

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen	IV
Verzeichnis der Tabellen	IV
Abkürzungen	V
1. Einleitung	1
1.1. Der <i>Multidrug</i> -Transporter P-Glycoprotein	1
1.1.1. Die Blut-Hirn-Schranke	1
1.1.2. Die Proteinfamilie der ABC-Transporter	2
1.1.3. Die Entdeckung des P-Glycoproteins	3
1.1.4. Vorkommen des P-Glycoproteins	4
1.1.5. Die <i>mdr1</i> ^{-/-} -Maus	4
1.2. Der <i>MDR1</i> -Defekt des Hundes	6
1.2.1. Der Ivermectin-sensitive Collie	6
1.2.2. Die Entdeckung des <i>MDR1</i> -Defekts	8
1.2.3. Rassenverteilung	11
1.3. Antiparasitär wirksame Makrozyklische Laktone (ML)	13
1.4. Der GABA _A -Rezeptor	14
1.5. Ziel dieser Arbeit	16
2. Versuchstiere	17
3. Material	20
3.1. Applikationslösungen für <i>in vivo</i> Versuche	20
3.1.1. Applikationslösung für die orale Applikation mit [³ H]Ivermectin, [³ H]Moxidectin und [³ H]Milbemycinoxim	20
3.1.2. Applikationslösung für die <i>spot-on</i> Applikation mit [³ H]Moxidectin	21
3.1.3. Applikationslösung für die Dosisfindungsstudien am Rotarod mit Ivermectin, Selamectin, Moxidectin und Milbemycinoxim	21
3.1.4. Applikationslösung für die Antagonisierungsversuche mit Ivermectin und Selamectin	22
3.2. Materialien für die Genotypisierung der CF-1 Mauslinie	23
3.2.1. Primer	23
3.2.2. Hitzebeständige DNA-Polymerasen	24
3.2.3. Längenstandards	24
3.2.4. Agarose Gelelektrophorese	25

3.2.5.	Puffer und Medien	26
3.2.6.	Kommerzielle Kits und sonstige Materialien	26
3.3.	Chemikalien	27
3.4.	Radioaktiv-markierte Substanzen	28
3.5.	Geräte	29
3.6.	Verbrauchsmaterialien	30
4.	Methoden	31
4.1.	<i>In vivo</i> Applikationen	31
4.1.1.	<i>Per os</i> Applikation	31
4.1.2.	<i>Spot-on</i> Applikation	31
4.1.3.	Gewinnung der Organ-, Blut- und Urinproben	31
4.2.	Genotypisierung der CF-1 Mauslinie	32
4.2.1.	Isolierung von DNA aus Gewebe	32
4.2.2.	Isolierung von Total-RNA aus Gewebe	32
4.2.3.	cDNA-Synthese aus Total-RNA	33
4.2.4.	Denaturierende Agarose-Gelelektrophorese	34
4.2.5.	Primerauswahl und Lage der Primer	34
4.2.6.	Polymerase-Kettenreaktion	35
4.2.7.	Native Gelelektrophorese	37
4.2.8.	Aufreinigung der PCR-Amplifikate	38
4.2.9.	Aufreinigung der DNA-Fragmente aus Agarosegelen	39
4.2.10.	Sequenzierung und Auswertung	39
4.3.	Rotarod-Methode	40
5.	Ergebnisse	44
5.1.	Genotypisierung der CF-1-Mauslinie	44
5.2.	Organverteilung und Gehirnpenetration von Makrozyklischen Laktonen	46
5.2.1.	Gewebe- und Gehirnkonzentrationen von Ivermectin	47
5.2.2.	Gewebe- und Gehirnkonzentrationen von Moxidectin	48
5.2.3.	Gewebe- und Gehirnkonzentrationen von Milbemycinoxim	53
5.3.	Etablierung der Rotarod-Methode	55
5.4.	Dosisfindungsstudien mit Hilfe des Rotarods	57
5.4.1.	Applikation des Lösungsmittels	57

5.4.2.	Ivermectin	58
5.4.3.	Moxidectin	59
5.4.4.	Milbemycinoxim	61
5.4.5.	Selamectin	62
5.4.6.	Vergleich des neurotoxischen Potenzials von Ivermectin, Moxidectin und Milbemycinoxim	64
5.5.	Versuch der Antagonisierung der Neurotoxizität von Ivermectin durch Selamectin	66
6.	Diskussion	69
6.1.	Die <i>mdr1</i> -Knockout Maus im Tierversuch	69
6.2.	Vergleichende Neurotoxizität von Makrozyklischen Laktonen im <i>mdr1</i> -Knockout Mausmodell	70
6.2.1.	Unterschiedliche Neurotoxizität der Makrozyklischen Laktone bei <i>MDR1</i> -defekten Hunden	70
6.2.2.	Gehirnpermeation von ML in Pgp-defizienten und Wildtyp Mäusen	74
6.2.3.	Messung des neurotoxischen Potenzials der ML	79
6.3.	Antagonisierung und Therapie einer ML Intoxikation	88
7.	Zusammenfassung	91
8.	Summary	92
9.	Literaturverzeichnis	93
10.	Danksagungen	108
11.	Erklärung	110