subcutaan toegediende rotenon nauwelijks of geen schade toebracht aan de dopamine-producerende zenuwcellen, maar wel in grote mate aan de perifere organen. Tevens bleek er door subcutaan toegediend rotenon verandering in de BHB permeabiliteit en motoriek te ontstaan, echter niet ten gevolge van inductie van de ziekte van Parkinson, maar door specifieke toxiciteit. Deze resultaten zijn later door andere onderzoeksgroepen bevestigd.

Intracerebraal toegediend rotenon (met name de 5.0 µg-dosis) levert een progressief rat model voor de ziekte van Parkinson, met een plateau in de afname in TH kleuring op dag 28 na toediening en met incidenteel alfasynucleïne ophopingen. Deze alfasynucleïne ophopingen, een kenmerk van de ziekte van Parkinson bij de mens, waren nog niet eerder aangetoond voor studies met intercerebraal toegediend rotenon. Verder onderzoek is nodig om te bepalen of er na een enkele intracerebrale toediening van rotenon, na 28 dagen sprake is van een verdere progressie van de ziekte, en of er met de tijd meer ophopingen van alfasynucleïne aanwezig zullen zijn. Daarin zal ook het leeftijdsverschil als zodanig meegenomen moeten worden. Veel studies hebben namelijk aangetoond dat er leeftijds-gerelateerde veranderingen zijn in neurochemie en neurobiologie. Zo zijn er humane- en diergegevens over de veranderingen in de dopaminerge neurotransmitter pathway. Verder blijkt dat met toenemen van de leeftijd ook de gevoeligheid van dopamine-producerende zenuwcellen voor rotenon toeneemt zoals werd aangetoond in de rat.

De experimenten in dit proefschrift voor het bepalen van BHB transportmechanismen zijn uitgevoerd op 14 dagen na toediening van rotenon en lieten noch ziekte-geïnduceerde veranderingen in BHB permeabiliteit (passief) noch verandering in het BHB influx transport van L-DOPA door de LAT1 transporter (actief) zien. Wel werden duidelijke verschillen waargenomen in de kinetiek van DOPAC en HVA in het striatum van de zieke hersenhelft ten opzichte van de gezonde. Het is niet uitgesloten dat er op andere locaties in het brein mogelijk wel veranderingen in BHB functionaliteit ten gevolge van het ziekteproces optreden. Andere onderzoeksgroepen hebben verhoogde BHB permeabiliteit aangetoond in het 6-OHDA model voor de ziekte van Parkinson,

die focaal van aard was. Het is dan ook zinvol om BHB transport op andere momenten op de tijdschaal van ziekteprogressie het intracerebrale rotenon model verder te onderzoeken.

Het aantal aanwijzingen in de literatuur dat de functionaliteit van de BHB is veranderd in de ziekte van Parkinson groeit nog steeds en geeft aan dat onderzoek naar BHB karakteristieken in deze ziekte erg zinvol is. Bromocriptine is een D2 agonist en geneesmiddel die wordt toegepast bij de behandeling van de ziekte van Parkinson. Het is ook een substraat voor P-gp en gegeven het feit dat PET studies hebben aangetoond dat de werking van P-gp in patiënten met Parkinson verminderd zou zijn, is het erg zinvol om de PK en PD van bromocriptine in het intracerebrale rotenon rat model te bestuderen. Een tweede D2 agonist die gebruikt wordt bij de behandeling van de ziekte van Parkinson is pramipexole. Dit is een geneesmiddel dat zowel via passieve difussie als door een actieve transporter de BHB passeert. Dit geneesmiddel zou ook een interessante stof zijn om ziekte-geïnduceerde veranderingen in BHB transport bij de ziekte van Parkinson te onderzoeken.

## **7. Conclusie**

Het intracerebraal toedienen van rotenon in de MFB voorziet in een ratmodel van de ziekte van Parkinson met een progressief verloop. In dit model werd, 14 dagen na toediening van rotenon, geen veranderingen in BHB permeabiliteit gevonden, en ook geen veranderingen in het actieve BHB transport van L-DOPA door de LAT1 transporter. Wel werden duidelijke verschillen waargenomen in de kinetiek van DOPAC en HVA in het striatum van de zieke hersenhelft ten opzichte van de gezonde, wat duidt op een vermindering in de dopamine concentratie in de zieke hersenhelft zoals kenmerkend is voor de ziekte van Parkinson. Er kan worden geconcludeerd dat het intracerebrale rotenon ratmodel een goed bruikbaar diermodel is in het systeemfarmacologisch onderzoek naar de factoren die de effectiviteit van anti-parkinson middelen in verschillende stadia van de ziekte bepalen.

