

**Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Immunhistochemische und verhaltenspharmakologische
Untersuchungen zur Rolle des murinen postsynaptischen
Serotonin_{1A}-Rezeptors in der adulten Neurogenese**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Eva-Maria Löken
Tierärztin aus Bocholt**

**Berlin 2020
Journal-Nr.: 4167**

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie

des Fachbereichs Veterinärmedizin

der Freien Universität Berlin

**Immunhistochemische und verhaltenspharmakologische Untersuchungen zur Rolle
des murinen postsynaptischen Serotonin_{1A}-Rezeptors in der adulten Neurogenese**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

Eva-Maria Löken

Tierärztin aus Bocholt

Berlin 2020

Journal-Nr.: 4167

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Fink
Zweiter Gutachter: PD Dr. André Rex
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Salah Amasheh

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

mice, laboratory animals, serotonin, animal models, animal behaviour, memory,
mental ability, learning, training of animals, depressive disorder (MeSH)

Tag der Promotion: 19.03.2020

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<https://dnb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-96729-051-6

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2020

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2020

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Für Mama und Papa

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 EINLEITUNG.....	1
2 LITERATUR.....	3
2.1 Depression.....	3
2.1.1 Klassifizierung und Symptomatik.....	3
2.1.2 Epidemiologie.....	5
2.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	7
2.1.4 Antidepressive Therapie.....	11
2.1.4.1 Pharmakotherapie.....	11
2.1.4.2 Alternative Therapien.....	16
2.2 Serotonerges System.....	18
2.2.1 Überblick.....	18
2.2.2 Serotonin-Rezeptoren.....	20
2.2.2.1 Serotonin _{1A} -Rezeptor.....	21
2.2.2.2 Serotonin _{1A} -Rezeptor und Depression.....	23
2.3 Adulte Neurogenese.....	25
2.3.1 Überblick.....	25
2.3.2 Proliferationszentren.....	27
2.3.3 Regulationsfaktoren.....	30
2.3.3.1 Interne Regulationsfaktoren.....	30
2.3.3.2 Externe Regulationsfaktoren.....	32
2.3.4 Gedächtnisbildung und Lernen im Hippocampus – funktionelle Aspekte der adulten Neurogenese.....	33
2.3.5 Veränderte adulte Neurogenese und Depressionen.....	35
2.4 Tiermodelle in der Depressionsforschung.....	37
2.5 Ziele der Untersuchungen.....	47
3 MATERIAL UND METHODEN.....	49
3.1 Versuchstiere.....	49
3.2 Haltung und Fütterung.....	49
3.3 Durchführung der histologischen Untersuchungen.....	50
3.3.1 Chronische Serotonin _{1A} -Rezeptor-Stimulation.....	50
3.3.2 Freiwilliges Laufradtraining.....	51

3.3.3	In vivo-Markierung proliferierender Hippocampusneurone.....	52
3.3.4	Gewebeaufbereitung	52
3.3.5	Immunhistochemischer Nachweis	54
3.3.6	Auswertung und Quantifizierung.....	56
3.4	Durchführung der verhaltenspharmakologischen Untersuchungen	57
3.4.1	Verhaltenstests als Depressionsmodell an der Maus.....	59
3.4.2	Hippocampusabhängige Lerntests an der Maus.....	62
3.5	Statistik	65
4	ERGEBNISSE	66
4.1	Histologische Auswertungen	66
4.1.1	Zellproliferation und Zellsurvival im Gyrus dentatus nach chronischer Serotonin _{1A} -Rezeptor-Stimulation.....	66
4.1.2	Zellproliferation und Zellsurvival im Gyrus dentatus nach freiwilligem Laufradtraining	71
4.2	Auswertungen der Verhaltenstests	78
4.2.1	Depressionsartiges Verhalten.....	81
4.2.2	Hippocampusabhängiges Lernen	88
5	DISKUSSION	97
5.1	Methodik	99
5.1.1	Das verwendete Tiermodell einer Maus mit postsynaptisch lokalisierter Serotonin _{1A} -Rezeptor-Überexpression.....	99
5.1.2	Zellmarkierung und chronische Serotonin _{1A} -Rezeptor-Aktivierung.....	101
5.1.3	Forced swim-Test und Sucrose Präferenz-Test als Depressionsmodell	103
5.1.4	Novel object recognition-Test und Novel object location-Test als hippocampusabhängige Lerntests.....	105
5.2	Ergebnisse.....	106
5.2.1	Veränderungen der adulten Neurogenese nach chronischer Serotonin _{1A} -Rezeptor-Stimulation	106
5.2.2	Veränderungen der adulten Neurogenese nach freiwilligem Laufradtraining	109
5.2.3	Effekte einer chronischer Serotonin _{1A} -Rezeptor-Aktivierung auf depressions-assozierte Verhaltensweisen und hippocampusabhängiges Lernen	111
Depressionsartiges Verhalten	111	
Hippocampusabhängiges Lernen	116	
5.2.4	Einflussfaktor Stress auf die adulte Neurogenese und Verhaltensuntersuchungen	118
5.2.5	Geschlechterdifferenzen in der adulten Neurogenese und im depressions-ähnlichen Verhalten.....	120
5.3.	Schlussbetrachtungen und Ausblick.....	122
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	125

7 SUMMARY.....	127
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	129
9 ANHANG.....	IX
PUBLIKATIONEN.....	XVIII
DANKSAGUNG.....	XIX
SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	XX

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
5-HTR	Serotonin-Rezeptor
5-HT _{1A} R	Serotonin _{1A} -Rezeptor
8-OH-DPAT	(±)-8-Hydroxy-2-(Dipropylamino)tetralin
AN	Adulte Neurogenese
AP	Anterior-posterior
BrdU	5-Bromo-2'-deoxyuridin
BrdU+	5-Bromo-2'-deoxyuridin-positive Zellen
DAB	3,3'-Diaminobezidin
DI	<i>Discrimination Index</i>
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FST	<i>Forced swim</i> -Test
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i> (Gamma-Aminobuttersäure)
GD	Gyrus dentatus
GTPγ ³⁵ S	Guanosin5'-(γ-[³⁵ S]Thio)triphosphat
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HC	Hippocampus
HPA-Achse	<i>Hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i> (Hypothalamus- Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IgG	Immunglobulin G
i.p.	intraperitoneal
MAO	Monoaminoxidase
MW	Mittelwert
n	<i>Number</i> (Anzahl)
NMRI	Mausstamm, ursprünglich generiert aus dem <i>Naval Medical Research Institute</i>
NOLT	<i>Novel object location</i> -Test
NORT	<i>Novel object recognition</i> -Test

OE-Maus	Maus mit permanenter Überexpression des postsynaptischen 5-HT _{1A} R
P	Proliferation
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i> (Phosphatpuffer in physiologischer Kochsalzlösung)
PET	Positronenemissionstomografie
PFA	Paraformaldehyd(-Lösung)
RBP	Rezeptorbindungspotenzial
S	Survival
SE	<i>Standard error</i> (Standardfehler)
SERT	Serotonin-Transporter
SGZ	Subgranuläre Zone
SLK	Sucrose-Lösung-Konsum
SPT	Sucrose Präferenz-Test
SSRI	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
SVZ	Subventrikuläre Zone
WHO	<i>World Health Organisation</i> (Weltgesundheitsorganisation)
TBS	<i>Tris buffered saline</i> (Tris-gepufferte Kochsalzlösung)
TCA	<i>Tri- and tetracyclic antidepressiva</i> (Tri- und tetrazyklische Antidepressiva)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
WT	Wildtyp-Maus
ZNS	zentrales Nervensystem

Sonderzeichen

Bezeichnung

♂	männlich
♀	weiblich
®	Warenzeichen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht zur Diagnosestellung einer depressiven Erkrankung nach ICD-Kriterien..... 5

Abbildung 2: Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund einer depressiven Episode. 7

Abbildung 3: Regulationsmechanismen der HPA-Achse.10

Abbildung 4: Übersicht über den Serotoninstoffwechsel am Neuron.....19

Abbildung 5: Übersicht über die 5-HT-Rezeptorfamilien.21

Abbildung 6: Lokalisation der Subventrikularzone.27

Abbildung 7: Histologische Darstellung des HC einer Maus.29

Abbildung 8: Rezeptorautoradiografie von OE- und WT-Tieren mit 8-OH-DPAT.44

Abbildung 9: Zellproliferation und Zellsurvival im GD unbehandelte OE- und WT-Tiere.45

Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf zur Durchführung der histologischen Untersuchungen.53

Abbildung 11: Histologische Darstellung des Gyrus dentatus einer Maus.....56

Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der verhaltenspharmakologischen Untersuchungen.58

Abbildung 13: Positionierung der zwei Flaschen während des SPT.....61

Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des SPT.61

Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf des NORT.63

Abbildung 16: Aufbau des Novel object recognition-Test.....63

Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf des NOLT.....64

Abbildung 18: Aufbau des NOLT.64

Abbildung 19: Zellproliferation im GD nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation.....68

Abbildung 20: Histologische Darstellungen des GD nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation zum Zeitpunkt der Zellproliferation.69

Abbildung 21: Zellsurvival im GD nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation.70

Abbildung 22: Histologische Darstellungen des GD nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation zum Zeitpunkt des Zellsurvivals.....71

Abbildung 23: Durchschnittlich zurückgelegte Strecke im Laufrad.73

Abbildung 24: Zellproliferation im GD nach freiwilligem Laufradtraining.....74

Abbildung 25: Histologische Darstellungen des GD nach freiwilligem Laufradtraining zum Zeitpunkt der Zellproliferation.75

Abbildung 26: Durchschnittlich zurückgelegte Strecke im Laufrad.76

Abbildung 27: Zellsurvival im GD nach freiwilligem Laufradtraining.77

Abbildung 28: Histologische Darstellungen des GD nach freiwilligem Laufradtraining zum Zeitpunkt des Zellsurvivals.78

Abbildung 29: Immobilitätszeiten im FST.....82

Abbildung 30: Schwimmzeiten im FST.83

Einleitung

Abbildung 31: Strugglezeiten im FST.	84
Abbildung 32: Sucrose-Lösung-Konsum im SPT Tag 2.	86
Abbildung 33: Sucrose-Lösung-Konsum im SPT Tag 6.	87
Abbildung 34: Zurückgelegte Distanz der OE- und WT-Tiere der einzelnen Behandlungsgruppen im NORT in Lauf 1.	88
Abbildung 35: Zurückgelegte Distanz der OE- und WT-Tiere im NORT in Lauf 1 und 3.	89
Abbildung 36: Explorationszeit der OE- und WT-Tiere im NORT am linken und rechten Objekt in Lauf 4.	89
Abbildung 37: Gesamtexplorationszeit der OE- und WT-Tiere im NORT an Tag 5.	90
Abbildung 38: Discrimination Index der OE- und WT-Tiere im NORT.	92
Abbildung 39: Zurückgelegte Distanz der OE- und WT-Tiere der einzelnen Behandlungsgruppen im NOLT in Lauf 1.	93
Abbildung 40: Zurückgelegte Distanz der OE- und WT-Tiere im NOLT in Lauf 1 und 3.	94
Abbildung 41: Explorationszeit der OE- und WT-Tiere im NOLT am linken und rechten Objekt in Lauf 4.	94
Abbildung 42: Gesamtexplorationszeit der OE- und WT-Tiere im NOLT an Tag 5.	95
Abbildung 43: Discrimination Index der OE- und WT-Tiere im NOLT.	96

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zur Charakterisierung depressiver Symptome im Tiermodell.....	38
Tabelle 2: Anzahl verwendeter Tiere bezogen auf die behördlich genehmigten Anzeigennummern.	49
Tabelle 3: Anzahl verwendeter Tiere im Versuchsteil „Adulte Neurogenese nach chronischer 5-HT _{1A} R-Stimulation.	51
Tabelle 4: Anzahl verwendeter Tiere im Versuchsteil „Adulte Neurogenese nach freiwilligem Lauftraining“.	51
Tabelle 5: Anzahl verwendeter Tiere im Versuchsteil „Verhaltenspharmakologische Untersuchungen“.....	59
Tabelle 6: Körpergewichte der verwendeten OE- und WT-Tiere im Versuchsteil „Adulte Neurogenese nach chronischer 5-HT _{1A} R-Stimulation“ an Tag 1 und Tag 15.	67
Tabelle 7: Körpergewichte der verwendeten OE- und WT-Tiere im Versuchsteil „freiwilliges Lauftraining“ an Tag 1 und Tag 15.	72
Tabelle 8: Körpergewichte der verwendeten OE- und WT-Tiere im Versuchsteil „Verhaltenspharmakologische Untersuchungen“ an Tag 1 und Tag 15.	80
Tabelle 9: Gewichtsunterschiede der verwendeten OE- und WT-Tiere im Versuchsteil „Verhaltenspharmakologische Untersuchungen: NOLT und SPT“ von Versuchstag 1-42.	80

1 EINLEITUNG

Mit über 322 Millionen betroffenen Menschen gehören Depressionen zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und bilden die Hauptursache für Arbeitsunfähigkeit (WHO 2008, 2017). In Deutschland liegt die Prävalenz an Depressionen zu erkranken mit 5,2 % sogar über dem weltweiten Durchschnitt von 4,4 % (WHO 2017). Depressionen gehen mit vielfältigen Symptomen wie z. B. Niedergeschlagenheit, Schlafstörungen, kognitiven Defiziten und Hoffnungslosigkeit einher, welche bis hin zum Suizid führen können. Trotz intensiver Forschungsarbeit konnten die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung bis heute nicht vollständig aufgeklärt werden. Eine mittlerweile allgemein anerkannte Hypothese geht von einer verminderten Serotonin (5-HT)-Konzentration im synaptischen Spalt zentralnervöser Neurone als Ursache der Depression aus. Weiterhin rückte ein spezieller Subtyp der 5-HT-Rezeptoren, der 5-HT_{1A}-Rezeptor, in den Fokus der Depressionsforschung. Mehrere Studien konnten bereits einen Zusammenhang zwischen einer veränderten Rezeptorexpression und Aktivität des 5-HT_{1A}-Rezeptors und dem Auftreten von Depressionen beim Menschen herstellen (Savitz et al. 2009, Kaufman et al. 2016). Auch verschiedene Mausmodelle mit *Knockout* des 5-HT_{1A}-Rezeptors oder einer veränderten Expression dieses Rezeptors legen die Beteiligung dieses Rezeptors am depressionsassoziierten Verhalten nahe (Heisler et al. 1998, Bechtholt et al. 2008).

Außerdem scheint eine veränderte adulte hippocampale Neurogenese, also die Entstehung neuer Neuronen im Gehirn, an der Pathophysiologie der Depression beteiligt zu sein. Funktionelle und morphologische Veränderungen im Hippocampus depressiver Patienten sind häufig replizierte Befunde (Bremner et al. 2000, Gotlib and Joormann 2010, Lee et al. 2012). Die Gabe eines 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten und verschiedener Antidepressiva im Tiermodell geben Hinweise darauf, dass der 5-HT_{1A}-Rezeptor sowohl an der Vermittlung proneurogener als auch antidepressiver Effekte in der pharmakologischen Therapie beteiligt sein könnte (Santarelli et al. 2003, Klempin et al. 2010). Körperliche Bewegung durch freiwilliges Laufradtraining kann die Zellproliferation und das Zellsurvival im Mausmodell ebenso stimulieren (van Praag et al. 1999b). Eine Studie von Alenina et al. (2015) deutet auf eine Beteiligung des serotonergen Systems an der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese hin. Ob der 5-HT_{1A}-Rezeptor an der Vermittlung des proneurogenen Effektes nach körperlicher Bewegung beteiligt ist, wurde bisher nicht aufgeklärt.

Der 5-HT_{1A}-Rezeptor wird im Gehirn präsynaptisch als Autorezeptor in den Raphekernen und postsynaptisch als Heterorezeptor in den Projektionsgebieten serotonerger Neurone exprimiert. In den meisten Studien wird nicht zwischen prä- und postsynaptisch vermittelten Effekten des 5-HT_{1A}-Rezeptors unterschieden, was allerdings für das Verständnis der exakten pathophysiologischen Mechanismen der Depression essenziell ist. Das an unserem Institut

Einleitung

etablierte Mausmodell mit einer permanenten Überexpression des 5-HT_{1A}-Rezeptors in postsynaptisch lokalisierten Gebieten wie dem Hippocampus (OE-Maus) bietet eine einzigartige Möglichkeit die Effekte postsynaptisch lokalisierter 5-HT_{1A}-Heterorezeptoren zu untersuchen. Bisherige Untersuchungen an diesem Mausmodell deuten darauf hin, dass proneurogene und „antidepressive“ Effekte über postsynaptische 5-HT_{1A}-Rezeptoren vermittelt werden (Günther et al. 2011, Noto et al. 2016). Allerdings erfolgten alle bisherigen Studien an unbehandelten OE-Tieren oder nach einmaliger Gabe eines 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten beziehungsweise einer antidepressiven Substanz, sodass eventuell auftretende Kompensationsmechanismen im Mausmodell der OE-Maus bisher nicht ausgeschlossen werden können. In der vorliegenden Studie sollen die Effekte einer chronischen Aktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors auf die adulte Neurogenese sowie das depressionsassoziierte Verhalten und das hippocampusabhängige Lernen im OE-Mausmodell untersucht werden. Dazu werden einerseits die Zellproliferation und das Zellsurvival im Hippocampus jungadulter OE-Tiere und Wildtyp-Tiere nach 15-tägiger Gabe des 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT beziehungsweise Vehikel-Behandlung verglichen. Andererseits werden Unterschiede im depressionsassoziierten Verhalten nach chronischer 5-HT_{1A}-Rezeptor-Aktivierung, Vehikel-Behandlung und von unbehandelten OE-Tieren und Wildtyp-Tieren mithilfe des *Forced swim*-Test und des Sucrose Präferenz-Test und im hippocampusabhängigen Lernen mithilfe des *Novel object recognition*-Test und des *Novel object location*-Test analysiert. Zudem soll in der vorliegenden Studie die Beteiligung des postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptors an der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese im Modell der OE-Maus überprüft werden. Auch hier erfolgt ein Vergleich immunhistochemisch angefärbter, neugebildeter hippocampaler Neurone zwischen OE-Tieren und WT-Tieren mit und ohne Laufradzugang zum Zeitpunkt der Zellproliferation und des Zellsurvivals. Alle Untersuchungen werden an männlichen und weiblichen Mäusen durchgeführt, da sowohl deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz von Depressionen und der 5-HT_{1A}-Rezeptordichte beim Menschen vorliegen als auch die Ergebnisse vorangegangener Studien geschlechtsspezifische Unterschiede bei OE-Tieren zeigen (Günther et al. 2011, Girgus and Yang 2015, Kaufman et al. 2015, Noto et al. 2016).

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen zu einem besseren Verständnis der Bedeutung des postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptors in den pathophysiologischen Mechanismen der Depression beitragen.

2 LITERATUR

2.1 Depression

Depression ist eine weltweit verbreitete psychische Erkrankung, die mit zahlreichen Symptomen, insbesondere mit Veränderungen der Gefühlslage, einhergehen kann. Trotz intensiver Forschungsarbeit existieren bis heute Unklarheiten über die Pathoätiologie der Erkrankung. Die Depression ist sowohl in individueller als auch in gesellschaftlicher Hinsicht eine häufig unterschätzte Erkrankung.

2.1.1 Klassifizierung und Symptomatik

Depressionen sind bezogen auf die Dauer, den Verlauf und die Symptomatik der Erkrankung sehr heterogen. Es gibt nicht „die“ Depression. Das heterogene Erkrankungsbild depressiver Störungen kann in Anlehnung an die ICD (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) klassifiziert werden. Ziel der ICD ist eine objektive und vereinfachte Klassifizierung, um v. a. die Diagnosestellung von heterogenen psychischen Erkrankungsbildern, wie die Depression, besser vereinheitlichen zu können.

Nach ICD-10-Kriterien (aktuelle Ausgabe: ICD 10 *German modification*, Version 2019) werden Depressionen in die Kategorie der affektiven Störungen eingeordnet. Affektive Störungen gehen v. a. mit krankhaften Veränderungen der Gefühls- und Gemütslage einher. Bei Depressionen sind nicht nur Emotionen betroffen, es können u. a. auch Konzentrationsvermögen, Lern- und Merkfähigkeit stark beeinträchtigt sein (Lam et al. 2014). Eine weitere Einteilung erfolgt nach Symptomen und Schweregrad der Erkrankung. Zu den Hauptsymptomen zählen Niedergeschlagenheit, Freudlosigkeit (Anhedonie), Antriebslosigkeit und Hoffnungslosigkeit. Zu den Zusatzsymptomen gehören verminderte Konzentration, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, Zukunftsangst, Schlafstörungen und Appetitverlust. Somit können die Fähigkeiten zu arbeiten, lernen oder den Lebensalltag zu bestreiten stark eingeschränkt sein. Die Symptomatik ist sehr vielseitig und individuell unterschiedlich ausgeprägt. Häufig geht eine depressive Erkrankung mit einer Angststörung einher (Wu and Fang 2014). In schweren Fällen kann es bei depressiven Patienten sogar zu Suizidgedanken oder -handlungen kommen. Insgesamt werden circa 60 % aller Suizide infolge einer depressiven Episode begangen (Courtet and Lopez-Castroman 2017).

Für die Diagnose einer Depression müssen laut Leitlinien zur unipolaren Depression der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen mindestens zwei Haupt- und zwei Zusatzsymptome bestehen (DGPPN 2017). Anhand der Anzahl der vorliegenden Haupt- und Zusatzsymptome kann der Schweregrad (leicht, mittel, schwer) der Erkrankung bestimmt werden. Bei einer leichten, bis mittelgradig schweren depressiven

Episode kann zusätzlich ein somatisches Syndrom vorliegen, wenn gleichzeitig mindestens vier der folgenden Symptome vorhanden sind: mehr als 5 % Gewichtsverlust innerhalb von vier Wochen, Libidoverlust, frühmorgendliches Erwachen mindestens zwei Stunden vor der gewohnten Zeit, Morgentief, psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit und mangelnde Fähigkeit zur emotionalen Reaktion auf positive Aspekte in der Umgebung. Bei einer schweren depressiven Episode bestehen alle drei Hauptsymptome und darüber hinaus können psychotische Symptome wie Wahnvorstellungen und Halluzinationen auftreten.

Abhängig vom Verlauf der Erkrankung wird bei der Depression zwischen einer einmaligen „depressiven Episode“ (F32) und einer „rezidivierenden depressiven Störung“ (F33) mit mehr als einer depressiven Phase unterschieden. Des Weiteren beinhaltet die „bipolare affektive Störung“ (F31) sowohl depressive als auch manische Phasen, die mit gehobener Stimmung und vermehrter Aktivität einhergehen. Bei weitaus weniger schweren aber jahrelang andauernden depressiven Symptomen liegt eine „anhaltende affektive Störung“ (F 34), auch „Dysthymie“ genannt, vor. Eine Übersicht zur Diagnosestellung einer depressiven Erkrankung ist in Abbildung 1 dargestellt. Wenn in den folgenden Kapiteln allgemein von „der Depression“ gesprochen wird, ist die Diagnose „depressive Episode“ gemeint.

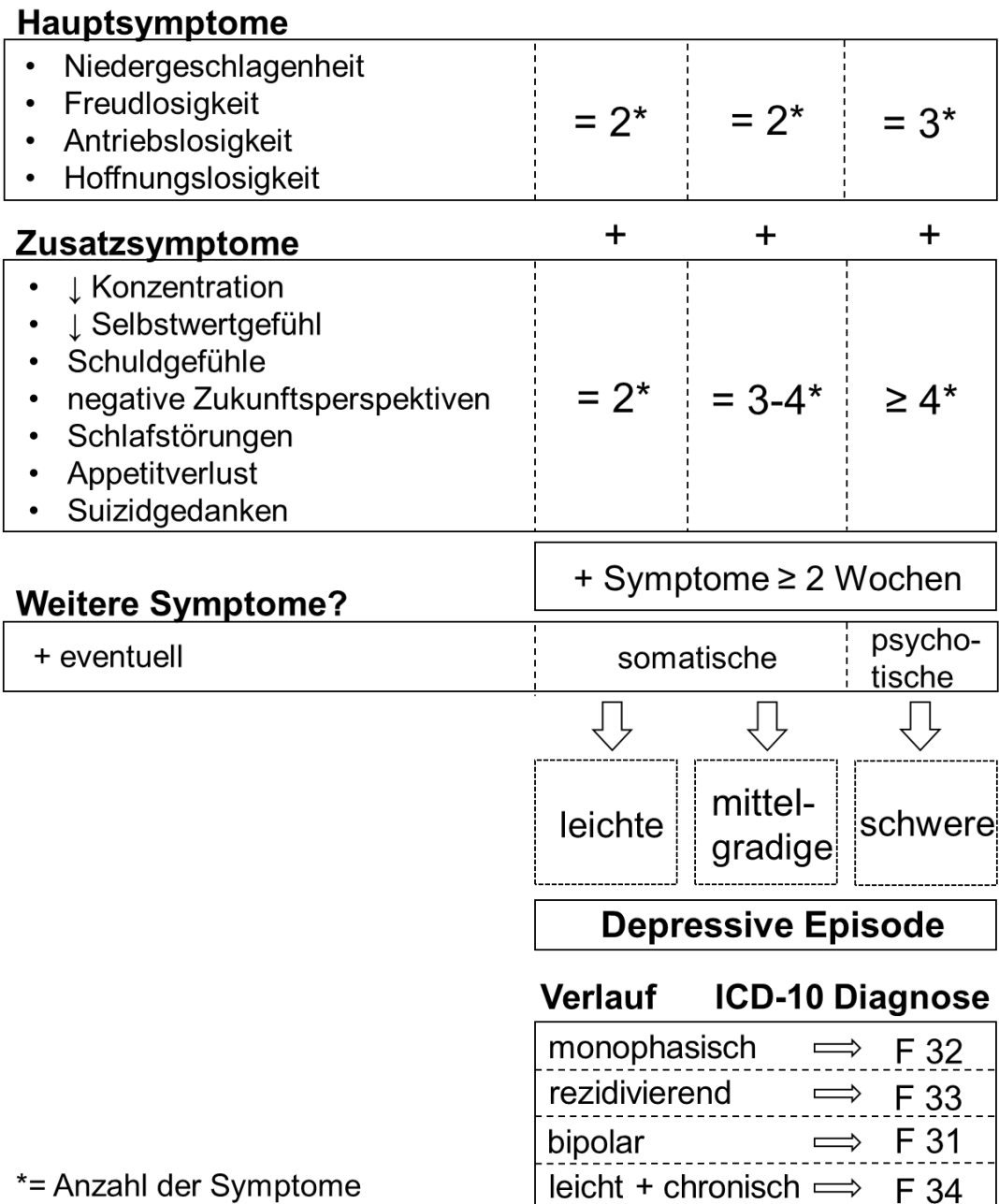


Abbildung 1: Übersicht zur Diagnosestellung einer depressiven Erkrankung nach ICD-Kriterien. Die Einteilung des Schweregrades der depressiven Episode erfolgt anhand der Anzahl der Haupt- und Nebensymptome sowie eventuell auftretender somatischer oder psychotischer Symptome. Die ICD-Diagnose wird weiterhin von der Verlaufsform bestimmt.

2.1.2 Epidemiologie

Depressive Störungen gehören zu den am häufigsten vorkommenden, psychischen Erkrankungen. Weltweit sind circa 322 Millionen Menschen betroffen. Innerhalb von 10 Jahren (2005-2015) ist die Anzahl der Patienten mit diagnostizierter Depression um 18,4 % gestiegen. Laut Prognose der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*, WHO) werden depressive Störungen im Jahr 2030 die häufigste Erkrankung in Industrienationen darstellen (WHO 2008, 2017).

Literatur

In Deutschland sind etwa 4,1 Millionen Menschen an Depressionen erkrankt (WHO 2017). Laut einer Studie des Robert Koch-Instituts (RKI) liegt die 12-Monats-Prävalenz für Depressionen bei 8,1 % (Thom J 2017). Die Lebenszeitprävalenz liegt national und international betrachtet bei 16-20 % (DGPPN 2009). Die Erkrankung tritt bei Menschen aller Altersklassen und Berufsgruppen auf. Dabei sind Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer. Laut einer aktuellen Studie des RKI liegt die Prävalenz bei Frauen in Deutschland bei 9,7 % und bei Männern bei 6,3 % (Thom J 2017). Andere internationale Studien besagen, dass Frauen zweimal häufiger unter Depressionen leiden als Männer (Piccinelli and Wilkinson 2000, Girgus and Yang 2015).

Die hohe Prävalenz dieser Erkrankung hat dementsprechend beachtliche sozioökonomische Effekte zur Folge. Depressionen stellen weltweit die Hauptursache für Arbeitsunfähigkeit dar (WHO 2017). In Deutschland bilden psychische Störungen mit 16,3 %, nach Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems, die zweithäufigste Ursache für Fehltage am Arbeitsplatz (Knieps and Pfaff 2017). Die Anzahl der Fehltage aufgrund einer depressiven Episode lag im Jahr 2016 bei 920 Tagen pro 1000 befragte Krankenversicherte und hat sich innerhalb von 10 Jahren mehr als verdoppelt (Knieps and Pfaff 2017) (s. Abb. 2). Bei Frauen stellt eine depressive Episode mit jährlich 1150 Fehltagen pro 1000 befragte Krankenversicherte sogar die häufigste Ursache für Arbeitsunfähigkeit dar (Knieps and Pfaff 2017). Das entspricht insgesamt fast 11 Millionen Fehltagen pro Jahr aufgrund von Depressionen allein in Deutschland. Die volkswirtschaftlichen Kosten, die durch Depressionen in Deutschland verursacht werden, werden auf bis zu 22 Milliarden Euro jährlich geschätzt (Allianz Deutschland AG 2011). Auch weltweit stellen depressive Erkrankungen eine enorme sozioökonomische Belastung dar (Ferrari et al. 2013).

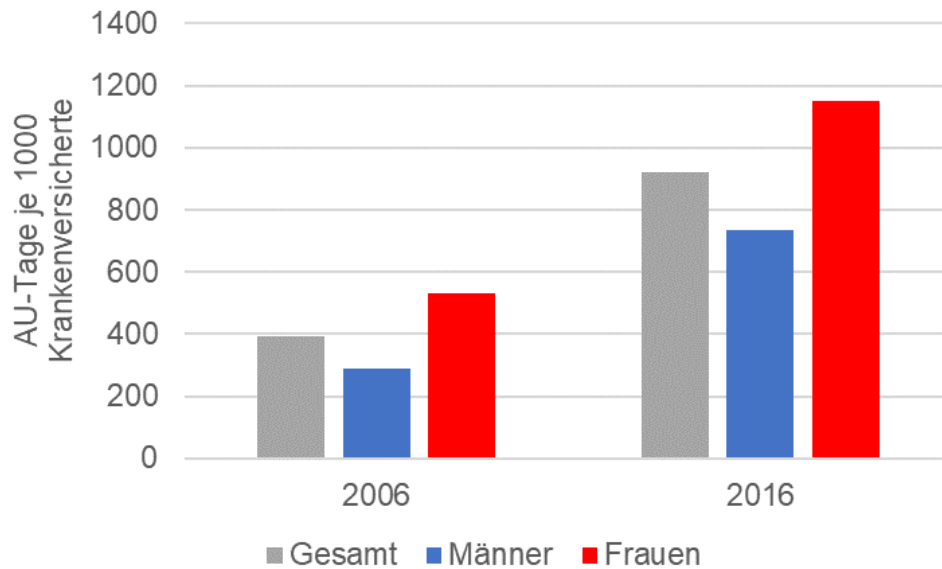


Abbildung 2: Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage (AU-Tage) aufgrund einer depressiven Episode. Dargestellt nach Geschlecht in den Jahren 2006 und 2016 je 1.000 Krankenkassenversicherte in Deutschland.

2.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Trotz intensiver Forschungsarbeit sind die Ursachen zur Entstehung von Depressionen bisher nicht vollständig aufgeklärt. Es ist inzwischen jedoch unumstritten, dass es sich um eine **multifaktorielle Erkrankung** handelt. Ein komplexes Zusammenspiel aus umweltbedingten und neurobiologischen Faktoren ist an der Ätiologie der Erkrankung beteiligt.

Monoamin-Hypothese

Mitte der sechziger Jahre entstand die **Monoamin-Hypothese** (Coppin 1967). Sie besagt, dass Depressionen mit verminderten Konzentrationen bestimmter Neurotransmitter im synaptischen Spalt zentralnervöser Neurone einhergehen. Vor allem veränderte Konzentrationen der Neurotransmitter vom Monoamintyp - Dopamin, Noradrenalin und Serotonin - wurden in Studien bei depressiven Patienten gefunden (Delgado 2000). Von den genannten Monoaminen rückte das Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) in letzter Zeit in den Mittelpunkt der Forschung. Zahlreiche Studien befassten sich mit Fehlregulationen des 5-HT-Systems beim Auftreten von Depressionen (Meltzer 1989, Golden et al. 2002). Bis heute wird eine verminderte 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt serotonerger Neurone des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Patienten mit Depressionen angenommen (Jacobsen et al. 2012).

Störungen in der 5-HT-Synthese und ein vermehrter Abbau von 5-HT können einen 5-HT-Mangel im synaptischen Spalt zentraler Neurone bewirken. 5-HT wird im ZNS aus der Aminosäure Tryptophan gebildet (s. Kap. 2.2.1). Tryptophan wird mit der Nahrung aufgenommen und kann im Gegensatz zu 5-HT die Blut-Hirn-Schranke passieren. Ein

Tryptophan-Mangel kann demnach eine reduzierte Bildung des Neurotransmitters 5-HT im ZNS zur Folge haben. Bereits in mehreren Studien wurde eine verminderte Tryptophan-Plasmakonzentrationen bei depressiven Patienten nachgewiesen (Coppen et al. 1973, Anderson et al. 1990, Ogawa et al. 2014). Ebenso konnten depressive Symptome nach Tryptophan-armer Diät verstärkt werden (Moreno et al. 1999). Hingegen kann eine alimentäre Tryptophan-Supplementierung die depressive Symptomatik mindern (Suga et al. 2018). Diese Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Tryptophan-Konzentration und depressiver Symptomatik hin.

An der Signaltransduktion des 5-HT sind verschiedene 5-HTR beteiligt (s. Kap. 2.2.2). Hier werden z. B. Veränderungen der Anzahl und des Rezeptorbindungspotentials diverser 5-HT-Subtypen mit dem Auftreten von Depressionen in Verbindung gebracht (Nautiyal and Hen 2017, Yohn et al. 2017). Dabei ist in den letzten Jahren ein spezieller Subtyp der 5-HT-Rezeptor-Familie, nämlich der **5-HT_{1A}-Rezeptor** (5-HT_{1A}R), in den Fokus der Depressionsforschung geraten (Savitz et al. 2009, Kaufman et al. 2016). Aufgrund der Komplexität wird auf diese Zusammenhänge in Kapitel 2.2.2.2 gesondert eingegangen.

Das Enzym Monoaminoxidase (MAO) ist maßgeblich am Abbau des 5-HT beteiligt (s. Kap. 2.2.1). Bei Patienten mit Depressionen wurden erhöhte MAO-Konzentrationen gemessen (Reveley et al. 1981). Infolgedessen ist die Abbaurate von 5-HT erhöht, was zu einer verminderten Konzentration dieses Neurotransmitters im synaptischen Spalt führen kann.

Auch genetische Variationen des 5-HT-Systems konnten mit dem Auftreten von Depressionen in Zusammenhang gebracht werden. Der 5-HT-Transporter (SERT) nimmt durch den Rücktransport des 5-HT aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron eine zentrale regulatorische Funktion ein. Durch einen Polymorphismus im SERT-Gen existieren zwei verschiedene Genvarianten - ein kurzes S-Allel und ein langes L-Allel. Caspi und Mitarbeiter (2003) fanden heraus, dass Menschen mit der kurzen Version des Gens stärker zu Depressionen neigen als Menschen mit der langen Genvariante. Außerdem weist eine Studie von Gotlib und Mitarbeiter (2008) auf eine erhöhte Stressantwort in Zusammenhang mit dem Vorliegen des kurzen S-Allels hin. Die Plasmakonzentration des Stresshormons Cortisol war bei homozygoten Trägerinnen des S-Allels nach Stressexposition signifikant höher als bei Trägerinnen des L-Allels (Gotlib et al. 2008). Hier könnte ein Zusammenspiel von umweltbedingten, neurobiologischen und genetischen Faktoren bei der Entstehung von Depressionen vorliegen.

Neuroplastizitäts-Hypothese

Weitere Fortschritte in der Depressionsforschung führten zu der Entwicklung der **Neuroplastizitäts-Hypothese**. Diese Hypothese besagt, dass Depressionen mit Störungen

der Neuroplastizität im Gehirn einhergehen. Neuroplastizität ist die Adaptation von Nervenzellen und Synapsen in Abhängigkeit von deren Nutzung. Es wird zwischen **funktionaler und struktureller Plastizität** unterschieden. Die funktionelle Plastizität umfasst modulierende synaptische Veränderungen, wie Neurotransmitter-Konzentrationen oder Rezeptordichten an Synapsen. Sie schließt also die oben beschriebenen Veränderungen des 5-HT-Systems, inklusive der Monoamin-Hypothese, mit ein. Strukturelle Plastizität bezieht sich sowohl auf den Um- und Abbau von Synapsen und Neuronen als auch auf die Neubildung von Nervenzellen im Gehirn. Sowohl Veränderungen der funktionellen als auch der strukturellen Plastizität wurden bei depressiven Patienten u. a. im Hippocampus, den präfrontalen Cortex sowie der Amygdala gefunden (Liu et al. 2017). Mehr Informationen der Zusammenhänge einer veränderten neuronalen Anpassungsfähigkeit bei depressiven Patienten folgen in Kapitel 2.3.5.

Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Neben den bereits genannten Faktoren können auch **umweltbedingte Faktoren** zur Entstehung von Depressionen beitragen. Auslöser können z. B. soziale Risikofaktoren wie Arbeitslosigkeit, Armut sowie andere belastende Situationen und Verlusterlebnisse, wie der Tod einer nahestehenden Person, sein. Äußere belastende Faktoren wirken über den Stresshormonhaushalt auf den Organismus ein. Diese Zusammenhänge werden im **Vulnerabilitäts-Stress-Modell** beschrieben. Das Modell besagt, dass von Depressionen betroffene Personen häufig eine höhere Empfindlichkeit (Vulnerabilität) gegenüber Belastungen aufweisen als gesunde Personen. Die Vulnerabilität wird u. a. durch genetische Faktoren determiniert und äußert sich in einer vermehrten Stressreaktion des Körpers auf belastende äußere Ereignisse. Stress äußert sich in Veränderungen des Stresshormonhaushaltes. Der Stresshormonhaushalt wird primär über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA-Achse) reguliert (s. Abb. 3). Störungen der HPA-Achse, insbesondere eine Hyperaktivität des Hypothalamus, werden mit Depressionen in Zusammenhang gebracht (Sapolsky 1996, Krishnan and Nestler 2008). So konnten bei depressiven Patienten u. a. erhöhte Konzentrationen des Stresshormons Cortisol im Serum und des Corticotropin-releasing Hormons im Liquor nachgewiesen werden (Nemeroff et al. 1984, Wong et al. 2000). Auch genetische Veränderungen der HPA-Achse, wie ein Polymorphismus im Glucocorticoid-Rezeptorgen, können zu einer veränderten Stressantwort führen und an der Entstehung einer depressiven Erkrankung beteiligt sein (Szczepankiewicz et al. 2011). Ein enges Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umweltbedingungen (Stressauslöser) scheint auch hier gegeben zu sein.

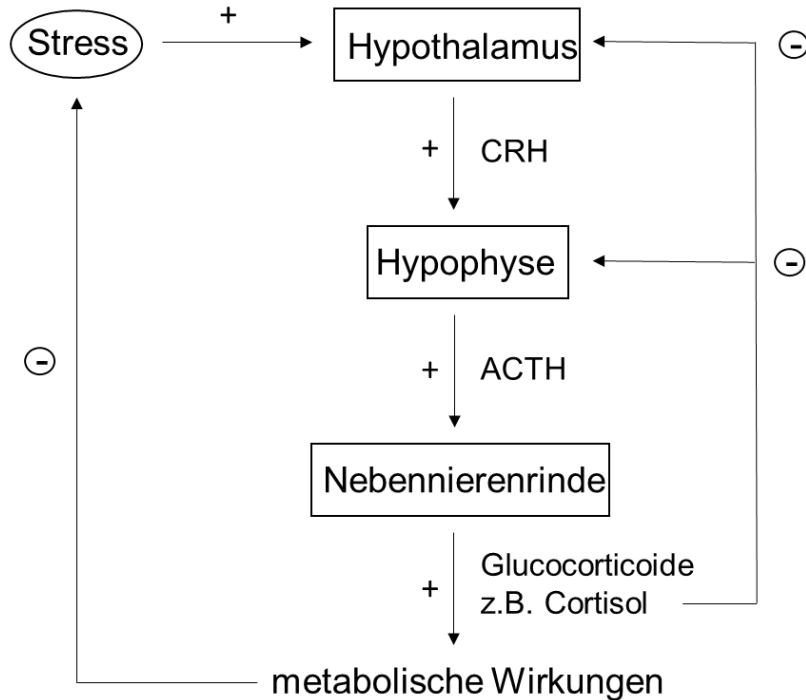


Abbildung 3: Regulationsmechanismen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. CRH: Corticotropin-releasing Hormon, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon

Prädisposition und Komorbiditäten

Genetische Prädisposition kann ebenso zur Entstehung von Depressionen beitragen. Die **Heritabilität** von Depressionen liegt laut einer Meta-Analyse von Familien- und Zwillingsstudien von Sullivan und Mitarbeiter (2000) bei 31 - 42 %. Es besteht also für Nachkommen und nahen Verwandten depressiver Patienten ein erhöhtes Risiko auch an Depressionen zu erkranken. Bestimmte Genvarianten, die auch vererbt werden können, können demnach an der Entstehung von Depressionen beteiligt sein. Allerdings konnten bisher keine spezifischen Gene identifiziert werden, die als Marker für eine depressive Erkrankung infrage kommen (Bosker et al. 2011).

Zahlreiche andere Erkrankungen können ebenfalls die Wahrscheinlichkeit erhöhen, an Depressionen zu erkranken. So konnten u. a. **Komorbiditäten** zwischen Depressionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Morbus Parkinson, Schlaganfall, Epilepsie, Morbus Alzheimer sowie Diabetes nachgewiesen werden (Ishihara and Brayne 2006, Ownby et al. 2006, Halaris 2009, Roy and Lloyd 2012, Fiest et al. 2013, Robinson and Jorge 2016). Depressionen treten besonders häufig zusammen mit Angststörungen auf (Wu and Fang 2014). Hier scheint der 5-HT_{1A}R eine zentrale Rolle in der Ätiopathologie beider Erkrankungsbilder einzunehmen (Lesch 1991, Overstreet et al. 2003).

Dieser kurze Überblick über die Ätiopathologie der Depressionen verdeutlicht die Komplexität dieser Erkrankung. Zusammenfassend ist zu sagen, dass zahlreiche interne und externe

Faktoren an der Entstehung von Depressionen beteiligt sein können. Auf zellulärer Ebene spielen Neurotransmitter-Imbalancen und speziell der Neurotransmitter 5-HT ebenso eine bedeutende Rolle wie Störungen der neuronalen Plastizität. Ein Zusammenwirken mit äußeren, Stress auslösenden Einflüssen kann die Entstehung von Depressionen begünstigen. Die genauen Ursachen und zellulären Mechanismen sind bis heute allerdings nicht eindeutig aufgeklärt. Exakte Kenntnisse der Ätiologie und Pathogenese der Depression auf Rezeptorebene sind allerdings für die Entwicklung spezifischer antidepressiv wirkender Pharmaka notwendig.

2.1.4 Antidepressive Therapie

Ebenso vielfältig wie die Entstehungsmechanismen der Depression, sind auch die Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung. Grundsätzlich kann zwischen einer Pharmakotherapie und alternativen Therapiemethoden unterschieden werden.

2.1.4.1 Pharmakotherapie

Das breite Spektrum der antidepressiven Pharmaka kann in drei große Substanzklassen eingeordnet werden. Das erste Antidepressivum ist aus einem Tuberkulose-Medikament entstanden. Die Beobachtung, dass bei einigen Tuberkulose-Patienten nach Gabe des Antibiotikums Isoniazid eine Stimmungsaufhellung zu erkennen war, führte ab 1952 zur Entwicklung des Derivates Iproniazid (Ansari 2013). Bereits drei Jahre nach der Zulassung, wurde Iproniazid im Jahr 1961 aufgrund seiner hepatotoxischen Eigenschaften wieder vom Markt genommen (Spohrer 1996). Iproniazid gehört zur Substanzklasse der **Monoaminoxidase-Hemmer** (MAO-Hemmer). MAO-Hemmer können weiter nach Selektivität und Reversibilität eingeteilt werden. Im ZNS der meisten Säugetiere existieren zwei Varianten der MAO, nämlich Typ A (MAO-A) und Typ B (MAO-B). MAO-A ist vornehmlich am Abbau des Neurotransmitters 5-HT beteiligt und MAO-B am Abbau von Phenylethylamin und Benzylamin. Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, Tryptamin und Tyramin werden von beiden MAO-Typen abgebaut (Youdim et al. 2006). Selektive MAO-Hemmer blockieren überwiegend einen der beiden Typen und nichtselektive dementsprechend beide MAO-Typen. Selektive MAO-A-Hemmer werden primär in der antidepressiven Therapie und selektive MAO-B-Hemmer bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt. MAO-A-Hemmer blockieren das Enzym MAO-A, dadurch wird die Verweilzeit der genannten Neurotransmitter im synaptischen Spalt von Neuronen im ZNS erhöht. Irreversible MAO-Hemmer binden MAO-Enzyme dauerhaft, wohingegen eine reversible Bindung schwach ist und das Enzym bei Abbau des Medikaments wieder freigegeben wird. Dementsprechend ist die Zeit der MAO-Inaktivierung unterschiedlich lang. Die ersten MAO-Hemmer waren vom nichtselektiven

irreversiblen Typ und wiesen aufgrund ihrer Wirkung auf mehrere Botenstoffe zahlreiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), wie z. B. Unruhe, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit, auf. Kardiovaskuläre Symptome treten primär durch den verminderten Tyramin-Abbau auf. Tyramin wirkt indirekt sympathomimetisch und erhöht u. a. den Blutdruck. Alimentär aufgenommene Tyramin-reiche Lebensmittel, wie beispielsweise Käse, begünstigen diesen Prozess und können eine lebensbedrohliche hypertone Krise hervorrufen (Youdim et al. 2006). Bei irreversiblen nichtselektiven MAO-Hemmern sollte daher eine spezielle Tyramin-arme Diät eingehalten werden. Diese wurden allerdings weitestgehend durch MAO-Hemmer mit deutlich geringeren UAW und einer größeren therapeutischen Breite ersetzt. Dazu gehören reversible und selektive MAO-A-Hemmer, wie z. B. Moclobemid, die heutzutage v. a. bei schweren Depressionen und Therapieresistenz eingesetzt werden. Insgesamt wurden im Jahr 2017 in Deutschland fünf Millionen Tagesdosen MAO-Inhibitoren verordnet (Schwabe 2018).

Die zweite Substanzklasse bilden die **nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer**. Dazu gehören tri- und tetrazyklische Antidepressiva (*Tri- and tetracyclic antidepressiva* – TCA). Der erste Vertreter dieser Gruppe, das Imipramin, wurde zeitgleich mit dem Iproniazid entwickelt. TCA wurden nach ihrer chemischen Struktur, dem drei- bzw. viergliedrigen Ringsystem, benannt. Sie hemmen die Wiederaufnahme von Neurotransmittern aus dem synaptischen Spalt zentralnervöser Neurone in die Präsynapse. Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer wirken dabei auf mehrere Monoamin-Systeme. Vor allem die Konzentrationen der Neurotransmitter Noradrenalin, Dopamin und 5-HT werden im synaptischen Spalt temporär erhöht. Außerdem interagieren TCA u. a. mit cholinergen und histaminergen Rezeptoren sowie alpha-Adrenozeptoren im ZNS und in der Peripherie. Zahlreiche UAW, wie z. B. Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Obstipation, Sehstörungen, Störungen der Sexualfunktion, des Gastrointestinaltraktes und des Herz-Kreislauf-Systems, treten hauptsächlich aufgrund der anticholinergen Wirkung auf. Weitere Wirkstoffe sind z. B. Amitriptylin, Doxepin, Omipramol und Mirtazapin. Grundsätzlich sind bei den vorhandenen Wirkstoffen UAW und Wirkungsstärke an verschiedenen Neurotransmitter-Systemen unterschiedlich stark ausgeprägt. Neuere TCA wie z. B. Mirtazapin binden vornehmlich an spezifischen 5-HT- und Noradrenalin-Rezeptoren und verursachen weniger anticholinerge UAW. Im Jahr 2017 wurden insgesamt etwa 430 Millionen Tagesdosen TCA verordnet (Schwabe 2018).

Mit der Entstehung der Monoamin-Hypothese der Depression wurden weitere antidepressive Pharmaka entwickelt, welche selektiv auf bestimmte Neurotransmittersysteme wirken. **Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer** (*Selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) bilden die dritte Substanzklasse der Antidepressiva. Sie erhöhen die 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt zentralnervöser Neurone, indem sie den 5-HT-

Transporter blockieren und so den Rücktransport von 5-HT in die Präsynapse hemmen. SSRI bilden mit über 652 Millionen Tagesdosen die am häufigsten verschriebenen Antidepressiva in Deutschland. Im Vergleich zum Vorjahr gab es einen Verordnungsanstieg von 3,3 %. Die Wirkstoffe Citalopram und Sertralin werden mit 426 Millionen Tagesdosen am häufigsten angewendet (Schwabe 2018).

Des Weiteren gibt es Substanzen, welche selektiv die 5-HT- und Noradrenalin-Wiederaufnahme in der Präsynapse zentraler Neuronen hemmen. Dazu gehören die Wirkstoffe Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipran, welche im Jahr 2017, mit insgesamt 275 Millionen Tagesdosen, um 7,2 % mehr verschrieben wurden als im Vorjahr (Schwabe 2018). Bupropion gehört zu den selektiven Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmern. Sein Verordnungsvolumen lag im Jahr 2017 deutschlandweit bei 33,7 Millionen Tagesdosen (Schwabe 2018). Die Verordnung selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer spielt aufgrund fehlender zugelassener Präparate bzw. einer fehlenden Kostenübernahme seitens der gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland derzeit eine untergeordnete Rolle.

Allgemein treten bei den genannten Antidepressiva **UAW**, wie Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, kognitive Störungen, Sehstörungen, Störungen der Verdauung und der Sexualfunktion sowie des Herz-Kreislauf-Systems, relativ häufig auf (Khawam et al. 2006). Neben dem stimmungsaufhellenden Effekt haben Antidepressiva oft einen antriebssteigernden Effekt. Der antriebssteigernde Effekt setzt bei der Therapie allerdings meist vor dem stimmungsaufhellenden Effekt ein, weshalb die Suizidgefahr bei Therapiebeginn besonders hoch ist (Jick et al. 2004). Weiterhin kann bei Überdosierung oder Kombination mehrerer Substanzen, die auf das 5-HT-System wirken, das Serotonin-Syndrom entstehen, welches sich in drei Symptomkomplexe einteilen lässt: Neuromuskuläre (z. B. Tremor, Krämpfe, veränderte Reflexe), zentralnervöse (z. B. Unruhe, Halluzinationen, Bewusstseinsstörungen) sowie autonom vegetative Symptome (z. B., schnelle Atmung, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Puls- und Blutdruckanstieg) können auftreten und sogar lebensbedrohlich werden (Simon and Keenaghan 2018).

Neben den drei genannten Substanzklassen gibt es weitere Antidepressiva, welche zu der Gruppe der **atypischen Antidepressiva** zusammengefasst werden. In dieser Gruppe sind die Wirkmechanismen sehr unterschiedlich und teilweise noch nicht vollständig aufgeklärt. Ein relativ neuer Vertreter dieser Gruppe ist das **Tianeptin**, welches strukturell bedingt in die Gruppe der TCA eingeordnet werden könnte, sich allerdings nach pharmakologischen Eigenschaften deutlich von den TCA unterscheidet. Tianeptin wirkt u. a. als Serotonin-Wiederaufnahme-Verstärker. Im Gegensatz zu SSRI, welche die 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt erhöhen, senkt Tianeptin ebendiese. Dieser Wirkmechanismus scheint zunächst im Gegensatz zu stehen mit der Monoamin-Hypothese, welche bei der Entstehung von Depressionen von einer verminderten 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt

zentralnervöser Neurone ausgeht. Tianeptin beeinflusst allerdings nicht nur das serotonerge System, sondern zeigt auch dopaminerge und glutamaterge Wirkungen (Invernizzi et al. 1992, McEwen et al. 2010). Der antidepressive Effekt dieser Substanz wird über Neurotransmittervermittelte Veränderungen der hippocampalen Neuroplastizität vermutet, ist allerdings bisher nicht vollständig aufgeklärt (McEwen et al. 2002, Kasper and McEwen 2008). Das UAW-Profil entspricht weitestgehend dem der TCA mit weniger anticholinergen, kardiovaskulären und sexuellen UAW (Wagstaff et al. 2001). Das Verordnungsvolumen von Tianeptin lag im Jahr 2017 bei 3,5 Millionen Tagesdosen und hat im Vorjahresvergleich um 15 % zugenommen.

Ein weiteres neuartiges atypisches Antidepressivum ist **Agomelatin**. Es handelt sich hierbei um einen Melatonin-Rezeptor-Agonisten und einen 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonisten (Guaiana et al. 2013, Smeraldi and Delmonte 2013). Es hat also, ähnlich wie das körpereigene Melatonin, eine schlaffördernde Wirkung. Außerdem bewirkt der Antagonismus an den 5-HT-Rezeptoren eine verminderte 5-HT-Konzentration im Gebiet des Nucleus suprachiasmaticus, welcher für die Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus eine bedeutende Rolle spielt. Bei depressiven Patienten liegt häufig eine Störung der zirkadianen Rhythmik vor (s. Kap. 2.1.1). Weiterhin werden durch den 5-HT-Rezeptor-Antagonismus das Dopamin- und Noradrenalin-System im ZNS aktiviert (Millan et al. 2003, Howland 2007). Klinische Studien zu Agomelatin ergaben u. a. eine verbesserte Schlafqualität, eine verkürzte Einschlafzeit, einen positiven Einfluss auf die zirkadiane Rhythmik sowie stimmungsaufhellende Effekte (Lemoine et al. 2007, Quera-Salva et al. 2011). In einem direkten Vergleich der Wirksamkeit von Agomelatin gegenüber herkömmlichen Antidepressiva konnten jedoch keine wesentlich besseren Erfolge in der antidepressiven Therapie festgestellt werden (Guaiana et al. 2013). Im Jahr 2017 wurden in Deutschland 27,6 Millionen Tagesdosen Agomelatin verordnet (Schwabe 2018).

Seit einigen Jahren wird auch **Ketamin** zur Behandlung therapieresistenter Depressionen eingesetzt. Bislang besteht keine Zulassung des Medikaments zur Behandlung von Depressionen, doch zahlreiche Studien bestätigen die antidepressiven Eigenschaften des Glutamat-Rezeptor-Antagonisten (Berman et al. 2000, Zarate et al. 2006, Murrough et al. 2013b). Die Therapie besteht, im Gegensatz zur chronischen oralen Gabe anderer Antidepressiva, aus einer mehrmaligen intravenösen Gabe im Abstand von mehreren Tagen. Diskutiert werden mehrere Wirkmechanismen des Ketamins. Eine aktuelle Studie geht von einer primären Wirkung des NMDA-Rezeptorantagonisten in der lateralen Zirbeldrüse aus (Yang et al. 2018). Hier befindet sich das „Anti-Belohnungszentrum“, welches umliegende Belohnungszentren hemmt. Mäuse und Ratten, die eine erhöhte Anzahl plötzlicher Entladungen schnellfeuernder Neurone, sogenannte „bursts“, in diesem Bereich aufwiesen, zeigten depressionsassoziierte Verhaltensweisen. Die Autoren der Studie gehen davon aus, dass Ketamin die Anzahl der „bursts“ und somit auch die hemmenden Signale an umliegende

Belohnungszentren reduziert, was zu einer Stimmungsaufhellung führen könnte (Yang et al. 2018). Besonders hervorzuheben ist das rasche Ansprechen auf die Therapie. Die maximale Wirksamkeit und auch stimmungsaufhellende Effekte werden innerhalb von 24 Stunden erreicht (Berman et al. 2000, Machado-Vieira et al. 2009). Somit eignet sich Ketamin besonders bei Suizidgefährdung als Begleittherapie in der Akutphase der Depression (Price et al. 2014). Auch bei Therapie-resistenten Patienten konnten mit Ketamin gute Therapieerfolge erzielt werden (Zarate et al. 2006, Murrough et al. 2013b). Die Responder-Rate liegt einer Studie von Murrough (2013a) zufolge bei 64 %. Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik hält allerdings oft nur wenige Wochen an und die Rezidivrate ist hoch (aan het Rot et al. 2010).

Ein viel eingesetztes pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen ist das **Johanniskraut** (Ng et al. 2017). Hierbei handelt es sich um ein frei verkäufliches Phytopharmakon, welches oft zur Selbstmedikation ohne ärztliche Aufsicht verwendet wird. Es existieren verschiedene Theorien über den Wirkmechanismus von Johanniskraut. Auch hier wird eine Wirkung über die Erhöhung von Neurotransmitter-Konzentrationen wie 5-HT, Noradrenalin, GABA und Dopamin im ZNS angenommen (Chatterjee et al. 1998, Greeson et al. 2001). Zu den UAW gehören z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Unruhe und gastrointestinale Störungen (Woelk et al. 1994, Greeson et al. 2001). Selten treten photosensibilisierende Reaktionen auf.

Ein allgemeines Problem in der antidepressiven Pharmakotherapie ist der **mangelnde Behandlungserfolg**. Bei einer Vielzahl von Patienten, die mit einer antidepressiven Substanz behandelt werden, ist der therapeutische Erfolg unzureichend. Ein Patient, der auf die antidepressive Therapie nicht anspricht, wird als Non-Responder bezeichnet. In verschiedenen Studien wurden Non-Responder-Raten von 10-50 % ermittelt (Corey-Lisle et al. 2004, Mauskopf et al. 2009). Dabei sind deutliche Geschlechtsdifferenzen im Behandlungserfolg erkennbar: Mehrere Studien konnten belegen, dass der Therapieerfolg mit serotonergen Antidepressiva bei Frauen deutlich höher ist als bei Männern (Khan et al. 2005, Sramek et al. 2016).

Weiterhin erfolgt eine Verbesserung der klinischen Symptomatik nicht unmittelbar nach Einnahme der Antidepressiva, sondern zeitverzögert. Obwohl die Monoamin-Konzentration im synaptischen Spalt bereits kurz nach der Medikamenteneinnahme erhöht ist, tritt ein Therapieerfolg erst nach einigen Wochen ein. Die meisten Antidepressiva haben eine **Wirklatenz** von 2-4 Wochen (Gelenberg and Chesen 2000, Frazer and Benmansour 2002). Es ist naheliegend, dass komplexere Wirkmechanismen vorliegen als die Erhöhung der Monoamin-Konzentrationen. Laut neueren Erkenntnissen könnte die Latenzzeit mit der Entstehung von Nervenzellen im Hippocampus zusammenhängen (Santarelli et al. 2003) (s. Kap. 2.3.5).

Je nach Schweregrad, Symptomkomplex und Art der depressiven Störung wird die Pharmakotherapie **individuell** angepasst. In schweren Fällen und bei Therapieresistenz kann eine Kombinationstherapie aus mehreren antidepressiven Substanzen indiziert sein (DGPPN 2017). Eine Wirkungsverstärkung (Augmentation) kann beispielsweise auch durch eine Kombination von einem Antidepressivum mit schlaffördernden Mitteln, Neuroleptika oder aktivitätssteigernden Substanzen erreicht werden.

Der zeitliche Verlauf der Erkrankung stellt ein weiteres Kriterium für die Wahl eines geeigneten Medikamentes dar. Hier wird zwischen Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Phasenprophylaxe unterschieden. Akuttherapie bezeichnet die sofortigen Behandlungsmaßnahmen zur Remission einer depressiven Erkrankung. Nach erfolgreicher Akuttherapie schließt sich eine Erhaltungstherapie oder Rezidivprophylaxe an, welche in der Regel 4 Monate bis 2 Jahre weitergeführt wird (DGPPN 2017). Phasenprophylaxe bezeichnet eine spezielle Behandlungsform der bipolaren affektiven Störungen, die durch das Auftreten manischer und depressiver Phasen gekennzeichnet ist (s. Kap. 2.1.1.). Hierbei steht eine Stimmungsstabilisierung im Vordergrund der Therapie. Lithiumsalze werden beispielsweise erfolgreich als Phasenprophylaxe bei affektiven Störungen sowie in der Augmentationstherapie eingesetzt (DGPPN 2017).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass zahlreiche Wirkstoffe zur pharmakologischen Therapie einer Depression vorhanden sind. Die Gruppe der SSRI gehört zu den meistverwendeten Antidepressiva und stellt somit eine wichtige Säule in der antidepressiven Pharmakotherapie dar.

Trotz der wissenschaftlich gesicherten, klinischen Wirksamkeit sind die genauen Wirkmechanismen vieler antidepressiver Substanzen auf zellulärer Ebene nicht abschließend geklärt. Außerdem besteht bei den aktuellen Pharmakotherapie-Möglichkeiten, wie bereits erwähnt, die Problematik einer hohen Non-Responder-Rate, der bedeutenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der verzögerten Wirklatenz. Die Entwicklung selektiver Antidepressiva mit geringeren UAW und höherer Wirksamkeitsrate ist erstrebenswert. Dazu sind Erkenntnisgewinne über die beteiligten Neurotransmittersysteme auf Rezeptorebene unerlässlich.

2.1.4.2 Alternative Therapien

Zu den oben genannten pharmakotherapeutischen Optionen gibt es weitere zusätzliche oder alternative Maßnahmen in der antidepressiven Therapie. Die bedeutendste Maßnahme ist die **Psychotherapie**. Hier wird hauptsächlich zwischen kognitiver Verhaltenstherapie und psychoanalytisch begründeten Verfahren unterschieden. Eine Kombination aus kognitiver

Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie bildet eine der erfolgreichsten Behandlungsmethoden bei Depressionen.

Eine andere Möglichkeit zur akuten Behandlung ist die **Wachtherapie**. Dabei erfolgt der Schlafentzug während der zweiten Nachthälfte oder der gesamten Schlafperiode. Infolgedessen kommt es bei circa 50-80 % der Patienten zu einer kurzfristigen Stimmungsaufhellung (Wu and Bunney 1990, Dallaspezia and Benedetti 2011). Die positiven Effekte halten allerdings nur wenige Tage an. Wie genau Schlafentzug zur Verbesserung der klinischen Symptomatik beiträgt, konnte bisher nicht vollständig aufgeklärt werden. Es werden eine Beeinflussung der zirkadianen Rhythmik und eine Interaktion mit verschiedenen Neurotransmittersystemen (Dopamin, Noradrenalin, 5-HT) vermutet (Dallaspezia and Benedetti 2011).

Bei der **Phototherapie** wird der Patient täglich hellem Kunstlicht ausgesetzt. Eine vorübergehende Verbesserung der Symptome setzt nach wenigen Tagen bis Wochen ein. Die Lichttherapie eignet sich somit besonders für die Behandlung einer saisonal-bedingten Depression und als ergänzende Maßnahme einer nicht saisonal-bedingten Depression (Dallaspezia and Benedetti 2011).

Bei der **Elektrokonvulsionstherapie** wird mittels elektrischer Impulse unter Vollnarkose und Muskelrelaxation ein cerebraler Krampfanfall ausgelöst. Im Abstand von wenigen Tagen finden mehrere Wiederholungen statt, um einen Therapieerfolg zu erzielen. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt, allerdings werden positive Effekte auf die hippocampale Neurogenese und Neuroplastizität sowie auf die Neurotransmitteraktivierung beschrieben (Madsen et al. 2000, Singh and Kar 2017). Eine ähnliche aber nicht-invasive Behandlungsmöglichkeit ist die repetitive transkranielle Magnetstimulation. Hierbei erfolgt die Tiefenhirnstimulation durch elektromagnetische Induktion. Diese Verfahren werden mit guten Erfolgen v. a. bei schweren Depressionen und therapieresistenten Patienten eingesetzt (Group 2003, DGPPN 2017). UAW betreffen v. a. Gedächtnisstörungen, welche bis zu wenigen Tagen nach der Therapie auftreten können (Semkovska and McLoughlin 2010).

Eine weitere zusätzliche Behandlungsmöglichkeit der Depression ist die **Bewegungstherapie**. In zahlreichen klinischen Studien konnte durch regelmäßiges körperliches Training ein positiver Effekt auf das Befinden depressiver Patienten nachgewiesen werden (Blumenthal et al. 1999, Dimeo et al. 2001, Nabkasorn et al. 2006, Krogh et al. 2011, Cooney et al. 2013, Kerling et al. 2015). In einigen Studien hielt der stimmungsaufhellende Effekt sogar noch 6-21 Monate nach Abschluss des Trainingsprogramms an (Babyak et al. 2000, Singh et al. 2001). Als Wirkmechanismen werden u. a. Interaktionen mit dem 5-HT-System und eine positive Wirkung auf die Neuroplastizität diskutiert (s. Kap. 2.2.3). Dabei konnte bereits wiederholt im Tiermodell eine vermehrte Anzahl neugebildeter Neurone im Hippocampus nach körperlicher Aktivität der Tiere beobachtet

werden (van Praag et al. 1999b, Kronenberg et al. 2006, Chae et al. 2012). Die exakten, zellulären Wirkmechanismen sind allerdings noch unbekannt und weitere Untersuchungen notwendig.

So wie die Entstehungsmechanismen einer Depression multifaktoriell und individuell sehr verschieden sind, sind auch die therapeutischen Optionen sehr variabel und sollten individuell auf jeden Patienten abgestimmt werden. Neben der klassischen Pharmakotherapie gibt es weitere Behandlungsmöglichkeiten, wie z. B. die Bewegungstherapie, deren Wirksamkeit zwar bewiesen, aber die genauen Mechanismen nicht vollständig aufgeklärt sind. Für eine Optimierung der Therapiemöglichkeiten ist auch hier eine Aufklärung der Wirkungsmechanismen unerlässlich.

2.2 Serotonerges System

Wie bereits in den Kapiteln 2.1.3 und 2.1.4.1 erwähnt, wird dem 5-HT-System eine zentrale Rolle in der Ätiopathologie und der Therapie der Depression zugeschrieben. Trotz intensiver Forschungsarbeit auf diesem Gebiet konnten aufgrund der Komplexität des serotonergen Systems viele Fragestellungen bis heute nicht eindeutig beantwortet werden. Im Folgenden wird ein Überblick über das serotonerge System und die bisherigen Literaturergebnisse zur Bedeutung des 5-HT_{1A}R in der Ätiopathogenese der Depression gegeben.

2.2.1 Überblick

Serotonin reguliert zahlreiche Körperprozesse. Es kommt sowohl im peripheren Nervensystem als auch im ZNS als Neurotransmitter und im Körpergewebe als Gewebshormon vor. Im ZNS gehört 5-HT zu den **zentralen Neurotransmittern mit vielfältigen Funktionen auf den gesamten Organismus** wie z. B. das emotionale Erleben, das Gedächtnis, den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Thermoregulation, den Appetit, den Brechreiz, die Schmerz Wahrnehmung und das Sexual- sowie Aggressionsverhalten (Berger et al. 2009). Veränderungen im Serotoninhaushalt werden neben Depressionen mit Erkrankungen wie Angststörungen, Autismus, Parkinson'sche Krankheit oder Schizophrenie in Verbindung gebracht (Charnay and Leger 2010). Im Organismus nimmt 5-HT außerdem eine zentrale Rolle bei der Blutgerinnung, der Vasokonstriktion und der Regulierung des Herz-Kreislauf-Systems und der HPA-Achse ein. Etwa 90 % des Serotonins befindet sich im Gastrointestinaltrakt. Dort ist es nicht nur als Neurotransmitter aktiv, sondern wird auch lokal von enterochromaffinen Zellen sezerniert und beeinflusst als Gewebshormon v. a. die Darmmotilität (Berger et al. 2009).

5-HT gehört zu den biogenen Aminen, das heißt, es wird durch enzymatische Decarboxylierung einer Aminosäure im Körper synthetisiert. 5-HT ist hydrophil und kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Das im ZNS aktive 5-HT wird v. a. in den Raphekernen im

paramedianen Hirnstamm aus der Aminosäure L-Tryptophan gebildet. Die Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2) wandelt das L-Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan um, welches anschließend zu 5-HT decarboxyliert wird (s. Abb. 4). 5-HT wird in axonalen Vesikeln der Präsynapse gespeichert. Nach Eintreffen eines Aktionspotentials wird das Axon depolarisiert und 5-HT aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt entlassen. Dort bindet es an postsynaptische Heterorezeptoren. Anschließend wird das 5-HT von einem speziellen Serotonin-Transporter (SERT) aus dem synaptischen Spalt zurück in die Präsynapse befördert. Dort wird es entweder in präsynaptischen Vesikeln gespeichert oder abgebaut. Der Abbau erfolgt vorrangig über die Enzyme Monoaminoxidase Typ A und Typ B und eine Aldehyd-Dehydrogenase. Das Endprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) wird über die Niere ausgeschieden und ist im Harn ein Indikator für den 5-HT-Abbau (Gray and Roth 2007, Kriegebaum et al. 2010).

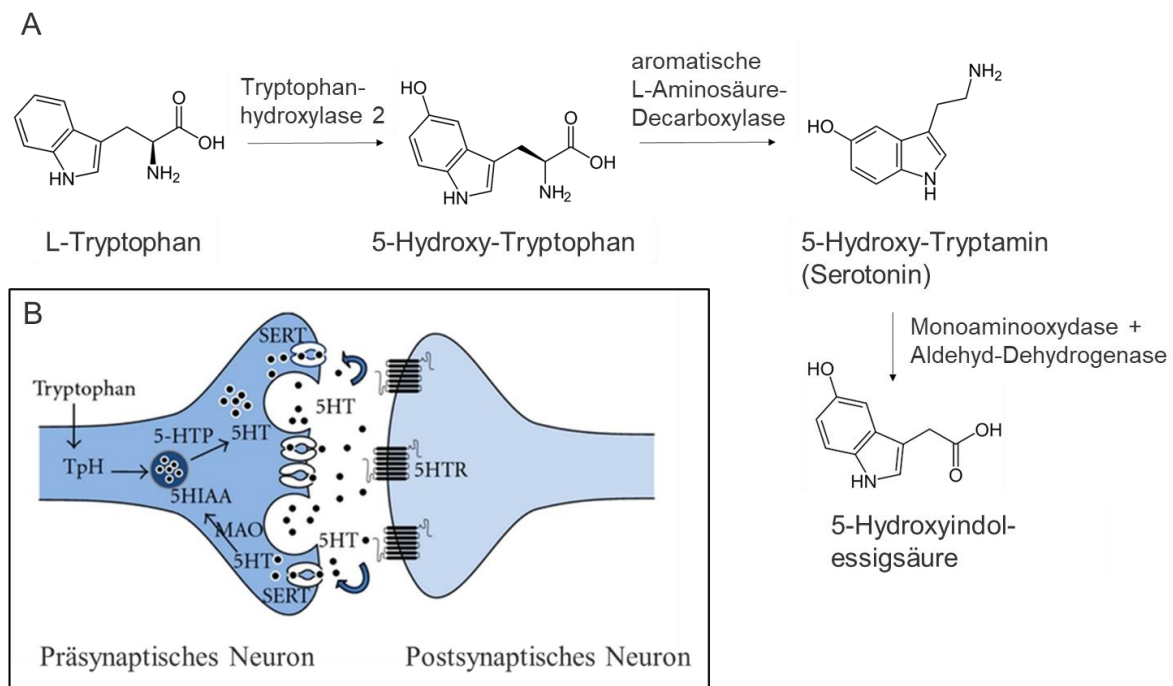


Abbildung 4: Übersicht über den Serotoninstoffwechsel am Neuron. A: Zentrale Schritte der 5-HT-Synthese; **B:** Übersicht über serotonerge Wege an der Synapse (modifiziert nach Buller et al. (2012)). 5-HT wird am präsynaptischen Neuron aus Tryptophan synthetisiert und in Vesikeln gespeichert. Nach Rezeptoraktivierung wird 5-HT in den synaptischen Spalt entlassen und bindet am postsynaptischen Rezeptor. Der 5-HT-Transporter befördert das 5-HT zurück in die Präsynapse. TpH = Tryptophanhydroxylase, 5-HIAA = 5-Hydroxyindol-essigsäure, 5-HT = Serotonin, 5-HTP = 5-Hydroxytryptophan, 5-HTR = 5-HT-Rezeptor, MAO = Monoaminoxidase, SERT = 5-HT-Transporter

Serotonerge Neurone kommen im ZNS hauptsächlich im Hirnstamm, genauer gesagt in der rostralen und kaudalen Raphe-Kerngruppe, vor. Einen Teil der rostralen Raphe-Kerngruppe bilden der dorsale und der mediane Raphe-Kern – sie stellen die Hauptlokalisationen serotonerger Neurone im ZNS dar. Die Projektionsgebiete des dorsalen und medianen Raphe-

Kerns sind sehr weitläufig und reichen u. a. bis hin zum Thalamus, Cortex, Cerebellum, Striatum und in limbische Areale, wie dem Hippocampus und der Amygdala (Charnay and Leger 2010). So erreichen die Axone der serotonergen Neurone nahezu alle Areale des ZNS.

2.2.2 Serotonin-Rezeptoren

Die vielfältigen serotonergen Effekte werden durch verschiedene 5-HT-Rezeptoren (5-HTR) vermittelt. Serotonerge Rezeptoren können anhand von strukturellen Merkmalen, Ligandenbindung und Transduktionsmechanismen in **14 Rezeptor-Subtypen** eingeteilt werden, welche in sieben Rezeptor-Familien zusammengefasst werden (Barnes and Sharp 1999). Eine Übersicht über die 5-HTR-Subtypen ist in Abbildung 5 dargestellt. Eine strikte Zuordnung einzelner Rezeptor-Subtypen zu bestimmten 5-HT-vermittelten Verhaltensweisen ist dabei jedoch nicht möglich. 5-HTR kommen im ZNS auf verschiedenen Zelltypen wie Neuronen, Gliazellen und Endothelzellen vor, wobei häufig mehrere Subtypen auf einer Zelle exprimiert werden. Außerhalb des ZNS existieren, wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, auch im peripheren Nervensystem, besonders im Gastrointestinaltrakt und im Herz-Kreislaufsystem, zahlreiche Subtypen der 5-HTR.

Es handelt sich bei allen 5-HTR, außer dem 5-HT₃R, um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Der 5-HT₃R ist ein Liganden-gesteuerter Ionenkanal mit exzitatorischer Wirkung. Die Rezeptor-Subtypen 5-HT₄R, 5-HT₆R und 5-HT₇R sind an stimulierende G-Proteine gekoppelt und aktivieren die nachgeschalteten *second messenger*-Systeme. Die Subtypen 5-HT₁R und 5-HT₅R haben durch Kopplung an inhibierende G-Proteine eine hemmende Funktion. 5-HT₂R sind an G_q-Proteine gekoppelt und depolarisieren die Postsynapse über den Phospholipase C-Signalweg (Barnes and Sharp 1999, Hoyer et al. 2002).

Die 5-HT₁-Rezeptorfamilie bildet mit 5 Subtypen (A, B, D, E, F) die größte Gruppe. Der 5-HT_{1A}R wird aufgrund seiner bedeutenden Rolle in der Pathophysiologie der Depression sowie der adulten Neurogenese im Folgenden näher betrachtet.

5-HTR-Familien	Subtypen	Mechanismus
5-HT1 ^{*2}	5-HT _{1A} 5-HT _{1B} 5-HT _{1D} 5-HT _{1E} 5-HT _{1F}	↓ cAMP
5-HT2 ^{*1}	5-HT _{2A} 5-HT _{2B} 5-HT _{2c}	↑ IP ₃ und DAG
5-HT3 ^{#1}		Depolarisierung
5-HT4 ^{*1}		↑ cAMP
5-HT5 ^{*2}	5-HT _{5A} 5-HT _{5B}	↓ cAMP
5-HT6 ^{*1}		↑ cAMP
5-HT7 ^{*1}		↑ cAMP

*G-Protein-gekoppelter Rezeptor

ligandengesteuerter Ionenkanal

¹exzitatorisch

²inhibitorisch

cAMP= zyklisches Adenosinmonophosphat

IP₃= Inositoltriphosphat

DAG= Diacylglycerine

Abbildung 5: Übersicht über die 5-HT-Rezeptorfamilien.

2.2.2.1 Serotonin_{1A}-Rezeptor

Der Serotonin_{1A}-Rezeptor (5-HT_{1A}R) ist an ein inhibitorisches G-Protein (G_i) gekoppelt und besteht aus sieben Transmembrandomänen mit extrazellulär liegendem Amino-Terminus und intrazellulär liegendem Carboxy-Terminus. Durch die Bindung von 5-HT wird das hemmende G_i-Protein aktiviert. Die Untereinheit C wird in die inaktive Form überführt. Daraus resultierend werden primär die intrazelluläre cyclische Adenosinmonophosphat (cAMP)-Konzentration und die Aktivität der Proteinkinase A vermindert (Cooper and Londos 1982). Der nachfolgende Kaliumausstrom führt zu einer Hyperpolarisation der Zelle. Grundsätzlich wird bei einer 5-HT_{1A}R-Aktivierung die Signalübertragung der Zelle reduziert (Sprouse and Aghajanian 1988). Die Gabe nicht-selektiver 5-HT_{1A}R-Agonisten, wie z. B. 5-HT, vermindert allgemein die Neurotransmitter-Freisetzung, wohingegen die Gabe von Antagonisten die Neurotransmitter-Freisetzung erhöht (Gothert 1982). Die inhibitorischen Effekte haben je nach Lokalisation des 5-HT_{1A}R (präsynaptisch/ postsynaptisch) andere Auswirkungen auf die nachgeschalteten Neurone.

Präsynaptisch ist der 5-HT_{1A}R als Autorezeptor auf Dendriten und Zellsomata serotonerger Neurone der dorsalen und medianen Raphe-Kerne gelegen (Sotelo et al. 1990). Eine Aktivierung präsynaptischer 5-HT_{1A}R bewirkt eine verminderte 5-HT-Freisetzung in den entsprechenden Projektionsgebieten (Blier and de Montigny 1987). Es handelt sich hierbei also um einen negativen Feedback-Mechanismus. Dementsprechend korreliert in Tiermodellen mit veränderter 5-HT_{1A}-Autorezeptor-Expression eine verminderte Anzahl an

5-HT_{1A}-Autorezeptoren mit einer vermehrten 5-HT-Freisetzung und eine Überexpression des Autorezeptors mit einer reduzierten 5-HT-Neurotransmission (Bortolozzi et al. 2004, Richardson-Jones et al. 2010). **Postsynaptisch** wird der 5-HT_{1A}R als Heterorezeptor auf nicht-serotonergen Neuronen und Gliazellen in Projektionsgebieten wie dem Hippocampus, dem Septum, der Amygdala, dem Hypothalamus und kortikalen Arealen exprimiert (Raymond et al. 1999). Die postsynaptische 5-HT_{1A}R-Aktivierung vermindert die Ausschüttung von Neurotransmittern nachgeschalteter Neurone und Wachstumsfaktoren (Altieri et al. 2013). Allerdings konnten nach postsynaptischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung, vermutlich sekundär bedingt, auch erhöhte Neurotransmitter-Konzentrationen von Acetylcholin und Noradrenalin im Hippocampus und Kortex nachgewiesen werden (Done and Sharp 1994, Consolo et al. 1996, Fink and Gothert 2007).

Untersuchungen an Nagern haben gezeigt, dass präsynaptische Autorezeptoren und postsynaptische Heterorezeptoren sogar an unterschiedliche α -Untereinheiten des G_i-Proteins gekoppelt sind, welche verschiedene intrazelluläre *second messenger*-Systeme, wie die Phospholipase C oder die Proteinkinase C, aktivieren bzw. Kalium- und Kalziumkanäle modulieren. 5-HT_{1A}-Autorezeptoren der Raphe interagieren ausschließlich mit einer G_{αi3}-Untereinheit und postsynaptisch lokalisierte 5-HT_{1A}-Heterorezeptoren des Hippocampus und cerebralen Kortex mit G_{α0}- und G_{αi3}-Untereinheiten und im Hypothalamus zusätzlich auch mit G_{αi1}- und G_{αz}-Untereinheiten (Mannoury la Cour et al. 2006, Altieri et al. 2013). Diese Spezifitäten in der Kopplung an verschiedene Untereinheiten der G-Proteine könnten eine Erklärung für unterschiedliche adaptive Regulationsmechanismen prä- und postsynaptischer 5-HT_{1A}R sein. Insgesamt hat die Aktivierung prä- und postsynaptischer 5-HT_{1A}R also unterschiedliche Effekte auf die serotonerge Neurotransmission.

Des Weiteren weist der präsynaptische Rezeptor gegenüber dem postsynaptischen Heterorezeptor eine Rezeptorreserve auf (Meller et al. 1990, Cox et al. 1993). Bei pharmakologischer Aktivierung des 5-HT_{1A}R kann sich die Rezeptorreserve unterschiedlich auf das Verhältnis aktivierter prä- und postsynaptischer 5-HT_{1A}R zugunsten des präsynaptischen Rezeptors auswirken. Dem präsynaptischen Autorezeptor kommt dabei eine regulatorische Funktion zu.

Auch Kolokalisationen und das Zusammenwirken des 5-HT_{1A}R mit anderen 5-HTR-Subtypen, wie dem 5-HT_{2A}R, 5-HT₄R und dem 5-HT₇R, und nicht-serotonergen Rezeptoren, wie dem NMDA-Rezeptor, konnten nachgewiesen werden (Roychowdhury et al. 1994, Eriksson et al. 2007, Wedzony et al. 2008). Dieses komplexe Zusammenspiel erschwert die Zuordnung einzelner Effekte zu bestimmten Rezeptor-Subtypen. Allerdings konnte der 5-HT_{1A}R mithilfe des 5-HT_{1A}R-Agonisten (±)-8-Hydroxy-2-(Dipropylamino)tetralin (8-OH-DPAT), welcher bereits Anfang der 80er Jahren entwickelt wurde, bis heute gut charakterisiert werden (Ahlenius et al. 1981, Popova and Naumenko 2013). Der 5-HT_{1A}R scheint bei der Regulation

zahlreicher Verhaltensweisen und Körperprozesse wie z. B. Stimmung, Gedächtnis, Schlaf, Schmerz, Sucht-, Angst- und Sexualverhalten, Nahrungsaufnahme, Thermoregulation, Blutdruck und Herz-Kreislauf-Funktionen eine bedeutende Rolle zu spielen (Pytliak et al. 2011). Es gibt Hinweise, dass der **5-HT_{1A}R maßgeblich in die Regulation neuroplastischer Vorgänge im Gehirn** involviert ist (s. Kap. 2.3.3). Außerdem wird seine Bedeutung bei der Therapie zahlreicher psychischer Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen, Schizophrenie, Morbus Parkinson und kognitiven Störungen diskutiert (Lacivita et al. 2012). V. a. in der **Pathophysiologie der Depression scheint der 5-HT_{1A}R eine zentrale Rolle einzunehmen** (Savitz et al. 2009, Kaufman et al. 2016). Der aktuelle Kenntnisstand der Zusammenhänge von 5-HT_{1A}R und Depressionen wird in Kapitel 2.2.2.2 ausführlich erläutert. In den in der Literatur vorhandenen Studien wird allerdings häufig nicht zwischen prä- und postsynaptisch vermittelten Effekten unterschieden. Eine Differenzierung der Effekte von postsynaptisch lokalisierten 5-HT_{1A}-Heterorezeptoren und präsynaptischen 5-HT_{1A}-Autorezeptoren des ZNS ist von besonderer Bedeutung, um die exakten pathophysiologischen Mechanismen der Depression aufzudecken und dementsprechend selektive Antidepressiva entwickeln zu können.

2.2.2.2 Serotonin_{1A}-Rezeptor und Depression

Unter den 14 5-HTR-Subtypen, kommt dem 5-HT_{1A}R eine bedeutende Rolle in der Ätiopathologie der Depression zu. In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Veränderungen des 5-HT_{1A}-Rezeptorbindungspotentials bzw. der Rezeptorexpression und dem Auftreten einer depressiven Symptomatik hergestellt werden (Savitz et al. 2009, Albert et al. 2014, Kaufman et al. 2016). Dabei sind die Ergebnisse teils widersprüchlich. Beispielsweise wurden **vermehrte als auch verminderte Rezeptorbindungspotentiale (RBP) des 5-HT_{1A}R bei Patienten mit Depressionen festgestellt**. In mehreren Positronen-Emissions-Tomografie-(PET)-Studien wurde bei depressiven Patienten ein höheres Rezeptorbindungspotenzial (RBP) des 5-HT_{1A}R gemessen als bei Kontrollpersonen und Patienten, die mit Antidepressiva behandelt wurden (Parsey et al. 2006, Miller et al. 2009). Dieses Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass Antidepressiva mit dem 5-HT_{1A}R interagieren können und dieser Rezeptor eine bedeutende Rolle in der antidepressiven pharmakologischen Therapie einnehmen könnte. In einer Pilotstudie von Milak (2018) wurde sogar ein höheres 5-HT_{1A}-RBP der präsynaptischen Autorezeptoren bei Nachkommen depressiver Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, gefunden. In anderen Untersuchungen konnte das Vorhandensein einer bestimmten Genvariante (G-Allel) in der Promotorregion des 5-HT_{1A}R mit einem erhöhten RBP in Verbindung gebracht werden

(Hesselgrave and Parsey 2013). Dies könnten Hinweise auf eine genetisch vererbare Komponente in der Pathophysiologie der Depression darstellen.

Demgegenüber kommen andere Studien zu dem Ergebnis, dass ein vermindertes 5-HT_{1A}-RBP mit dem Auftreten von Depressionen in Verbindung gebracht werden könnte (Drevets et al. 1999, Sargent et al. 2000, Hirvonen et al. 2008). Auch hier wurden PET-Untersuchungen an unbehandelten depressiven Patienten durchgeführt. Die Arbeitsgruppe von Sargent hat dabei nicht nur ein vermindertes 5-HT_{1A}-RBP bei unbehandelten Patienten mit Depressionen, sondern auch bei Patienten nach Gabe von Antidepressiva festgestellt (Sargent et al. 2000). Weitere Untersuchungen des 5-HT_{1A}R im Tiermodell liefern Hinweise auf eine Beteiligung des 5-HT_{1A}R in der Therapie von Depressionen. Santarelli (2003) erforschte die Involvierung des 5-HT_{1A}R bei depressionsassoziierten Verhaltensweisen und der adulten Neurogenese nach Antidepressiva-Gabe bei der Maus. Nach chronischer, nicht aber nach akuter Behandlung mit unterschiedlichen antidepressiven Substanzen, zeigten die Mäuse „antidepressive“ Verhaltensweisen. Zur Überprüfung der Beteiligung des 5-HT_{1A}R an der Vermittlung dieser Effekte wurde den Mäusen statt eines Antidepressivums chronisch der 5-HT_{1A}R-Agonist 8-OH-DPAT verabreicht. Nach dieser Behandlung zeigten die Mäuse ebenfalls „antidepressives“ Verhalten. Mäuse mit einem KO des 5-HT_{1A}R hingegen zeigten nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe keine Veränderung im depressionsassoziierten Verhalten, was ein **Hinweis auf einen 5-HT_{1A}R-vermittelten „antidepressiven“ Effekt** ist.

Allerdings ist bisher nicht eindeutig geklärt, welche Effekte auf die Aktivierung des präsynaptischen bzw. des postsynaptischen 5-HT_{1A}R zurückzuführen sind. In der Literatur sind diesbezüglich unterschiedliche Angaben zu finden. In einer Studie von Meltzer et al. (2004) wiesen depressive Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen ein vermindertes 5-HT_{1A}-RBP im dorsalen Raphekern, also einem präsynaptisch lokalisierten Expressionsgebiet, auf, was für eine verminderte präsynaptische 5-HT_{1A}R-Aktivität im Zusammenhang mit Depressionen spricht. In einer post-mortem Studie konnte bei depressiven Patienten hingegen eine vermehrte Expression von 5-HT_{1A}-Autorezeptoren verglichen mit Kontrollpersonen nachgewiesen werden, was wiederum ein Indiz für eine vermehrte Aktivität präsynaptischer 5-HT_{1A}R bei Depressionen sein kann (Stockmeier et al. 1998). Wiederum eine andere Studie hat erhöhte 5-HT_{1A}-RBP sowohl in prä- als auch postsynaptisch lokalisierten Gebieten gemessen (Miller et al. 2009). Die Ergebnisse aus humanen Studien zur Differenzierung prä- und postsynaptischer 5-HT_{1A}R-Veränderungen in der Ätiopathologie der Depression sind also nicht eindeutig.

Die Ergebnisse mehrerer Studien im Tiermodell lassen darauf schließen, dass eine **chronische Behandlung mit SSRI** mit einer **Desensibilisierung und verminderten Expression präsynaptischer Autorezeptoren** einhergehen kann, wohingegen **postsynaptische 5-HT_{1A}-Heterorezeptoren vermehrt aktiviert** werden (Blier and de

Montigny 1994, Haddjeri et al. 1998, Yau et al. 1999, Hensler 2003). Diese Veränderungen der 5-HT_{1A}R könnten eine Erklärung für die Wirklatenz bei der antidepressiven Pharmakotherapie sein. Die Aktivierung des postsynaptischen 5-HT_{1A}-Heterorezeptors scheint eine zentrale Rolle bei der Vermittlung der antidepressiven Effekte von SSRI einzunehmen (Talbot et al. 2010). Die Hemmung des Heterorezeptors resultiert hingegen in depressionsassoziierten Verhaltensweisen (Richardson-Jones et al. 2011). Möglicherweise spielen also Verschiebungen der Rezeptoraktivitäten prä- und postsynaptischer 5-HT_{1A}R in der Ätiopathogenese der Depression eine bedeutende Rolle. Es bestehen allerdings weiterhin erhebliche Wissenslücken in der Rolle prä- und postsynaptisch 5-HT_{1A}R-vermittelter Effekte. Des Weiteren sind bei **depressiven Patienten Geschlechtsdifferenzen im 5-HT_{1A}-RBP und 5-HT-Metabolismus** auffällig. Männliche Personen, die unter Depressionen leiden, haben ein 67 % höheres 5-HT_{1A}-RBP als gesunde Männer (Kaufman et al. 2015). Der größte Unterschied war dabei in den RBP von präsynaptisch lokalisierten 5-HT_{1A}R der Raphe mit 133 % zu finden. Ein so deutlicher Unterschied im RBP war zwischen weiblichen Personen, die an Depressionen erkrankt waren, und weiblichen Kontrollpersonen nicht vorhanden. Insgesamt weisen weibliche Patienten, die an Depressionen erkrankt sind, verglichen mit männlichen Patienten, ein niedrigeres 5-HT_{1A}-RBP auf (Kaufman et al. 2015). Dementsprechend zeigen weibliche Patienten einer Studie von Frey (2010) eine signifikant höhere 5-HT-Synthese im präfrontalen Kortex und limbischen Arealen, als männliche Patienten. Anders sieht es im physiologischen 5-HT-Metabolismus aus: Sakai (2006) konnte in einer Studie bei nicht-erkrankten Frauen eine verminderte 5-HT-Synthese gegenüber nicht-erkrankten Männern feststellen. Aufgrund dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede ist es notwendig, den Faktor Geschlecht bei Untersuchungen zum 5-HT_{1A}R miteinzubeziehen.

2.3 Adulte Neurogenese

2.3.1 Überblick

Neben der Monoamin-Hypothese der Depression entstand in neuerer Zeit die Neuroplastizitäts-Hypothese zur Ätiopathologie der Depression (s. Kap. 2.1.3). Diese Hypothese geht von einer veränderten neuronalen Anpassungsfähigkeit bei depressiven Patienten aus. Bis vor einigen Jahren herrschte die Meinung, dass neue Nervenzellen im ZNS ausschließlich in der Embryonalphase und der frühen postnatalen Phase gebildet werden. In den 60er Jahren gab es, durch eine Veröffentlichung von Joseph Altman (1965), erste Hinweise, dass sich Nervenzellen im Säugergehirn noch im Erwachsenenalter teilen können. Dieser Vorgang der Neuentstehung von Nervenzellen im erwachsenen Gehirn wird als **adulte Neurogenese** (AN) bezeichnet. Altman konnte erstmals Zellteilung im ZNS erwachsener Ratten mithilfe des zuvor verabreichten, radioaktiv markierten Nukleotids [³H]-Thymidin,

nachweisen (Altman and Das 1965). [H^3]-Thymidin wird dabei während der Zellteilung in die Desoxyribonukleinsäure (DNS) eingebaut und kann autoradiographisch dargestellt werden. Erst einige Jahre später konnten mithilfe der Elektronenmikroskopie die radioaktiv markierten Zellen eindeutig der neuronalen Zelllinie zugeordnet und damit die Zellteilung im ZNS eines erwachsenen Organismus endgültig bewiesen werden (Kaplan and Hinds 1977). Diese Studien fanden jedoch zunächst wenig Beachtung und erst mit der Entwicklung einer weiteren Nachweismethode für die Zellteilung Anfang der 80er-Jahre wurde vermehrt auf diesem Gebiet geforscht (Gratzner 1982). Ähnlich der [H^3]-Thymidin-Markierung funktioniert die **Zellmarkierung mit 5-Bromo-2'-deoxyuridin (BrdU)**. Nach einer systemischen Injektion in den lebenden Organismus wird während der mitotischen Zellteilung BrdU anstatt des Nukleotids Thymidin in die DNS eingebaut. Die so markierten proliferierenden Zellen können nach immunhistochemischer Aufarbeitung des Gehirngewebes dargestellt werden. Mithilfe dieser Methode wurden in den letzten Jahren zahlreiche Nachweise der AN in verschiedenen Spezies erbracht. Ein weiterer Meilenstein erfolgte 1998 durch Eriksson und Mitarbeiter: Ihnen gelang der erste Nachweis von AN im menschlichen Gehirn (Eriksson et al. 1998). BrdU hat zytotoxische Eigenschaften und wird daher normalerweise nicht beim Menschen angewendet (Taupin 2007). Durch Zufall erfuhr Eriksson von unheilbar erkrankten Patienten, denen zur Überwachung des Tumorwachstums BrdU verabreicht wurde. Nach deren Tod konnte Eriksson einige Gehirne untersuchen und zum ersten Mal AN beim Menschen immunhistochemisch nachweisen (Kempermann and Gage 1999a). Die BrdU-Zellmarkierung ist die bis heute noch gültige Standardmethode zum Nachweis proliferierender Zellen im ZNS.

Die AN ist ein komplexer, mehrstufiger Vorgang. Grundsätzlich kann die Bildung neuer Nervenzellen im ZNS in drei Schritte unterteilt werden: **Proliferation, Survival und Differenzierung**. Während der Proliferationsphase entstehen neue Nervenzellen aus neuronalen Stammzellen. Zu unterscheiden sind adulte und embryonale Stammzellen. Embryonale Stammzellen haben eine unbegrenzte Teilungsfähigkeit und sind pluripotent, d. h. sie können sich zu jedem Zelltyp eines Organismus differenzieren. Adulte Stammzellen sind hingegen eingeschränkt teilungsfähig und multipotent, d. h. sie können sich nur zum Zelltyp des entsprechenden Organsystems differenzieren (Gage 2000). Die neuronale adulte Stammzelle kann sich zu folgenden Zelltypen differenzieren: Neuron, Astrozyt und Oligodendrozyt (Kempermann et al. 2006). Aus neuronalen Stammzellen entstehen durch mitotische Teilungen Vorläuferzellen (Progenitorzellen), welche zunächst noch teilungsfähig sind. In Laufe der Reifungsphase sterben einige neugebildete Zellen wieder ab, ein anderer Teil entwickelt sich weiter. Der Vorgang des Zellüberlebens wird als „Survival“ bezeichnet. Die anschließende Differenzierung zur ausgereiften Zelle beinhaltet die Migration ins Zielgewebe,

Wachstum von Axonen und Dendriten, Synapsenbildung und schließlich die Integration ins Zielgewebe (van Praag et al. 2002, Kempermann et al. 2004).

Bislang konnte AN im ZNS von Säugetieren maßgeblich in zwei Regionen, der **Subventrikularzone** (SVZ) der lateralen Hirnventrikel und der **Subgranularzone** (SGZ) im Hippocampus, nachgewiesen werden (Goncalves et al. 2016, Lim and Alvarez-Buylla 2016). In diesen neurogenen Nischen schaffen verschiedene Zelltypen wie Astrozyten, Gliazellen, Endothelzellen und Bestandteile der extrazellulären Matrix eine einzigartige Umgebung, welche die neuronale Zellteilung unterstützt und reguliert (Palmer et al. 2000, Song et al. 2002, Shen et al. 2004). Außerhalb der beiden Proliferationszonen konnte auch in anderen Gehirnnarealen, wie z. B. dem Cerebellum, das Vorhandensein adulter Stammzellen bestätigt werden (Klein et al. 2005). Allerdings gelang dort bisher kein Nachweis der AN.

2.3.2 Proliferationszentren

Im Folgenden werden die beiden bekannten Proliferationszentren der AN im ZNS genauer charakterisiert. Die SVZ befindet sich entlang der Seitenwände der lateralen Hirnventrikel (s. Abb. 6). Die neugebildeten Zellen durchlaufen mehrere Entwicklungsstadien. Aus der neuronalen Stammzelle entwickelt sich zunächst eine Glia-ähnliche Vorläuferzelle, die sogenannte B-Zelle (Doetsch et al. 1997). Sie ist multipotent und weist eine geringe Teilungsrate auf. Die B-Zelle differenziert sich zur C-Zelle mit hoher Teilungsrate und schließlich weiter zur A-Zelle (Doetsch et al. 1997). Bei der A-Zelle handelt es sich um einen Neuroblasten, also ein unreifes Neuron. Nach der Proliferation wandern die meisten neu gebildeten Zellen entlang des sogenannten rostralen migratorischen Stromes bis in die Granularzellschicht des Bulbus olfactorius (Lois et al. 1996). Dort differenzieren sie weiter zu Neuronen oder Gliazellen (Lois and Alvarez-Buylla 1993). Allerdings wird nur ein Teil der heranreifenden Zellen in das umliegende Gewebe integriert (Survival) (Petreanu and Alvarez-Buylla 2002).

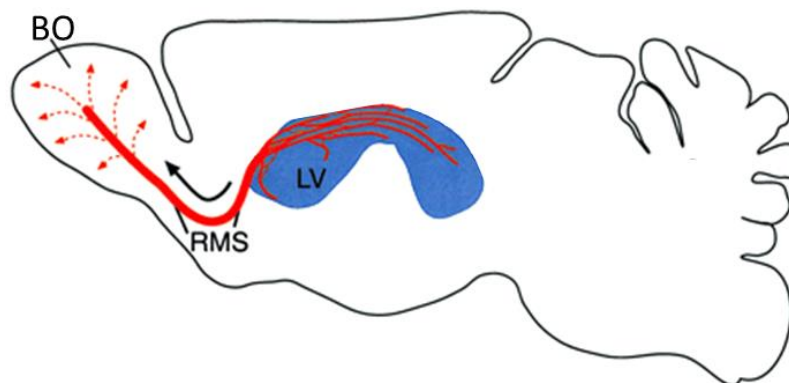


Abbildung 6: Lokalisation der Subventrikularzone (SVZ). Die SVZ (blau) liegt an der lateralen Wand des lateralen Ventrikels und den rostralen migratorischen Strom (RMS) zum Bulbus olfactorius (BO) (modifiziert nach Alvarez-Buylla and Garcia-Verdugo (2002)).

Wie bereits erwähnt, ist die zweite Region, in der erwiesenermaßen AN stattfindet, die SGZ im Hippocampus (HC). Zahlreiche Studien geben Hinweise auf eine zentrale Bedeutung struktureller und funktioneller Veränderungen des HC in der Pathophysiologie depressiver Erkrankungen (Sheline et al. 2002), weshalb im Folgenden detaillierter auf die hippocampale Struktur eingegangen wird. Der HC wurde nach seiner morphologischen Struktur benannt, die einem Seepferdchen gleicht (lat.: Hippocampus). Es gibt einen HC pro Hemisphäre, welcher jeweils im medialen Teil des Temporallappens gelegen ist (Lagali et al. 2010). Entsprechend seiner histologischen Zellmorphologie wird der HC in zwei Bereiche unterteilt, das gebogene Cornu ammonis (CA) und den Gyrus dentatus (GD). Das CA wird weiter unterteilt in die Regionen CA1, CA2 und CA3 mit teilweise morphologisch unterschiedlichen Zellschichten (s. Abb. 7). Die äußere Schicht aller drei Regionen bildet das Stratum oriens mit hemmenden Korbzellen und den Dendriten der Pyramidenzellen, gefolgt vom zellreichen Stratum pyramidale, welches vornehmlich aus den Zellkörpern der glutamatergen Pyramidenzellen besteht. Weiter innen folgen das Stratum radiatum und das Stratum lacunosum-moleculare mit den Dendriten der Pyramidenzellen. In der CA3-Zellschicht existiert außerdem das Stratum lucidum, in welchem Moosfasern verlaufen (Frotscher and Kahle 2013).

Auch der GD ist aus drei Zellschichten aufgebaut (s. Abb. 7). Die Körnerzellschicht (Stratum granulosum) enthält die Zellkörper von modifizierten Pyramidenzellen, den sogenannten Körnerzellen. Die weiter außen liegende, zellarme Molekularschicht (Stratum moleculare) beinhaltet die Dendriten der Körnerzellen sowie afferente Nervenfaserverendigungen und Gliazellen. Die Axone der Körnerzellen sind zusammen mit Interneuronen und Gliazellen im Hilus (Stratum multiforme) lokalisiert. Zwischen Stratum granulosum und Hilus befindet sich das Proliferationszentrum, die SGZ. Die SGZ enthält die Zellkörper der neuronalen Stammzellen. Die apikalen Dendriten projizieren in die Körnerzellschicht und mit feinen Verzweigungen weiter bis in die Molekularschicht (Fukuda et al. 2003).

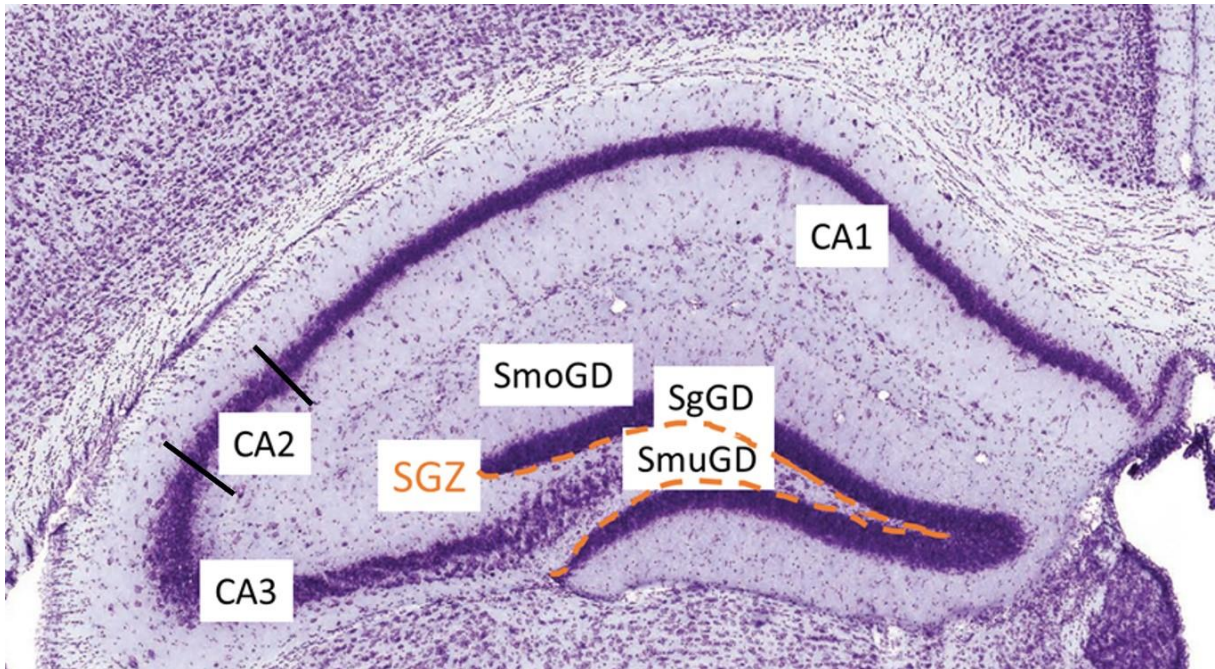


Abbildung 7: Histologische Darstellung des HC einer Maus. Gekennzeichnet sind die CA1-, CA2-, und CA3-Region des Cornu ammonis, sowie das Stratum moleculare (SmoGD), Stratum granulosum (SgGD) und Stratum multiforme (SmuGD) des GD. Außerdem ist die Zone der Neurogenese, die Subgranularzone (SGZ), orange gekennzeichnet (modifiziert nach Keith Franklin (2008)).

Die neuronalen Stammzellen der SGZ werden auch als Typ 1-Zellen bezeichnet (Kempermann et al. 2004). Die Entwicklung neuer Nervenzellen der SVZ führt über die Typ 2a- und Typ 2b-Zelle mit hoher Teilungsaktivität bis hin zur teilungsunfähigen Typ 3-Zelle (Kempermann et al. 2004). Je nach Entwicklungsstadium der Zelle werden verschiedene **Markerproteine**, wie z. B. Nestin, Doublecortin oder Calretinin, von der Zelle exprimiert. Diese können immunhistochemisch angefärbt und dargestellt werden, um die verschiedenen Zelltypen unterscheiden zu können. In der AN treten im Gegensatz zur embryonalen Neurogenese zu jedem Zeitpunkt alle vorhandenen Entwicklungsstufen gleichzeitig auf (Kempermann et al. 2004). Insgesamt beträgt die Zeit von der Zellteilung bis zum reifen, integrierten Neuron ca. vier Wochen (Cameron et al. 1993, van Praag et al. 2002). Währenddessen wachsen die Axone Richtung CA3-Region, die Dendriten Richtung Molekularschicht und es werden Synapsen zu Nachbarzellen geknüpft (Kempermann et al. 2015). Da zahlreiche der neugebildeten Neurone während der ersten Wochen nicht in das Gewebe integriert werden, sondern absterben, spielt neben der Zellproliferation die Survivalrate eine zentrale Rolle zur Beurteilung der Neurogeneserate. Nach ca. zwei Wochen sind die meisten Zellen ins Gewebe integriert und sterben nicht mehr ab (Kempermann et al. 2015). Somit sollte zur Bestimmung der Survivalrate ein Zeitfenster von mindestens zwei Wochen nach der letzten BrdU-Gabe bestehen.

2.3.3 Regulationsfaktoren

Die AN wird durch zahlreiche Faktoren reguliert. Mögliche Regulationsfaktoren der AN bilden den Schwerpunkt vieler Forschungsarbeiten, sodass stetig neue Faktoren bekannt werden und hier nur ein Überblick gegeben werden kann. Grundsätzlich kann zwischen stimulierenden und hemmenden Faktoren und zwischen internen und externen Faktoren unterschieden werden.

2.3.3.1 Interne Regulationsfaktoren

Zu den internen Faktoren gehören beispielsweise genetische Faktoren, Neurotransmitter, Hormone und Wachstumsfaktoren. Der Einfluss **genetischer Faktoren** wurde von Kempermann anhand von Mausstämmen mit unterschiedlichem genetischen Hintergrund getestet (Kempermann et al. 1997a, Kempermann et al. 2006). Beim Vergleich der Neurogeneserate verschiedener Mausstämmen zeigen Kempermann und Mitarbeiter, dass die Anzahl neugebildeter Neurone zwischen den untersuchten Mausstämmen stark variiert und sogar die Ansprechbarkeit auf proneurogene Stimuli stammesabhängig zu sein scheint (Kempermann et al. 1997a, Kempermann et al. 2006). In einer anderen Studie war die Stärke des proneurogenen Effektes nach Antidepressiva-Gabe bei verschiedenen Mausstämmen abhängig vom genetischen Hintergrund der Tiere (Miller et al. 2008). Dabei scheint der genetische Hintergrund v. a. bei der Zellproliferation und Migration und weniger für die Survivalrate und Differenzierung der neugebildeten Zelle eine Rolle zu spielen (Schauwecker 2006).

Auch zwischen den verschiedenen Spezies variiert die Zellproliferationsrate deutlich. So ist laut einer Studie von Spalding und Mitarbeiter (2013) die Neurogeneserate bei einer Maus (0,04 %) ca. zehnfach höher als bei Primaten (0,004 %). Dies deutet darauf hin, dass die AN bei höher entwickelten Lebewesen zumindest quantitativ eine geringere Relevanz haben könnte (Spalding et al. 2013). Nicht nur zwischen den Spezies sondern auch zwischen den **Geschlechtern sind Differenzen in der adulten Neurogeneserate** vorhanden. In einer Studie von Tanapat war die Zellproliferation weiblicher Ratten in der SGZ höher als die der männlichen Tiere (Tanapat et al. 1999). Weitere Untersuchungen bestätigten, dass das Hormon **Östrogen** dabei einen proneurogenen Effekt vermitteln könnte (Barha et al. 2009). Ratten im Proöstrus, der Zyklusphase mit Östrogenanstieg, wiesen gegenüber ovariectomierten Ratten eine besonders hohe Neurogeneserate auf (Tanapat et al. 1999). Zudem ist das **Alter** der Versuchstiere bei der Beurteilung der Neurogeneserate relevant. Im jungadulten Alter ist die neuronale Zellproliferation besonders hoch, weshalb im Tiermodell häufig jungadulte Tiere zur Erforschung der AN Verwendung finden. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zellteilungsrate allgemein ab. In einer Studie an Ratten war die Neurogeneserate

bei 1- und 2-jährigen Tieren signifikant geringer als bei 6 Monate alten Tieren (Kuhn et al. 1996). Auch bei Mäusen konnte eine Reduktion der Neurogeneserate mit zunehmendem Alter festgestellt werden (Kempermann et al. 1998b). Aktuelle Studien zur AN beim Menschen weisen unterschiedliche Ergebnisse auf: Boldrini und Mitarbeiter (2018) kommen nach post mortem-Untersuchungen an hippocampalen Geweben gesunder Probanden zu dem Ergebnis, dass die Proliferationsrate und das Volumen im GD 14- bis 79-jähriger Probanden vergleichbar ist. Dies spricht für eine lebenslang konstante Proliferationsrate. Demgegenüber konnten in einer Studie von Sorrells und Mitarbeiter (2018) in post mortem und postoperativen Geweben von erwachsenen, gesunden Probanden keine, in Geweben von 7-13-jährigen Kindern nur wenige neugebildete Neurone im GD und in fetalen Geweben eine hohe Anzahl ebendieser detektiert werden, was auf eine stark abnehmende hippocampale AN-Rate im Verlauf des Lebens hinweist. Allerdings fanden in beiden Studien keine *in vivo*-Zellmarkierungen statt und zudem wurden unterschiedliche Methoden zur Quantifizierung der neugebildeten Zellen verwendet. Dennoch verdeutlichen die Ergebnisse, dass noch viele Wissenslücken auf dem Gebiet der AN bestehen und weitere Untersuchungen notwendig sind, um eine Aussage über den Regulationsfaktor Alter auf die AN-Rate beim Menschen treffen zu können.

Wachstumsfaktoren, wie EGF (*epidermal growth factor*), IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), FGF-2 (*fibroblast-growth factor-2*) oder VEGF (*vascular endothelial growth factor*), gehören zu den positiven Regulatoren der AN (Kuhn et al. 1997, Aberg et al. 2000, Jin et al. 2002). Für den neurotrophen Faktor BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) konnten proneurogene Effekte in beiden Proliferationszonen nachgewiesen werden (Zigova et al. 1998, Rossi et al. 2006).

Zahlreiche **Neurotransmitter**, darunter Acetylcholin, Dopamin, GABA, Glutamat, Neuropeptid Y, Noradrenalin und 5-HT, können ebenfalls die AN modulieren (Berg et al. 2013). Dem **5-HT** kommt dabei eine zentrale Rolle bei der Regulation der hippocampalen AN zu (Alenina and Klempin 2015). In Studien von Brezun und Mitarbeiter (1999, 2000) gingen erhöhte hippocampale 5-HT-Konzentrationen bei der Ratte mit einer vermehrten Proliferationsrate und umgekehrt eine Hemmung der 5-HT-Synthese mit einer verminderten Proliferationsrate in der SVZ und der SGZ einher. Dabei scheinen 5-HT-vermittelte Effekte abhängig von der Lokalisation und vom aktivierten 5-HTR-Subtyp unterschiedlich zu sein (Alenina and Klempin 2015).

Sowohl beim Nager als auch beim Primaten einschließlich des Menschen ist die Anzahl an **5-HT_{1A}R** im hippocampalen Gebieten besonders hoch (Pazos et al. 1987, Azmitia et al. 1996, Kia et al. 1996, Hall et al. 1997, Bert et al. 2006). Die Beteiligung dieses Rezeptors an der Regulation der AN ist somit naheliegend und wurde bereits in einigen Studien untersucht. Mehrere Studien kommen unabhängig voneinander zu dem Ergebnis, dass sowohl eine akute als auch eine chronische Aktivierung der 5-HT_{1A}R mit dem 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT

bei der Ratte in einer vermehrten Zellproliferation und einem vermehrten Zellsurvival in der SGZ resultieren (Gould 1999, Banasr et al. 2004, Soumier et al. 2010). Bei der Maus kann die Zellproliferation durch die akute und chronische Gabe eines 5-HT_{1A}R-Agonisten stimuliert werden (Santarelli et al. 2003, Klempin et al. 2010). Nach Gabe von 5-HT_{1A}R-Antagonisten hingegen sind die hippocampale Proliferation und die Survivalrate bei der Ratte und der Maus reduziert (Radley and Jacobs 2002, Klempin et al. 2010). Dem **5-HT_{1A}R** scheint demzufolge eine **zentrale Rolle in der Regulation der AN** zuzukommen.

2.3.3.2 Externe Regulationsfaktoren

Ein Faktor, der sowohl zu den internen als auch zu den externen Modulatoren gezählt werden kann, ist **Stress**. Stressoren wirken einerseits von außen auf den Organismus ein und können andererseits auf zellulärer und molekulargenetischer Ebene zahlreiche Veränderungen im Organismus bewirken. In den meisten Studien wird Stress mit einer verminderten AN in Verbindung gebracht (Mirescu and Gould 2006, Schoenfeld and Gould 2012). Beispielsweise resultiert akuter und chronischer Stress in Studien an Ratten in einer reduzierten AN-Rate (Malberg and Duman 2003, Pham et al. 2003). Auch bei Primaten wirkt Stress hemmend auf die Zellproliferation (Gould et al. 1998). Dabei wird die AN vermutlich über die Erhöhung der Konzentration von Stresshormonen, wie z. B. Glucocorticoiden, reguliert (Gould et al. 1992). Es gibt zahlreiche Modelle, um die Auswirkungen von akutem und chronischem Stress im Tiermodell zu untersuchen (s. Kap. 2.4).

Weiterhin wirkt sich eine angereicherte Umgebung (**Enrichment**) bei Versuchstieren positiv auf die AN aus. Studien zeigen, dass Mäuse mit Nistmaterial oder Röhren im Käfig eine signifikant höhere AN-Rate aufweisen als Kontrolltiere ohne Enrichment (Kempermann et al. 1997b, Kempermann et al. 1998a, Kempermann and Gage 1999b). Außerdem stellten Kempermann und Mitarbeiter (1998b) in einer weiteren Studie fest, dass Enrichment die Survivalrate erhöhte, wohingegen die Proliferationsrate unverändert blieb. Eine angereicherte Umgebung scheint also mehr Einfluss auf das Zellüberleben als auf die Zellproliferation zu haben.

Körperliche Aktivität kann die AN im Tiermodell ebenfalls positiv beeinflussen. In einer Studie wiesen Mäuse nach freiwilligem Laufradtraining eine 2- bis 3-fach höhere Proliferationsrate in der SGZ und ein höheres hippocampales Volumen als Kontrolltiere ohne Laufrad auf (van Praag et al. 1999b, Biedermann et al. 2012). Auch Ratten zeigten nach mehrwöchigem Schwimm- und Laufbandtraining eine gesteigerte Zellproliferations- und Survivalrate im HC (Chae et al. 2012). In einer anderen Studie ergaben Untersuchungen zur Durchblutung des Hippocampus, ausgehend von der Annahme einer erhöhten Gewebedurchblutung bei Neuroneogenese, dass sowohl bei Mäusen als auch bei Menschen

körperliche Bewegung mit einem erhöhten cerebralen Blutvolumen im GD einhergeht (Pereira et al. 2007). Die Autoren werten dies als indirekten Hinweis für eine bewegungsinduzierte AN beim Menschen. In einer weiteren Studie gibt es Hinweise für einen 5-HT-vermittelten Effekt der bewegungsinduzierten AN im Tiermodell, da Bewegung gleichzeitig mit einer erhöhten 5-HT-Konzentration im HC von Ratten einherging (Meeusen et al. 1996, Gomez-Merino et al. 2001). Weiterhin konnten Klempin et al. (2013) in einer Studie nachweisen, dass Mäuse mit einer genetisch bedingten, reduzierten 5-HT-Konzentration im Gehirn nach freiwilligem Laufradtraining verglichen mit Kontrolltieren eine verminderte Neurogeneserate zeigten. Somit scheint 5-HT bei Nagern eine zentrale Rolle in der Regulation der bewegungsinduzierten Neurogenese einzunehmen. Welche Subtypen der 5-HTR einen proneurogenen Effekt in der bewegungsinduzierten Neurogenese vermitteln, konnte bis heute nicht vollständig aufgeklärt werden.

2.3.4 Gedächtnisbildung und Lernen im Hippocampus – funktionelle Aspekte der adulten Neurogenese

Die AN ist ein wesentlicher Bestandteil der neuronalen Plastizität. Die neuronale Plastizität wiederum bildet die Grundlage für Lern- und Gedächtnisprozesse. Allgemein gibt es zahlreiche Definitionen von Lernen. Aus neurobiologischer Sicht ist Lernen die Reaktion des ZNS auf Erfahrungen und geht auf zellulärer Ebene mit der Neubildung und Umstrukturierung neuronaler Verknüpfungen und Neurone einher (Bischofberger and Schmidt-Hieber 2006).

Der **Prozess der Gedächtnisbildung** besteht aus zahlreichen Prozessen im ZNS und ist sehr komplex. Dazu gehören u. a. die Informationsaufnahme, Informationsspeicherung und das Abrufen gespeicherter Informationen. Dem HC kommt eine zentrale Rolle bei der Gedächtnisbildung zu. Anatomisch besteht eine enge neuronale Vernetzung zwischen dem HC und anderen Gehirnregionen wie z. B. dem Hypothalamus, dem PFC und der Amygdala (McEwen et al. 2016). Mit seinen weit reichenden Vernetzungen im ZNS wird der HC auch als zentrale Schaltstelle des Gedächtnisses bezeichnet. Das bedeutet der HC erhält Informationen aus zahlreichen anderen Gehirnarealen, die im HC gesammelt und verarbeitet werden.

Durch Beobachtungen bei Menschen mit funktionellen Ausfällen des HC und Studien im Tiermodell konnten schon vor einigen Jahren Zusammenhänge zwischen Lern- und Gedächtnisprozessen und hippocampalen Strukturen hergestellt werden. So zeigten Scoville und Milner bereits in den 50er Jahren, dass im menschlichen HC Gedächtnisbildung stattfindet (Scoville and Milner 1957). Sie berichteten von einem Patienten, dem aufgrund seiner Epilepsie beide Temporallappen entfernt wurden. Nach operativen Läsionen im HC konnte er keine neuen Erinnerungen bilden und teilweise bereits gespeicherte Informationen nicht mehr

abrufen. Erinnerungen, die bereits vor längerer Zeit gespeichert wurden, waren nach wie vor abrufbar (Scoville and Milner 1957). Der HC ist demnach beim Menschen daran beteiligt Informationen mittel- bis langfristig zu speichern und aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis zu überführen.

Weitere Untersuchungen an Patienten mit hippocampalen Läsionen zeigen deutliche Defizite im räumlichen Lernen, also das Lernen räumlicher Beziehungen, welches für die Orientierung im Raum oder in der Umgebung bedeutsam ist (Smith 1988, Hartley et al. 2007). Ergebnisse aus MRT- und PET-Studien an gesunden Patienten konnten bestätigen, dass der HC bei Tests für räumliches Lernen und allgemein bei der räumlichen Orientierung aktiviert wird (Maguire et al. 1997, Hartley et al. 2003, Iaria et al. 2003).

Auch Untersuchungen zur AN wiesen Zusammenhänge mit Lernprozessen auf. Nottebohm und Mitarbeiter gelang in den 80er Jahren erstmals der Nachweis, dass Lernvorgänge und AN bei Singvögeln zusammenhängen. Sie zeigten bei Kanarienvögeln auf, dass AN in den Gehirnregionen stattfindet, welche in das Erlernen von Gesang involviert sind und die Anzahl neugebildeter Zellen sogar mit dem Erlernen eines neuen Gesangsrepertoires korreliert (Goldman and Nottebohm 1983). Weiterhin demonstrierten sie, dass die AN-Rate bei Meisen saisonal schwankt und in der Zeit am höchsten ist, wenn sich die Vögel weite Strecken zu den Futtermitteln merken müssen (Barnea and Nottebohm 1994), was ein weiterer Hinweis auf die gegenseitige Beeinflussung von AN und Lernen ist. Nach diesen Veröffentlichungen untersuchten weitere Arbeitsgruppen die Zusammenhänge zwischen AN und Lernvorgängen im Tiermodell. Im HC stattfindende Lernvorgänge werden im Tiermodell als „**hippocampus-abhängiges Lernen**“ zusammengefasst. Neben dem räumlichen Lernen spielt der HC u. a. auch eine bedeutende Rolle in der Wiedererkennung von Objekten (Broadbent et al. 2004). Im Tiermodell haben sich spezielle Verhaltenstests etabliert, um das hippocampusabhängige Lernen zu untersuchen. Der *Morris water maze*-Test und der *Novel object location*-Test (NOLT) gehören zu den am häufigsten durchgeführten Verhaltenstests zur Überprüfung des räumlichen Gedächtnisses. Mithilfe des *Novel object recognition*-Test (NORT) kann die Objekt-Wiedererkennung untersucht werden.

Untersuchungen im Tiermodell ergaben, dass Ratten und Mäuse, bei denen die AN im HC durch Röntgenbestrahlung gehemmt wurde, Defizite im räumlichen Lernen (*Morris water maze*-Test) aufweisen (Rola et al. 2004, Snyder et al. 2005). Ähnliche Ergebnisse konnten bei Ratten mit Lentivirus-induzierter Blockade der AN im GD erzielt werden. Diese Ratten zeigten ebenfalls Defizite im räumlichen Lernen (*Morris water maze*-Test) und der Objekt-Wiedererkennung (NORT) verglichen mit Kontrolltieren auf (Jessberger et al. 2009). Auch Untersuchungen am Menschen zeigten, dass eine niedrige Proliferationskapazität hippocampaler Stammzellen gleichzeitig mit Defiziten im Lernen einhergeht (Coras et al. 2010). In mehreren Studien konnte bereits die Bedeutung neugebildeter Neurone für das

räumliche Lernen nachgewiesen werden (Snyder et al. 2005). Kempermann und Mitarbeiter demonstrierten, dass ein vermehrtes Zellsurvival bei Mäusen zu einer besseren Leistung beim räumlichen Lernen führt (Kempermann et al. 1998b). Eine Studie von Bruel-Jungerman et al. (2005) ergab, dass Ratten mit einer erhöhten AN-Rate nach Enrichment im NORT deutlich besser neue von bekannten Objekten unterscheiden konnten als Kontrolltiere. Es existieren allerdings auch Studien, welche keinen direkten Zusammenhang zwischen einer veränderten AN und Defiziten im hippocampusabhängigen Lernen festgestellt haben. In einer Studie von Shors et al. (2002) wiesen Ratten mit pharmakologisch induzierter verminderter AN-Rate keine veränderte Leistung im Verhaltenstest zur Untersuchung des räumlichen Lernens auf. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie von Denny et al. (2012), in der Mäuse mit einer reduzierten AN-Rate nach Röntgenbestrahlung keine Defizite im NORT zeigten. Eine Erklärung für die verschiedenen Ergebnisse könnten Unterschiede in der Versuchsdurchführung und der verwendeten Verhaltenstests sein. Beispielsweise ging bei Ratten eine reduzierte AN-Rate nach Röntgenbestrahlung mit einer verminderten Fähigkeit zum räumlichen Lernen einher. Wurde allerdings die Zeit zwischen den Testdurchläufen verkürzt, waren in den gleichen Tests keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe detektierbar (Winocur et al. 2006). Auch Mäuse mit reduzierter AN-Rate zeigten zwar Defizite in komplexen Tests für räumliches Lernen, bei einfachen Aufgaben zur räumlichen Orientierung hingegen waren die Ergebnisse mit denen der Kontrolltiere vergleichbar (Dupret et al. 2008). So können die Ergebnisse in Verhaltenstests je nach Durchführung unterschiedlich ausfallen.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass der HC als Proliferationszentrum eine zentrale Rolle bei Lernprozessen und der Gedächtnisbildung einnimmt. Die exakten zellulären Mechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt.

Es gibt zahlreiche Hinweise auf eine funktionelle Relevanz der AN für Lernmechanismen im HC. Auch hier könnte eine Beteiligung des 5-HT_{1A}R an Lernprozessen, ebenso wie bei der Regulation der AN, gegeben sein. So wiesen Mäuse mit *Knockout* des 5-HT_{1A}R z. B. im *Morris water maze*-Test kognitive Defizite auf (Sarnyai et al. 2000a, Bert et al. 2008). Aktuelle PET-Studien mit einem 5-HT_{1A}R-Liganden haben erstmals auch die Aktivierung hippocampaler 5-HT_{1A}R während eines Tests für räumliches Lernen beim Menschen bestätigt (Glikmann-Johnston et al. 2015). Die exakten Mechanismen zwischen 5-HT_{1A}R, AN und Lernen sind allerdings noch nicht aufgeklärt und bedürfen weiterer Untersuchungen.

2.3.5 Veränderte adulte Neurogenese und Depressionen

In der Depressionsforschung hat die hippocampale AN in den letzten Jahren immer mehr Bedeutung gewonnen (Jacobs et al. 2000). Der HC gehört zum limbischen System. Diese

Funktionseinheit ist u. a. für die Verarbeitung von Emotionen zuständig. Auch die typischen Symptome der Depression gehen mit Veränderungen der Gemütslage, wie Niedergeschlagenheit oder Freudlosigkeit, einher (s. Kap. 2.1.1). Diese Symptome können mit einem **verminderten hippocampalen Volumen**, welches ein häufig replizierter Befund bei depressiven Patienten ist, in Zusammenhang stehen (Sheline et al. 1996, Bremner et al. 2000, Sheline et al. 2003, Campbell et al. 2004, Videbeck and Ravnkilde 2004, Schmaal et al. 2016). Dabei konnten in einer Studie Korrelationen zwischen der Depressionsdauer und dem hippocampalen Volumen hergestellt werden: Patienten, die längere Zeit unter Depressionen litten, wiesen ein geringeres hippocampales Volumen auf als solche, deren depressive Phase kürzer anhielt (Sheline et al. 1999). Auch im Tiermodell traten bei transgenen Mäusen mit einer verminderten Neurogeneserate in diversen Verhaltenstests depressionsassoziierte Verhaltensweisen auf (Snyder et al. 2011). Ob ein vermindertes hippocampales Volumen Ursache für eine Depression oder Folge dieser Erkrankung ist, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.

Kognitive Defizite, wie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, gehören ebenso zu den Symptomen der Depression wie Veränderungen der Gemütslage (s. Kap. 2.1.1). Vor allem hippocampusassoziierte Lernprozesse sind bei depressiven Patienten beeinträchtigt (Gotlib and Joormann 2010, Lee et al. 2012). Ursache dafür könnte eine veränderte AN und somit verminderte neuronale Plastizität im HC von depressiven Patienten sein (Perera et al. 2008). Beispielsweise war der HC bei Patienten mit Depressionen während Lerntests in PET-Studien weniger aktiv als der von gesunden Personen (Bremner et al. 2004). Auch in Tests zum räumlichen Lernen zeigten Patienten mit Depressionen eine signifikant schlechtere Leistung als Kontrollpersonen (Gould et al. 2007). Zudem konnte eine negative Korrelation zwischen Schweregrad der Depression und Lernleistung nachgewiesen werden (Shelton and Kirwan 2013). Joormann stellt weiterhin einen Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Störungen bei der Verarbeitung emotionalen Erlebens bei depressiven Patienten her (Joormann and Gotlib 2010).

Ein weiterer Hinweis für die Beteiligung einer veränderten AN in der Pathophysiologie der Depression ist, dass die antidepressive **Pharmakotherapie** zumindest teilweise in den Prozess der AN eizugreifen scheint: Im Tiermodell konnten durch die Gabe von SSRI bei der Maus und der Ratte wiederholt sowohl die Zellproliferation als auch das Zellsurvival stimuliert werden (Malberg et al. 2000, Santarelli et al. 2003, Encinas et al. 2006, Klempin et al. 2010). Boldrini et al. (2009) haben die AN depressiver Menschen nach Antidepressiva-Gabe untersucht und dabei festgestellt, dass die AN-Rate im hippocampalen Gewebe von SSRI-behandelten Patienten deutlich höher ist als die unbehauelter Patienten. Somit ist davon auszugehen, dass die AN auch beim Menschen durch SSRI-Gabe stimuliert werden kann. Bemerkenswert ist, dass der proneurogene Effekt nur nach **chronischer** und nicht nach akuter

Antidepressiva-Gabe auftritt (Manev et al. 2001). Zudem besteht bei der pharmakologischen antidepressiven Therapie eine Latenzzeit von mehreren Wochen bis zur Verbesserung der klinischen Symptomatik (Gelenberg and Chesen 2000) (s. Kap. 2.1.4.1). Dementsprechend könnte der verzögerte Wirkeintritt mit der Reifungszeit neuer Neurone im HC, welche durch die Gabe eines Antidepressivums stimuliert werden könnte, korrelieren. Zu einem ähnlichen Schluss kommen Santarelli et al. (2003) in einer Studie an Mäusen: Mäuse zeigten nach chronischer Gabe des SSRI Fluoxetin eine gesteigerte AN und „antidepressive“ Verhaltensweisen. Nach proliferationshemmender Röntgenbestrahlung hingegen konnte die AN in der SGZ durch chronische SSRI-Gabe nicht stimuliert werden und die Tiere wiesen kein „antidepressives“ Verhalten auf (Santarelli et al. 2003). Die chronische Gabe von SSRI scheint also die AN zu stimulieren und einen „antidepressiven“ Effekt zu vermitteln. Wang et al. (2008) konnten diese Ergebnisse bestätigen: Eine chronische Gabe des SSRI Fluoxetin stimuliert bei Mäusen die Zellproliferation und erhöhte die Survivalrate. Wie in Kapitel 2.1.4.1 beschrieben, wird der antidepressive Effekt von SSRI über das 5-HT-System vermittelt, indem die 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt erhöht wird. Der „antidepressive“ Effekt erfolgt vermutlich über eine durch das 5-HT-System vermittelte Stimulation der AN. Santarelli et al. (2003) untersuchten die Beteiligung des 5-HT_{1A}R am proneurogenen Effekt und stellten fest, dass die chronische Gabe des SSRI Fluoxetin bei Mäusen mit *Knockout* des 5-HT_{1A}R im Gegensatz zu Kontrolltieren keine Stimulation der Zellproliferation oder des Survivals hervorruft. Um zu überprüfen, ob der 5-HT_{1A}R den proneurogenen Effekt nach SSRI-Gabe vermittelt, wurden wiederum 5-HT_{1A}R-*Knockout*-Mäuse und Kontrolltiere chronisch mit dem 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT behandelt. Ähnlich den Ergebnissen nach Fluoxetin-Gabe konnte die Proliferationsrate bei den Kontrolltieren erhöht werden, wohingegen die *Knockout*-Tiere keine Veränderung in der Zellproliferation aufwiesen (Santarelli et al. 2003). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der proneurogene Effekt von SSRI zumindest teilweise über den 5-HT_{1A}-Rezeptor gesteuert wird.

Es sind also zahlreiche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten AN bzw. einem verminderten hippocampalen Volumen und depressionsassoziierten Verhaltensweisen im Tiermodell bzw. der Ätiopathologie der Depressionen beim Menschen vorhanden. Ob der prä- oder postsynaptische 5-HT_{1A}R am proneurogenen „antidepressiven“ Effekt beteiligt ist, ist allerdings unklar.

2.4 Tiermodelle in der Depressionsforschung

Um ein Krankheitsbild wiedergeben zu können, sollte ein Tiermodell möglichst drei Gültigkeitskriterien erfüllen – die **face**, **construct** und **predictive validity** (Willner 1984). Bei einer guten Augenscheinvalidität (*face validity*) entspricht die Symptomatik im Tiermodell

weitestgehend der klinischen Symptomatik der Erkrankung. Bei der Konstruktvalidität (*construct validity*) wird die Übereinstimmung der zugrunde liegenden Pathomechanismen einer Erkrankung mit den Symptom-auslösenden Faktoren im Tiermodell überprüft. Eine gute Vorhersagevalidität (*predictive validity*) bedeutet, dass Aussagen zur Wirksamkeit einer pharmakologischen Substanz von der Testung im Tiermodell auf den Patienten übertragen werden können. Im idealen Tiermodell werden alle drei genannten Gültigkeitskriterien vollumfänglich erfüllt. Die Heterogenität der Erkrankung Depression, hinsichtlich ihrer Symptomatik und Ätiopathogenese, stellt allerdings eine große Herausforderung für die Entwicklung guter Tiermodelle dar. Derzeit ist kein Tiermodell in der Lage alle Aspekte der Depression wiederzugeben. Demzufolge existiert eine Vielzahl an Tiermodellen, um die unterschiedlichen Teilaspekte der Depression abbilden zu können. Mithilfe der vorhandenen Validitätskriterien kann die Aussagekraft der verschiedenen Aspekte eines Tiermodells eingeordnet werden.

Um die in den Tiermodellen ausgelösten depressionsassoziierten Verhaltensweisen detektieren zu können, sind zahlreiche Verhaltenstests vorhanden. Eine Übersicht über die am häufigsten verwendeten Verhaltenstests und die entsprechenden Symptomen bei depressiven Patienten befindet sich in Tabelle 1. Symptome wie Suizidgedanken, Niedergeschlagenheit oder vermindertes Selbstwertgefühl sind nicht im Tiermodell darstellbar.

Tabelle 1: Übersicht zur Charakterisierung depressiver Symptome im Tiermodell.

Symptom bei depressiven Patienten	Endophänotyp im Tiermodell	Geeigneter Verhaltenstest/ Messung im Tiermodell
Freudlosigkeit	Anhedonie-basiertes Verhalten	Sucrose-Präferenz-Test Intrakranieller Selbststimulationstest <i>Conditioned place-preference-Test</i>
Antriebslosigkeit	Veränderungen der Lokomotion	<i>Open field</i> -Test Messen der Heimatkäfig-Aktivität Laufbandaktivität Nestbauverhalten
Hoffnungslosigkeit	verzweiflungsbasiertes Verhalten	<i>Forced swim</i> -Test <i>Tail suspension</i> -Test Erlernte Hilflosigkeit
Verminderte Konzentration	Defizite im räumlichen Lernen und Arbeitsgedächtnis	<i>Novel object recognition</i> -Test <i>Novel object location</i> -Test <i>Morris water maze</i> -Test <i>Y-maze</i> -Test <i>Fear conditioning</i> -Test <i>Attentional set-shifting</i> -Test
Appetitverlust & Gewichtsveränderungen	Gewichtsveränderungen	Regelmäßige Gewichtskontrollen
Schlafstörungen	verändertes Schlafverhalten	Elektroencephalogramm

Allgemein können Tiermodelle in induzierte, also durch äußere Umstände herbeigeführte, und genetisch veränderte Modelle eingeteilt werden. Bei induzierten Modellen werden depressionsassoziierte Verhaltensweisen v.a. durch Umgebungsstress, Sozialstress oder iatrogen hervorgerufen werden.

Es ist bekannt, dass belastende und Stress auslösende Lebensereignisse in der Ätiologie der Depression eine bedeutende Rolle spielen können. Die nachfolgend beschriebenen Depressionsmodelle basieren auf Umgebungsstress. Das Modell der **erlernten Hilflosigkeit** (*learned helplessness paradigm*) kommt hauptsächlich bei Ratten aber auch bei Mäusen zum Einsatz (Chourbaji et al. 2005, Vollmayr and Gass 2013). Die Versuchstiere erhalten dabei in der Konditionierungsphase in einer Box mit Gitterboden über die Gitterstäbe wiederholt elektrische Impulse an den Füßen. Kontrolltiere können den elektrischen Impulsen z. B. durch Wechsel in eine andere Box entkommen. Eine andere Tiergruppe kann dem aversiven Stimulus nicht entweichen. Während der Testphase haben schließlich alle Tiere die Möglichkeit in eine andere Box zu fliehen. Vor jedem Stromimpuls erscheint nun ein Lichtsignal, welches den Stromimpuls ankündigt. Es gibt verschiedene Reaktionsmöglichkeiten: Kontrolltiere laufen in der Testphase für gewöhnlich während der Lichtphase (*avoidance*) oder während des Stromimpulses (*escape*) in eine andere Box. Ein Teil der Tiere, der während der Konditionierungsphase nicht entweichen konnte, verharrt hingegen während der Testphase unbeweglich (*freezing behavior*). Diese Versuchstiere haben aufgrund früherer Erlebnisse gelernt, einen aversiven Stimulus durch eigenes Handeln nicht kontrollieren zu können. Das *freezing behavior* wird als erlernte Hilflosigkeit bezeichnet (Chourbaji et al. 2005). In diesem Modell ist also weniger der aversive Stimulus als vielmehr die Steuerbarkeit dessen von Bedeutung. Eine chronische Gabe von Antidepressiva der MAO-Gruppe, SSRI und TCA kann das *learned helplessness*-Verhalten rückgängig machen (Vollmayr and Gass 2013). Auch nach Gabe des 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT ist das *learned helplessness*-Verhalten, vermutlich über die Aktivierung postsynaptischer 5-HT_{1A}R, bei Ratten reversibel (Martin et al. 1990). Dies spricht für eine zentrale Bedeutung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R bei dem Auftreten der depressionsassoziierten Hilflosigkeit. Neben dem im Modell erzeugten *learned helplessness*-Verhalten wurden u. a. weitere depressionsassoziierte Symptome, wie Anhedonie-basiertes Verhalten, Veränderungen der Neuroplastizität und des 5-HT-Systems festgestellt (Wu et al. 1999, Ho and Wang 2010, Vollmayr and Gass 2013).

Das **Chronic mild stress-Modell** beruht ebenso wie das Modell der erlernten Hilflosigkeit auf Umgebungsstress. Es ist ein weit verbreitetes Modell mit ätiopathologischen Bezügen zur Depression. Das Tier wird über mehrere Wochen einer Reihe von milden Stressoren wie z. B. Einzelhaltung, Futter-/ Wasserentzug oder Veränderung des Tag-Nacht-Rhythmus ausgesetzt. Infolgedessen kommt es bei den gestressten Tieren zu depressionsassoziierten Verhaltensweisen, welche u. a. auf Anhedonie und Verzweiflung basieren. Außerdem können

in diesem Tiermodell Veränderungen im Schlafverhalten und eine verminderte Dopamin₂-Rezeptor-Bindung im Striatum auftreten, wie sie in ähnlicher Weise bei depressiven Patienten vorkommen. Die vorhandenen depressionsähnlichen Verhaltensweisen sind teilweise durch chronische Antidepressiva-Gabe, wie z. B. verschiedene SSRI und TCA, reversibel (Willner 2005, Overstreet and Wegener 2013). Eine besondere Form eines Stress-Modells, welches auf Umgebungsstress beruht, ist das *restraint stress*-Modell. Der auslösende Stressfaktor ist hierbei eine stark eingeschränkte Bewegungsfähigkeit des Tieres. Konkret bedeutet das, dass das Tier dabei entweder einmalig für wenige Stunden (akut) bis hin zu einigen Stunden täglich über mehrere Wochen (chronisch) in einer Position verharren muss, in der es dem Tier nicht möglich ist, sich um die eigene Achse zu drehen. Die mit diesem Modell in Verbindung gebrachten depressionsassoziierten Veränderungen reichen von Anhedonie-basierten und verzweiflungsbasierten Verhaltensweisen bis hin zu einer reduzierten AN-Rate, Veränderungen der HPA-Achse sowie Neurotransmitter-Konzentrationen im ZNS (Chiba et al. 2012, Sun et al. 2015, Chu et al. 2016). Zum Beispiel konnte eine chronische Gabe des SSRI Fluoxetin den depressionsassoziierten Phänotyp rückgängig machen (Chu et al. 2016).

Ein weiteres Depressionsmodell beruht auf die **Veränderung des Tag-Nacht-Rhythmus**. Ratten, welche sechs Wochen lang Dunkelheit ausgesetzt waren, wiesen u. a. ein erhöhtes Zellsterben serotonerger, dopaminerger und noradrenerger Neurone im ZNS und depressionsassoziiertes Verhalten im *Forced swim*-Test auf (Gonzalez and Aston-Jones 2008). Umgekehrt führte eine lange Lichtexposition (22h/d) zu ähnlichen Veränderungen und waren durch Gabe des TCA Imipramin weitgehend reversibel (Becker et al. 2010). Diese Modelle weisen also Ähnlichkeiten zur saisonal bedingten Depression beim Menschen auf und eignen sich besonders gut zur Untersuchung pathophysiologischer Mechanismen dieser speziellen Form der Depression.

Neben den beschriebenen Modellen, welche auf Umgebungsstress basieren, gibt es verschiedene Tiermodelle, um die Auswirkungen von sozialem Stress auf depressionsassoziierte Veränderungen untersuchen zu können. Ein solches Modell ist das **Social defeat-Modell**. Hierbei wird eine Maus oder Ratte (*Intruder*) einmalig oder wiederholt in den Heimkäfig eines Artgenossen (*Resident*) gesetzt und erfährt Stress durch das angreifende Verhalten des *Resident*-Tieres. Infolge des auf ihn einwirkenden Sozialstresses wies das *Intruder*-Tier beispielsweise neben depressionsartigen Verhaltensweisen, Lerndefizite, Dysregulationen der HPA-Achse und des 5-HT-Systems sowie eine reduzierte Neurogeneserate im ZNS auf (Yu et al. 2011, Hollis and Kabbaj 2014). Ein weiterer Ansatz, der auf Sozialstress beruht, ist das **Early life stress-Modell**. Es geht mit der Annahme einher, dass Stress auslösende Ereignisse in der frühen Lebensphase (pränatal/postnatal) an der Entstehung von psychischen Erkrankungen im Erwachsenenalter beteiligt sind. Im Tiermodell hat sich das *Maternal separation*-Modell etabliert, bei dem das Jungtier sozialen Stress erfährt,

indem es von dem Muttertier getrennt aufgezogen wird. In diesem Tiermodell sind noch im Erwachsenenalter Langzeitauswirkungen, wie eine verminderte zentralnervöse 5-HT-Konzentration, Veränderungen in der HPA-Achse und neurotropher Faktoren, nachweisbar (Lee et al. 2007, Recamier-Carballo et al. 2017).

Weiterhin gibt es die Möglichkeit depressionsassoziierte Verhaltensweisen iatrogen zu induzieren. Ein weit verbreitetes, iatrogen hervorgerufenes Depressionsmodell ist das Modell der **olfaktorischen Bulbektomie**. Hier werden die Riechkolben (Bulbi olfactorii) der Versuchstiere chirurgisch entfernt. Vermutlich aufgrund der starken Vernetzung der Riechkolben zum limbischen System und anderen Gehirnarealen, ergeben sich zahlreiche Störungen, welche in ähnlicher Weise auch bei depressiven Patienten auftreten (Song and Leonard 2005). Dazu gehören z. B. Veränderungen von Neurotransmitterkonzentrationen (5-HT, Noradrenalin, Glutamat, Acetylcholin, GABA) und neurodegenerative Prozesse im ZNS, die wiederum im Zusammenhang stehen können mit einem veränderten Schlafrhythmus, Gewichtsverlust, Hyperaktivität, Lerndefiziten und Anhedonie-basierten Verhaltensweisen (Song and Leonard 2005, Hendriksen et al. 2015). Zahlreiche Veränderungen sind durch die chronische Gabe nahezu aller therapeutisch eingesetzten antidepressiven Wirkstoffklassen reversibel (Song and Leonard 2005). Dadurch findet das Modell der olfaktorischen Bulbektomie zusammen mit einem Test zur Aktivitätsmessung heutzutage v. a. im Screening potentiell antidepressiver Substanzen Anwendung (Hendriksen et al. 2015).

Eine weitere Option zur Untersuchung depressionsassoziiierter Verhaltensweisen im Tiermodell sind genetisch veränderte Linien. Das Modell der **Flinders-sensitiven Ratte** entstand in den 1980er Jahren aus selektiven Zuchtversuchen einer Ratte mit Resistenz gegenüber dem Acetylcholinesterase-Inhibitor Diisopropyl-Fluorophosphat. Anstatt der Resistenz wiesen die gezüchteten Ratten allerdings eine Hypersensibilität gegenüber dieser Substanz auf. In zahlreichen Tests konnte bei der Flinders-sensitiven Ratte ein depressionsassoziiierter Phänotyp charakterisiert werden (u. a. verminderte 5-HT-Synthese in bestimmten Gehirnarealen, veränderte Konzentrationen der Neurotransmitter 5-HT, Dopamin und Noradrenalin, eine Hyperaktivität der HPA-Achse, Hypomotilität, verringertes Körpergewicht, verändertes REM-Schlafverhalten, Defizite im Lernverhalten und verzweiflungsbasiertes Verhalten) (Overstreet and Wegener 2013, Thiele et al. 2016). Viele dieser Verhaltensweisen sind durch eine chronische Antidepressiva-Gabe verschiedener Substanzklassen reversibel. Die Flinders-sensitive Ratte ist demzufolge ein etabliertes Depressionsmodell zum Screening potentiell antidepressiver Substanzen (Overstreet and Wegener 2013).

Die gezielte Veränderung des Genoms stellt heutzutage eine weitere gute Möglichkeit dar, um die funktionellen Auswirkungen des veränderten Gens auf den Organismus im Tiermodell untersuchen zu können. Entsprechend dem stetigen Wissenszuwachs über die an der Pathophysiologie der Depression beteiligten Mechanismen und Gene, steigt die Anzahl

genetisch veränderter Mausmodelle kontinuierlich an. Dabei werden meist bestimmte Gene, die an pathophysiologischen Prozessen der Depression beteiligt zu sein scheinen, ausgeschaltet oder überexprimiert. Tiere, bei denen ein spezifisches Gen ausgeschaltet ist, werden als **Knockout-Tiere** (KO) bezeichnet. Beim konstitutiven KO erfolgt die Genausschaltung durch eine gezielte Mutation und betrifft die gesamte Lebenszeit des Organismus. Der konditionelle KO ist zeitlich regulierbar und kann Zelltyp-spezifisch sein. Demgegenüber wird der gezielte Einbau eines zuvor nicht vorhandenen Gens *Knockin* genannt.

Ende der 1980er Jahre gab es die ersten erfolgreichen Versuche KO-Mäuse zu generieren (Bevan 2010). Vielversprechende Studienergebnisse zur Bedeutung des 5-HT_{1A}R in der Ätiopathogenese der Depression führten zur Entwicklung eines Mausmodells mit 5-HT_{1A}R-KO. Im Jahr 1998 generierten drei verschiedene Arbeitsgruppen eine Mauslinie mit konstitutivem 5-HT_{1A}R-KO (Heisler et al. 1998, Parks et al. 1998, Ramboz et al. 1998). Zwischen dem 5-HT_{1A}R der Maus und dem des Menschen bestehen hohe Gen- und Strukturhomologien und auch das 5-HT_{1A}R-Verteilungsmuster im Gehirn weist starke Ähnlichkeiten auf (Pazos et al. 1987, Popova and Naumenko 2013), weshalb Mausmodelle mit veränderter 5-HT_{1A}R-Expression eine gute Möglichkeit darstellen, um die Beteiligung dieses Rezeptors an der Ätiopathogenese der Depression zu untersuchen. Die 5-HT_{1A}R-KO-Mäuse zeigten im *Tail suspension*-Test und im Sucrose Präferenz-Test ein „antidepressives“ Verhalten (Heisler et al. 1998, Bechtholt et al. 2008). In weiteren Untersuchungen wurden u. a. ein gesteigertes Angstverhalten sowie ein verändertes Schlafverhalten und Defizite im hippocampusabhängigem Lernen nachgewiesen (Parks et al. 1998, Sarnyai et al. 2000b, Boutrel et al. 2002). Eine Limitation von KO-Modellen ist, dass es zu kompensatorischen Hochregulierungen anderer Rezeptorexpressionen kommen kann. Bei der 5-HT_{1A}R-KO-Maus wurde beispielsweise eine vermehrte Aktivität der 5-HT_{1B}-Autorezeptoren gemessen (Ramboz et al. 1998). Außerdem kann bei einem KO-Modell nicht zwischen prä- und postsynaptisch vermittelten Effekten unterschieden werden, da beide Lokalisationen vom KO betroffen sind. Da präsynaptisch lokalisierte Autorezeptoren und postsynaptisch lokalisierte Heterorezeptoren allerdings stark unterschiedliche Effekte vermitteln (s. Kap. 2.2.2.1), ist eine Unterscheidung der beiden Rezeptorlokalisierungen zur Untersuchung der Effekte des 5-HT_{1A}R notwendig.

Neben Mausmodellen mit konstitutivem KO des 5-HT_{1A}R wurden auch Modelle mit konditionellem KO entwickelt. Richardson-Jones und Mitarbeiter generierten eine Mauslinie mit konditionellem KO des präsynaptischen 5-HT_{1A}R (Richardson-Jones et al. 2010). Zum einen weist das Tiermodell einen *Knockin* eines Tetrazyklin-Operator-Gens in der Promotorregion des murinen 5-HT_{1A}R-Gens auf. Weiterhin wird ein Raphe-spezifisches Tetrazyklin-abhängiges Repressorprotein eingebaut, welches an den Operator bindet und so

die Bindung der RNA-Polymerase an den Promotor blockiert. Infolgedessen findet keine 5-HT_{1A}R-Expression statt. Das Tetrazyklin Doxyzyklin bindet an das Repressorprotein, wodurch die Promotorregion nicht mehr blockiert wird und eine normale 5-HT_{1A}R-Expression stattfinden kann. Somit kann, durch das Absetzen von Doxyzyklin am 50. Lebenstag der Mäuse, die präsynaptische 5-HT_{1A}R-Expression in der Raphe reduziert werden. In Verhaltenstests konnte bei Tieren mit konditionellem präsynaptischen 5-HT_{1A}R-KO keine Veränderung im depressionsassoziierten Verhalten festgestellt werden (Richardson-Jones et al. 2010). Analog zum beschriebenen Mausmodell, generierte Richardson-Jones eine weitere Mauslinie mit konditionellem KO des postsynaptischen 5-HT_{1A}R (Richardson-Jones et al. 2011). Verlängerte Immobilitätszeiten im *Forced swim*-Test und eine verminderte Futteraufnahme dieser Tiere weisen auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen hin und legen eine Beteiligung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R an der Ätiopathogenese der Depression nahe (Richardson-Jones et al. 2011).

Weiterhin gibt es auch die Möglichkeit die Genexpression bei genetisch unveränderten Tieren zu verändern, indem beispielsweise ein zusätzliches Gensegment, welches eine Überexpression des Gens zur Folge hat, in den Organismus eingeschleust wird. Diese Tiere werden als transgen bezeichnet.

Kusserow und Mitarbeiter (2004) haben eine transgene **Mauslinie mit einer transienten Überexpression des 5-HT_{1A}R** generiert. Entstanden ist diese Mauslinie durch die pronukleäre Injektion eines Promotor-Gensegmentes, welches den 5-HT_{1A}R exprimiert, in die DNS eines NMRI-Auszuchtstammes. Mittels PCR und Southern Blot-Analyse wurden die transgenen Tiere identifiziert und zum Erreichen der Homozygotie miteinander verpaart. Tiere mit transienter Überexpression exprimieren den 5-HT_{1A}R vermehrt ab Tag 12 der Embryogenese bis zum ersten Lebenstag. Danach findet eine physiologische 5-HT_{1A}R-Expression statt. Diese Mäuse zeigen in Verhaltenstests ein eingeschränktes räumliches Lernvermögen, verminderte angstassoziierte Verhaltensweisen und eine vermehrte Lokomotion. Noch im adulten Tier sind eine erhöhte 5-HT-Konzentrationen im HC und Striatum und ein reduzierter 5-HT-Umsatz in zahlreichen Gehirnarealen nachweisbar (Kusserow et al. 2004).

Neben der transienten Mauslinie wurde ebenso eine Mauslinie mit **konstitutiver Überexpression des postsynaptischen 5-HT_{1A}R (OE-Maus)** generiert. Durch Rezeptorautoradiographie-Studien konnte aufgezeigt werden, dass die Dichte der 5-HT_{1A}R in den äußeren Cortexschichten und im HC, also in **postsynaptisch lokalisierten Expressionsgebieten**, deutlich erhöht ist (s. Abb. 8). In den präsynaptisch lokalisierten dorsalen und medianen Raphekernen ist die 5-HT_{1A}R-Dichte jedoch unverändert (Günther et al. 2011). Somit liegt höchstwahrscheinlich eine ausschließlich postsynaptisch lokalisierte Überexpression der 5-HT_{1A}R vor. Eine physiologische Rezeptor-Funktion und –Kopplung wurde in weiteren Untersuchungen nachgewiesen (Pazos A 2012). Trotz der veränderten

5-HT_{1A}R-Expression wurden bei OE- und Wildtyp (WT)-Tieren vergleichbare 5-HT-Konzentrationen im HC, Frontalcortex, Striatum und Hypothalamus gemessen (Bert et al. 2006). Auch wurden bisher keine Unterschiede des 5-HT-Umsatzes und der Dopamin-Konzentration im ZNS von OE- und WT-Tieren gemessen. Die Noradrenalin-Konzentration im Hypothalamus der OE-Tiere ist im Vergleich zu WT-Tieren erhöht (Bert et al. 2006). Weibliche OE-Tiere weisen gegenüber den männlichen Artgenossen ein höheres RBP des 5-HT_{1A}R in der CA2-Region des HC, dem parietalen Cortex und dem Hypothalamus auf (Günther et al. 2011).

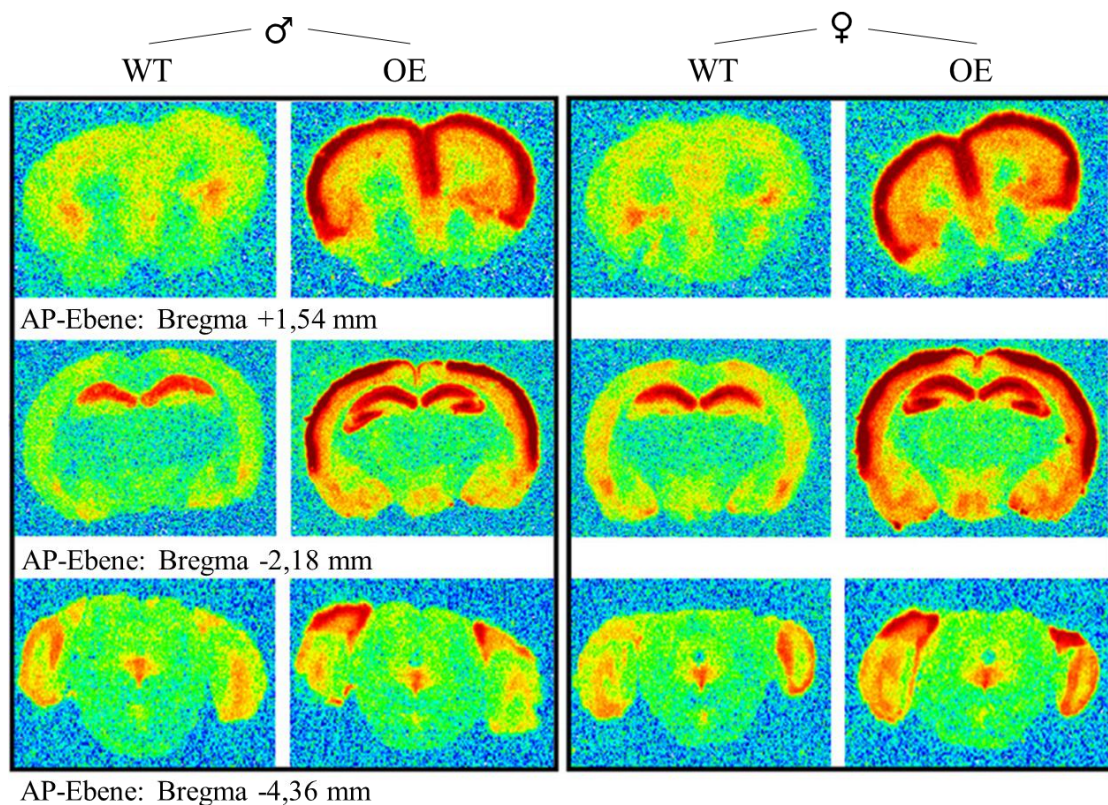


Abbildung 8: Rezeptorautoradiografie von OE- und WT-Tieren mit 8-OH-DPAT. Dargestellt ist die 5-HT_{1A}R-Dichte männlicher und weiblicher WT- und OE-Tiere. Die Rezeptordichte ist von gelb zu rot zunehmend. Auffällig ist eine starke 5-HT_{1A}R-Überexpression im GD (Reihe 2) und den äußeren Cortexschichten (Reihe 1-3) der männlichen und weiblichen OE-Tiere im Vergleich zu WT-Tieren. In den dorsalen und medianen Raphekernen ist die 5-HT_{1A}R-Expression der OE-Tiere unverändert (Reihe 3) (modifiziert nach Günther et al. (2011)).

Da es Hinweise auf eine Beteiligung des 5-HT_{1A}R an der Regulation der adulten Neurogenese gibt (s. Kap. 2.3.3), wurden bei unbehandelten OE-Tieren auch neurologische Aspekte näher untersucht. Das hippocampale Volumen der OE-Tiere ist gegenüber den WT-Tieren signifikant vergrößert (Noto et al. 2016). Außerdem ist die Anzahl neugebildeter hippocampaler Zellen bei OE-Tieren signifikant höher als bei WT-Tieren (s. Abb. 9 A). Wird die Zelldifferenzierung betrachtet, sind sowohl Stamm- als auch Vorläuferzellen betroffen. Bei Betrachtung des

Zellsurvivals ist erkennbar, dass weibliche OE-Tiere eine signifikant höhere Survivalrate aufweisen als weibliche WT-Tiere (s. Abb. 9 B) (Noto et al. 2016).

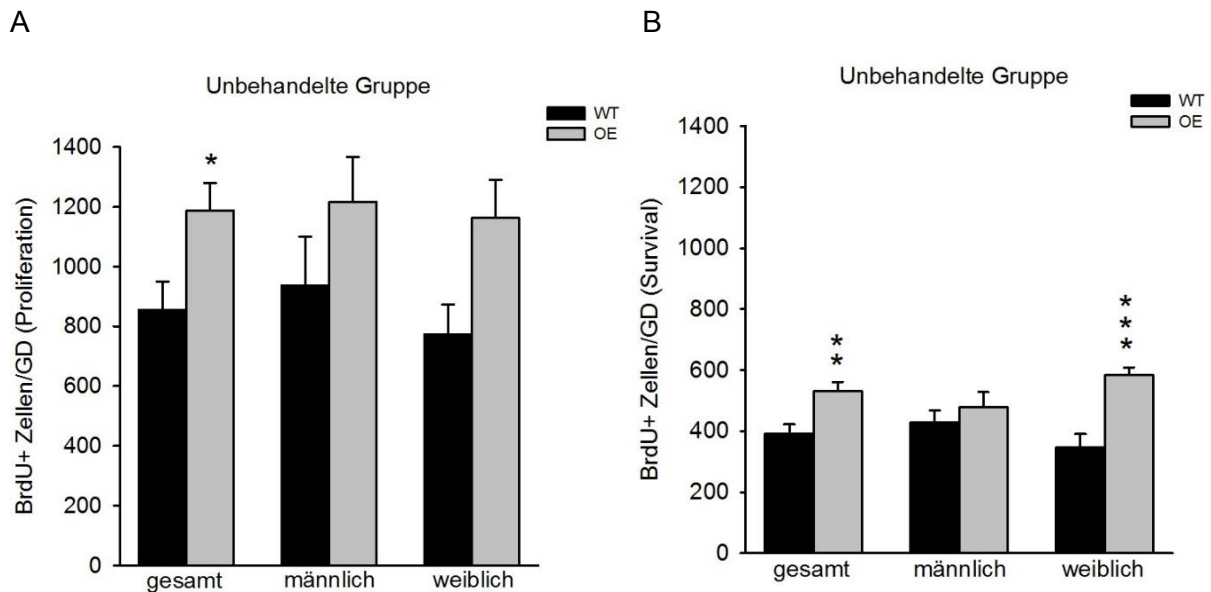


Abbildung 9: Zellproliferation (A) und Zellsurvival (B) im GD ungeschlechtlicher OE- und WT-Tiere. Die Anzahl der BrdU+ Zellen ist bei ungeschlechtlichen OE-Tieren in der Zellproliferation und im Zellsurvival signifikant höher als bei WT-Tieren ($n = 10-12/\text{Gruppe}$; *signifikant für $p < 0,05$, **signifikant für $p < 0,01$, ***signifikant für $p < 0,001$) (modifiziert nach Noto (2016)).

Eine weitere Charakterisierung des OE-Tiermodells zeigte Unterschiede im depressionsassoziierten Verhalten **ungeschlechtlicher** OE- und WT-Tiere. Männliche OE-Tiere wiesen sowohl eine verlängerte Schwimmzeit im *Forced swim*-Test als auch einen höheren Zuckerlösungs-Konsum im Sucrose Präferenz-Test verglichen mit männlichen WT-Tieren auf. Beides kann als „antidepressives“ Verhalten der männlichen OE-Tiere interpretiert werden (Rothe 2008). Bei weiblichen Tieren konnten in den durchgeführten Verhaltensuntersuchungen bisher keine Unterschiede im depressionsassoziierten Verhalten festgestellt werden. Im angstassoziierten Verhalten (*Inhibitory avoidance*-Test *Elevated plus maze*-Test und *Free exploratory*-Test), im hippocampusabhängigen Lernen (*Morris water maze*-Test und *Hole board habituation*-Test) und in der motorischen Aktivität (*Open field*-Test) weicht das Verhalten der OE-Tiere nicht signifikant von dem der WT-Tiere ab (Bert et al. 2006, Bert et al. 2008). Im *Social recognition*-Test weisen männliche OE-Mäuse Defizite in der Wiedererkennung von Artgenossen auf (Bert et al. 2008). Dies ist ein Hinweis auf ein eingeschränktes soziales Lernen.

Um die Auswirkungen einer gesteigerten Aktivierung der postsynaptischen 5-HT_{1A}R auf das Verhalten der OE-Tiere untersuchen zu können, wurden Verhaltensuntersuchungen nach **einmaliger Gabe des 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT** durchgeführt. Die einmalige Gabe von 8-OH-DPAT bewirkte bei OE-Tieren keine Veränderung des angstassoziierten Verhaltens. Allgemein reagieren OE-Tiere auf die Gabe des Agonisten jedoch deutlich sensibler als

WT-Tiere. So ist nach 8-OH-DPAT-Applikation die motorische Aktivität der OE-Tiere bereits bei einer deutlich geringeren Dosierung als bei WT-Tieren stark eingeschränkt. Symptome des Serotonin-Syndroms, wie beispielsweise eine hypotherme Reaktion, sind nach Gabe von 8-OH-DPAT bei OE-Tieren viel ausgeprägter und erscheinen bei geringerer Dosierung als bei WT-Tieren (Bert et al. 2006). Die Agonisten-Gabe hat zudem Auswirkungen auf das Fressverhalten der OE-Tiere in Form einer Hyperphagie (Brosda et al. 2015). Im FST verlängert die 8-OH-DPAT-Gabe die Immobilitätszeit der männlichen OE-Tiere. Die weiblichen OE-Tiere und die WT-Tiere zeigen keine Veränderung nach Agonisten-Gabe (Rothe 2008). Nach einmaliger Antidepressiva-Gabe (SSRI) zeigen männliche OE- und WT-Tiere eine signifikant verkürzte Immobilitätszeit. Bei der weiblichen Subpopulation zeigt ausschließlich die Gruppe der OE-Tiere eine signifikant verkürzte Immobilitätszeit.

Insgesamt weist die OE-Maus also sowohl unbehandelt als auch nach akuter Gabe des 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT und nach akuter SSRI-Gabe „antidepressive“ Verhaltensweisen auf. Die Gehirnmorphologie betreffend zeigen jungadulte, unbehandelte OE-Mäuse im Vergleich zu WT-Tieren ein größeres hippocampales Volumen und eine vermehrte Neurogeneserate im GD. Bisherige Untersuchungen zu den Auswirkungen einer vermehrten Aktivierung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R deuten also auf **proneurogene und „antidepressive“ Eigenschaften des postsynaptischen 5-HT_{1A}R** hin. Das Modell der OE-Maus stellt somit eine einzigartige Möglichkeit zur Untersuchung der Zusammenhänge des postsynaptischen 5-HT_{1A}R, der AN und depressionsassoziierter Verhaltensweisen dar. Allerdings wurden alle bisherigen Untersuchungen im unbehandelten OE-Tiermodell oder nach akuter Substanzgabe durchgeführt, weshalb durch die Überexpression bedingte **Kompensationsmechanismen** nicht ausgeschlossen werden können. Eine chronische 5-HT_{1A}R-Stimulation im Tiermodell der OE-Maus ist unerlässlich, um Hinweise auf mögliche Kompensationsmechanismen zu erhalten oder die bereits im unbehandelten Tiermodell bzw. nach akuter 5-HT_{1A}R-Aktivierung erkennbaren proneurogenen und „antidepressiven“ Effekte zu verstärken.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Diversität der Tiermodelle in der Depressionsforschung ebenso groß ist, wie die Symptome, die ätiopathologischen Mechanismen und die Therapiemöglichkeiten der Depression. Dabei kann jedes Modell nur einen Teil des komplexen Krankheitsbildes wiedergeben. Manche Symptome, wie Suizidalität oder Schuldgefühle sind nicht in einem Tiermodell reproduzierbar. Nichtsdestotrotz leisten die Tiermodelle einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen der Depression (Price and Drevets 2012). Die OE-Maus bietet dabei eine einzigartige Möglichkeit, die Zusammenhänge zwischen postsynaptischem 5-HT_{1A}R, adulter Neurogenese und depressionsartigen Verhaltensweisen zu untersuchen. Neue Erkenntnisse zur

Ätiopathogenese der Depression sind wiederum unerlässlich für die Entwicklung neuer, selektiver antidepressiver Substanzen mit verbesserter Wirksamkeit.

2.5 Ziele der Untersuchungen

Veränderungen des 5-HT_{1A}-Rezeptorbindungspotentials und der adulten hippocampalen Neurogenese gehören zu den am häufigsten replizierten Befunden bei depressiven Patienten. Der 5-HT_{1A}R scheint sowohl eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Depression als auch in der Regulation der adulten Neurogenese einzunehmen (s. Kap. 2.2.2.2 und Kap. 2.3.5). Allerdings konnte bis jetzt nicht eindeutig geklärt werden, inwiefern diese Effekte dem prä- oder postsynaptischen 5-HT_{1A}R zuzuschreiben sind. Das in unserem Institut etablierte OE-Mausmodell mit einer permanenten Überexpression des 5-HT_{1A}R in postsynaptisch lokalisierten Gebieten bietet eine einzigartige Möglichkeit die Effekte dieses Rezeptors zu untersuchen (s. Kap. 2.4). In früheren Untersuchungen konnte an unbehandelten OE-Mäusen eine vermehrte adulte hippocampale Neurogeneserate nachgewiesen werden (Noto et al. 2016), was ein Hinweis auf einen proneurogenen Effekt des postsynaptischen 5-HT_{1A}R ist. Auch konnten an unbehandelten OE-Tieren und nach einmaliger SSRI-Gabe teilweise „antidepressive“ Verhaltensweisen festgestellt werden (Rothe 2008). Alle bisher durchgeführten Untersuchungen an der OE-Maus fanden jedoch an unbehandelten Tieren oder nach einmaliger Substanzgabe statt und es gab bisher keine konkreten Hinweise auf Kompensationsmechanismen, welche mit der Überexpression einhergehen könnten.

Ziel meines Promotionsvorhabens ist die Untersuchung der Auswirkungen einer chronischen pharmakologischen 5-HT_{1A}R-Stimulation im OE-Mausmodell auf die adulte hippocampale Neurogenese sowie auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen und das hippocampusassoziierte Lernen. Durch eine chronische 5-HT_{1A}R-Aktivierung können entweder die Effekte bisher gewonnener Ergebnisse unbehandelter oder akut behandelter OE-Tiere verstärkt oder Hinweise auf einsetzende Kompensationsmechanismen aufgedeckt werden. Weiterhin entspricht eine chronische Gabe den therapeutischen Bedingungen bei Patienten mit Depressionen, bei welchen eine Besserung der klinischen Symptomatik nach pharmakologischer Behandlung auch erst nach einigen Wochen eintritt (Gelenberg and Chesen 2000). Als Ursache hierfür wird eine 5-HT_{1A}R-vermittelte gesteigerte adulte Neurogeneserate diskutiert (Santarelli et al. 2003). Die Reifungszeit neugebildeter Neuronen könnte dabei mit der Wirklatenz von Antidepressiva in Zusammenhang stehen. Auch im vorliegenden OE-Modell sollen abschließend mögliche Zusammenhänge von adulter Neurogenese und depressionsassoziierten Verhaltensweisen bzw. das hippocampusabhängige Lernen diskutiert werden.

In der vorliegenden Studie werden depressionsassoziierte Verhaltensweisen im *Forced swim-Test* und im *Sucrose Präferenz-Test* und das hippocampusabhängige Lernen im *Novel object recognition-Test* und im *Novel object location-Test* untersucht.

Außerdem sind die positiven Auswirkungen von körperlicher Bewegung auf das Befinden depressiver Patienten und die Bedeutung von körperlichem Training als positiver Modulator der adulten Neurogenese bekannt (s. Kap. 2.1.4.2 und Kap. 2.3.3.2). Auch die Beteiligung des Serotoninsystems an der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese konnte bereits von Klempin und Mitarbeiter (2013) im Mausmodell nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie soll im Tiermodell der OE-Maus mittels freiwilligem Laufradtraining überprüft werden, ob der postsynaptische 5-HT_{1A}R proneurogene Effekte in der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese vermittelt.

Alle Untersuchungen werden bei männlichen und weiblichen Tieren durchgeführt, da Geschlechterdifferenzen sowohl aus bisherigen Untersuchungen an der OE-Maus als auch aus verschiedenen Studien in der Depressionsforschung bekannt sind. So sind Frauen deutlich häufiger von Depressionen betroffen als Männer. Des Weiteren wurden u. a. Unterschiede im 5-HT_{1A}-Rezeptorbindungspotential und dem Behandlungserfolg nach Pharmakotherapie zwischen Frauen und Männern festgestellt.

Zusammenfassend werden folgende Fragestellungen formuliert:

1. Wie wirkt sich die chronische Stimulation des 5-HT_{1A}R mittels 8-OH-DPAT auf die adulte Neurogenese in Mäusen mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT_{1A}R (OE-Maus) im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen (WT-Maus) aus?
2. Welche Auswirkungen hat freiwilliges Rennen im Laufrad auf die Proliferation und das Survival adulter hippocampaler Neuronen bei OE-Mäusen im Vergleich zu WT-Mäusen?
3. Ergeben sich nach chronischer Aktivierung des 5-HT_{1A}R mittels 8-OH-DPAT Unterschiede in depressionsassoziierten Verhaltensweisen und dem hippocampusassoziierten Lernen zwischen OE-Mäusen und WT-Mäusen und können aus diesen Ergebnissen Bezüge zu den Ergebnissen der adulten Neurogenese hergestellt werden?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Versuchstiere

Alle Untersuchungen wurden an zwei verschiedenen Mauslinien durchgeführt. Zur Klärung der genannten Fragestellungen wurde eine homozygote transgene Mauslinie mit einer permanenten **Überexpression postsynaptisch lokalisierter 5-HT_{1A}R** (OE-Maus, s. Kap. 2.5) verwendet. Die OE-Maus stammt genetisch von der NMRI-Maus ab. Als Kontrollgruppe dienten dementsprechend Wildtyp-Mäuse vom NMRI-Stamm (WT-Mäuse). Diese sind Nachzuchten eines Auszuchtstammes von Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Frankreich).

In den vorliegenden Untersuchungen wurden männliche und weibliche Tiere beider Mausstämme verwendet, da vorangegangene Untersuchungen geschlechtsspezifische Unterschiede in der adulten Neurogenese und in Verhaltenstests zeigten (Bert et al. 2006, Bert et al. 2008, Günther et al. 2011, Noto et al. 2016). Für die Durchführung der Tierversuche lagen Genehmigungen des Landesamts für Gesundheit und Soziales Berlin vor (G 0013/14 und G 0027/16, s. Tab. 2). Im Rahmen der genannten Genehmigungen wurden folgende Tiere verwendet:

Tabelle 2: Anzahl verwendeter Tiere bezogen auf die behördlich genehmigten Anzeigennummern.

	WT	OE	gesamt
G 0013/14	201	207	408
G 0027/16	24	24	48
	225	231	456

3.2 Haltung und Fütterung

Die verwendeten Mäuse wurden im Institut für Pharmakologie und Toxikologie des Fachbereichs Veterinärmedizin, Koserstraße 20, 14195 Berlin, geboren, aufgezogen und bis zum Versuchsende gehalten. Die Raumtemperatur lag ganzjährig bei 22 ± 2 °C und die Luftfeuchtigkeit betrug 55 ± 10 %. Das kontrollierte Lichtprogramm bestand aus einem 12 Stunden Tag-Nacht-Rhythmus mit einer Hellphase von 6:00 bis 18:00 Uhr (ohne Umstellung in der Sommerzeit). Die Tiere wurden bis zum Versuchsbeginn, im Alter von acht Wochen, in Gruppen von 3-10 Mäusen in Makrolon-Standardkäfigen Typ IV (Größe 590 x 380 x 200 mm) gehalten. Die Geschlechtertrennung der Tiere erfolgte nach der dritten Lebenswoche. Aufgrund von Unverträglichkeiten der männlichen Tiere ab der Geschlechtsreife wurden die Mäuse zwei Tage vor Versuchsbeginn bis zum Versuchsende einzeln gehalten. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Geschlechter gewährleisten zu können, erfolgte die

Einzelhaltung in Makrolon-Standardkäfigen Typ III (Größe 425 x 265 x 150 mm) sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen WT- und OE-Tieren. Der Käfig war mit StandardEinstreu für Labortiere eingerichtet (Lignocel® 3-4 S, JRS GmbH + Co KG, Rosenberg, Deutschland). Zur Umgebungsbereicherung wurde jeder Käfig mit grober Einstreu (AB Espen Shavings, AsBe-Wood GmbH, Buxtehude, Deutschland), Röhren und Kartons aus Pappe sowie Zellstoff als Nistmaterial ausgestattet. Frisches Trinkwasser und Standarddiätfutter (ssniff® pelletiertes Alleinfuttermittel für Ratten und Mäuse Haltung, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Deutschland) erhielten die Tiere ad libitum. Am Versuchsende wurden die Mäuse im Alter von 10 bis 14 Wochen getötet.

3.3 Durchführung der histologischen Untersuchungen

3.3.1 Chronische Serotonin_{1A}-Rezeptor-Stimulation

Die OE-Maus mit einer Überexpression postsynaptisch lokalisierter 5-HT_{1A}R stellt ein besonders geeignetes Modell zur Untersuchung der Effekte einer chronischen Stimulation des postsynaptischen 5-HT_{1A}R auf die adulte Neurogenese dar. Für die chronische Aktivierung wurde der 5-HT_{1A}R-Agonist **8-OH-DPAT** (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deutschland) verwendet, welcher in der experimentellen Pharmakologie als Standardsubstanz zur Analyse des 5-HT_{1A}R eingesetzt wird. Alle Tiere waren zu Versuchsbeginn acht Wochen alt (jungadult). OE-Mäusen, sowie zum Vergleich WT-Mäusen, wurde über einen Zeitraum von 15 Tagen einmal täglich 8-OH-DPAT (0,5 mg/kg Körpergewicht) intraperitoneal (i.p.) verabreicht. Das Injektionsvolumen betrug 10 ml/kg Körpergewicht. Die Substanz wurde täglich in 0,9 %iger Kochsalzlösung frisch gelöst (10 mg 8-OH-DPAT/ml). WT- und OE-Vehikeltiere erhielten über denselben Zeitraum eine tägliche Injektion mit Kochsalzlösung (0,9 %, i.p.), damit eventuell auftretende Substanzeffekte von Effekten, ausgelöst durch die Injektion (wie z. B. Stress), unterschieden werden können. Das Körpergewicht der Tiere wurde während der Injektionsphase alle 48 Stunden ermittelt, um einerseits das exakte Injektionsvolumen berechnen zu können und andererseits die Gewichtsentwicklung der Tiere zu beobachten. Die adulte Neurogenese wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten untersucht: Am Versuchstag 16, einem Tag nach der letzten Injektion, um Informationen über die Zellproliferation zu erhalten und am Tag 36, um das Zellüberleben zu untersuchen. Jede Substanz- und Vehikel-behandelte OE- und WT-Tiergruppe bestand wiederum aus sechs männlichen und sechs weiblichen Mäusen, woraus sich eine Gesamtzahl von 96 Tieren für diesen Versuchsteil ergibt. In Einzelfällen mussten Tiere ersetzt werden. Zwei WT-Tiere sowie ein OE-Tier der Proliferationsgruppe mussten aufgrund von Schwierigkeiten bei der immunhistologischen Färbung der Gehirnschnitte ersetzt werden. Ein weiteres OE-Tier der Proliferationsgruppe ist unerwartet verstorben und ein WT-Tier der Survivalgruppe hat im Versuchsverlauf aufgrund

von starken Atemgeräuschen und einer starken Gewichtsabnahme die Abbruchkriterien erreicht und wurde euthanasiert. Die genaue Anzahl der verwendeten Tiere für diesen Teilversuch ist in Tabelle 3 aufgelistet:

Tabelle 3: Anzahl verwendeter Tiere im Versuchsteil „Adulte Neurogenese nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation.

	WT				OE				
	Vehikel		8-OH-DPAT		Vehikel		8-OH-DPAT		
Geschlecht	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
Proliferation	7	6	7	6	6	6	7	7	52
Survival	7	6	6	6	6	6	6	6	49
Summe	14	12	13	12	12	12	13	13	101

3.3.2 Freiwilliges Laufradtraining

Um die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R für die **bewegungsinduzierte adulte Neurogenese** aufzuzeigen, wurde bei acht Wochen alten WT- und OE-Mäusen 15 Tage lang ein Laufrad im Heimatkäfig installiert. Das Laufrad stand den Tieren in dieser Zeit zur freien Verfügung. Die freiwillig zurückgelegte Distanz [m] wurde mit einem Tachometer (Union) aufgezeichnet und täglich abgelesen. Kontrolltiere hatten kein Laufrad im Käfig installiert. Bei allen Tieren wurde zur Gewichtskontrolle im Abstand von 48 Stunden das Körpergewicht ermittelt. Auch hier wurde die adulte Neurogenese, wie bereits in Kapitel 3.3.1 beschrieben, zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, an Tag 16 und Tag 36, untersucht. Gruppengrößen bestehend aus sechs männlichen und sechs weiblichen OE- und WT-Tieren pro Laufrad- und Kontrollgruppe, ergeben eine Tierzahl von 96 Tieren. 3 OE-Tiere und 2 WT-Tiere der Survivalgruppe mussten aufgrund von unzureichender immunhistochemischer Anfärbbarkeit der Gewebe ersetzt werden. Die genaue Anzahl und Aufteilung der verwendeten Tiere für diesen Teilversuch sind in Tabelle 4 aufgelistet:

Tabelle 4: Anzahl verwendeter Tiere im Versuchsteil „Adulte Neurogenese nach freiwilligem Laufradtraining“.

	WT				OE				
	ohne Laufrad		mit Laufrad		ohne Laufrad		mit Laufrad		
Geschlecht	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
Proliferation	6	6	6	6	6	6	6	6	48
Survival	6	6	8	6	7	6	8	6	53
Summe	12	12	14	12	13	12	14	12	101

3.3.3 In vivo-Markierung proliferierender Hippocampusneurone

Die nachfolgend beschriebene in vivo-Markierung von neuronalen Zellen erfolgte an allen Mäusen aus den in Kapitel 3.3.1 und 3.3.2 beschriebenen Teilversuchen. Um proliferierende Zellen im Gehirngewebe zu markieren, wurde 5-Bromo-2'-deoxyuridin (BrdU, Abcam®, Großbritannien) verwendet. **BrdU** ist ein **Proliferationsmarker**, welcher als Thymidin-Analogon in der Synthese-Phase (S-Phase) des Zellzyklus in die DNS eingebaut wird und anschließend immunhistochemisch detektiert werden kann.

Die S-Phase des Zellzyklus im HC einer Maus dauert ca. acht Stunden (Hayes and Nowakowski 2002). Die Substanz BrdU weist eine Halbwertszeit von wenigen Stunden auf (Mandyam et al. 2007, C. Zhao 2013). Um das Zeitfenster einer erfolgreichen Inkorporation von BrdU zu vergrößern, erfolgte eine dreimalige BrdU-Injektion (50 mg/kg Körpergewicht) im Abstand von 24 Stunden an den Behandlungstagen 13-15. BrdU wurde täglich in physiologischer (0,9 %iger) Kochsalzlösung ca. eine Stunde vor der Injektion frisch angesetzt, gefiltert und körperwarm i.p. appliziert (10 mg BrdU/ml). Das Injektionsvolumen betrug 5 ml/kg Körpergewicht.

3.3.4 Gewebeaufbereitung

Die Perfusion der Tiere erfolgte zu zwei verschiedenen Zeitpunkten nach der letzten BrdU-Injektion. Um die **Zellproliferation** zu untersuchen, wurde die Hälfte der Tiere einen Tag nach der letzten BrdU-Injektion, im Alter von zehn Wochen, perfundiert. Die andere Hälfte der Tiere wurde 21 Tage nach der letzten BrdU-Injektion, im Alter von 13 Wochen, zur Analyse des **Zellsurvival** perfundiert (s. Abb. 10).

Material und Methoden

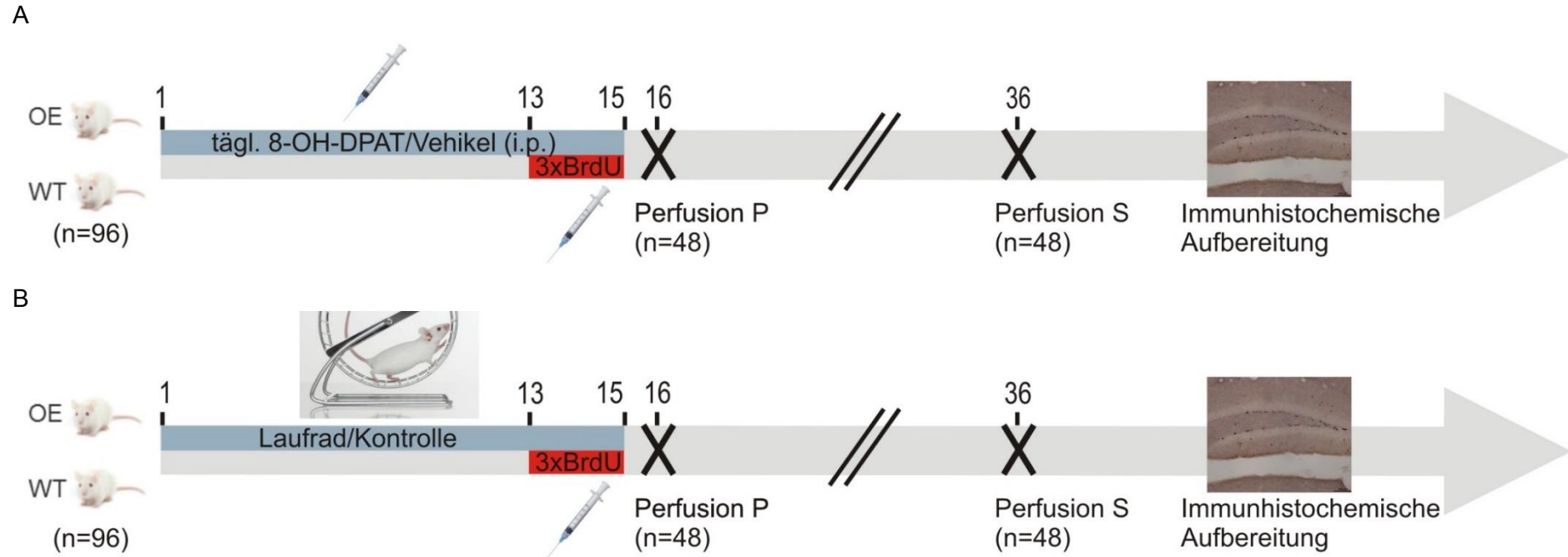


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf zur Durchführung der histologischen Untersuchungen. **A:** Chronische 5-HT_{1A}R-Stimulation. OE- und WT-Tiere erhielten über einen Zeitraum von 15 Tagen eine tägliche Substanz-/ Vehikel-Injektion., **B:** Freiwilliges Lauftradtraining. OE- und WT-Tiere hatten für einen Zeitraum von 15 Tagen ein Lauftrad im Heimkäfig zur freien Verfügung. Kontrolltiere hatten kein Lauftrad im Heimkäfig installiert. Alle Tiere aus **A** und **B** erhielten an den Tagen 13-15 eine tägliche BrdU-Injektion. Die Perfusionsen fanden an den Tagen 16 bzw. 36 statt, um die Zellproliferation bzw. das Zellsurvival zu untersuchen. Anschließend erfolgte eine immunohistochemische Gewebeaufbereitung.

Die zu perfundierenden Mäuse wurden, nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation oder freiwilligem Laufradtraining, sowie entsprechende Kontrolltiere (s. Kap. 3.3.1 und 3.3.2) am Tag 16 bzw. 36 durch eine i.p. Pentobarbital-Injektion (100 mg/kg Körpergewicht; Narcodorm®) tief narkotisiert. Nachdem der Zwischenzehenreflex der Hintergliedmaße erloschen war und die Atmung ausgesetzt hatte, wurden die Tiere fixiert und die Brusthöhle eröffnet. In den linken Ventrikel wurde eine Knopfkanüle eingeführt, die über einen Schlauch mit einer Pumpe (Fisher Scientific, Deutschland) verbunden war. Das rechte Atrium wurde durch einen feinen Schnitt geöffnet, um einen Flüssigkeitsaustritt aus dem Körper zu ermöglichen. Anschließend erfolgte eine sechsminütige transkardiale Durchspülung mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS; Herstellung s. tabellarischer Anhang), gefolgt von einer sechsminütigen Perfusion mit einer 4 %igen Paraformaldehyd-Lösung (PFA 4 %; Herstellung s. tabellarischer Anhang). Nach 30 Minuten wurde der Kopf des Tieres abgetrennt, das Gehirn freipräpariert, entnommen und weitere 24 Stunden bei 4 °C in PFA 4 % nachfixiert. Das Gehirn wurde zur Kryoprotektion in einer 30 %igen Glucose-Lösung (Herstellung s. tabellarischer Anhang) bei 4 °C mindestens 48 Stunden aufbewahrt, bis es auf den Boden des Gefäßes abgesunken war. Daraufhin wurden mit einem Gefriermikrotom (Microm HM 400 R® von Microm, Deutschland) 40 µm dicke, coronale Schnitte angefertigt. Dafür wurde das Gehirn mit Gewebereinbettmedium (Tissue-tec®, Carl Roth, Deutschland) auf dem Gefrierblock des Mikrotoms fixiert und anschließend geschnitten. Bis zur immunhistochemischen Färbung wurden die Gehirnschnitte in 8 Serien, in mit Kryoprotektant (Herstellung s. tabellarischer Anhang) befüllten Mikrotiterplatten (Starlab, Hamburg), bei 4 °C gelagert.

3.3.5 Immunhistochemischer Nachweis

Mit immunhistochemischen Methoden lassen sich Moleküle mit antigenen Eigenschaften mittels spezifischer Antikörper anfärben und unter dem Mikroskop sichtbar machen. Hier wurde der Proliferationsmarker BrdU verwendet, um neugebildete Zellen im GD der Maus immunhistochemisch darzustellen. Dabei wurden folgende Schritte durchgeführt:

1. Waschen der Schnitte
2. Hemmung der endogenen Peroxidase
3. Waschen der Schnitte
4. Proteinvorbereitung auf Antikörperbindung und pH-Neutralisation
5. Waschen der Schnitte
4. Proteinblockierung
5. Inkubation mit Primärantikörpern
6. Waschen der Schnitte
7. Proteinblockierung

Material und Methoden

8. Inkubation mit Sekundärantikörpern
9. Waschen der Schnitte
10. Enzymmarkierung
11. Waschen der Schnitte
12. Färbung durch Chromogenzugabe
13. Waschen der Schnitte
14. Aufziehen der Schnitte auf Objektträger und Fixierung

Für die immunhistochemische Markierung wurde jeder achte Schnitt eines Gehirns im Free-Floating-Verfahren angefärbt. Pro Färbedurchgang wurden die Schnitte von 10 Gehirnen angefärbt. Zunächst wurden die Schnitte dreimal je fünf Minuten in TRIS-Pufferlösung (TBS; Herstellung s. tabellarischer Anhang) gewaschen. Danach wurden die Schnitte 30 Minuten in 0,6 %iger H₂O₂-TBS-Lösung inkubiert, um die endogene Peroxidase-Aktivität der Zellen zu hemmen. Nach erneutem dreimaligen Waschen in TBS folgte eine 20-minütige Inkubation bei 37 °C in Salzsäure 2N (Herstellung s. tabellarischer Anhang), um das in die DNS eingebaute BrdU-Antigen für die folgende Proteinbindung freizulegen. Anschließend fand eine pH-Neutralisation für 10 Minuten in 0,1 M Boratpuffer (Herstellung s. tabellarischer Anhang) statt. Die Schnitte wurden sechsmal in TBS gewaschen und zur Proteinblockierung, also zur Verhinderung unspezifischer Bindungen, für 30 Minuten in TBS+ (Herstellung s. tabellarischer Anhang) auf einem Rüttler (Inkubationsschüttler Typ VX2®, Heidolph, Deutschland) inkubiert. Im Anschluss wurden die Schnitte für 20 Stunden in TBS+ und dem Primärantikörper Ratte anti-BrdU (Konzentration 1:500; BioRad Laboratories, USA) auf einem Rüttler bei 4 °C in einen Kühlschrank verbracht. Am nächsten Tag erfolgten ein zweimaliger Waschgang in TBS und ein Waschgang in TBS+. Anschließend wurden die Schnitte zwei Stunden mit dem Sekundärantikörper Esel IgG anti-Ratte IgG (Dianova, Deutschland) in TBS+ (Konzentration 1:250) bei Raumtemperatur inkubiert. Auf eine dreimalige Waschphase in TBS folgte eine einstündige Inkubation der Schnitte in einer Avidin-Biotin-Peroxidase-Lösung (Vectastain® ABC-Kit, Vector Laboratories, USA). Unter Anwendung der indirekten Avidin-Biotin-Komplex-Nachweismethode bilden sich makromolekulare Komplexe, an welche der biotinylierte sekundäre Antikörper bindet. Die Lokalisation der Antigene wird durch das Chromogen 3,3'-Diaminobezidin (DAB) sichtbar gemacht. Dazu wurden die Schnitte, nach dreimaligem Waschen in TBS, zehn Minuten in DAB-Nickel-Lösung (Herstellung s. tabellarischer Anhang) inkubiert, bis die Peroxidase durch die Zugabe von H₂O₂ aus dem ABC-Kit aktiviert wurde und ein dunkelbrauner Farbkomplex entstanden ist. Nach erneutem dreimaligen Waschen in TBS wurden die Gehirnschnitte in einer Gelatine-Lösung (Herstellung s. tabellarischer Anhang) auf beschriftete Objektträger von anterior nach posterior aufgezogen und anschließend luftgetrocknet. Eine Entfettung der Objektträger erfolgte durch 60-sekündiges Eintauchen in

Xylolersatzmedium. Abschließend wurden die Objektträger mit dem Eindeckmedium Roti-Histokitt® (Carl Roth, Deutschland) eingedeckt.

3.3.6 Auswertung und Quantifizierung

Die Objektträger wurden verschlüsselt ausgewertet. Die Auswertung der Schnitte erfolgte selbstständig am Lichtmikroskop „Axioskop HBO 50/AC®“ (Carl Zeiss, Deutschland) des Instituts für Veterinär-Anatomie der Freien Universität Berlin. Dabei wurden die Kamera „High definition color camera head DS-Fi1c®“ und die PC-Kontrolleinheit „PC-Use Control Unit DS-U3®“ einschließlich des Bildanalysesystems „NIS-Elements AR 3.2®“ von Nikon zur Zellzählung verwendet. Alle BrdU-positiven (BrdU+) Zellen der SGZ des linken und rechten dorsalen GD wurden in jedem achten Schnitt der AP-Ebene -1,20 bis 3,30 relativ zu Bregma gezählt (s. Abb. 11).

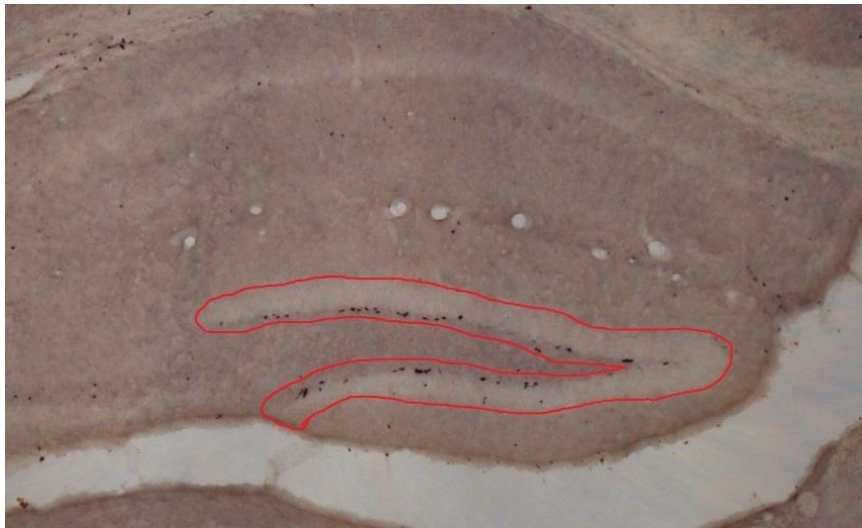


Abbildung 11: *Histologische Darstellung des Gyrus dentatus einer Maus. Die Körnerzellschicht mit BrdU+ Zellen in der Subgranularzone ist rot markiert.*

Zur Bestimmung der AP-Ebene wurde der Atlas „*The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*“ (Keith Franklin 2008) verwendet. Bei einzelnen nicht auswertbaren Schnitten wurde ein Mittelwert aus vorherigem und nachfolgendem Schnitt für die Anzahl BrdU+ Zellen berechnet. Befand sich der nicht auswertbare Schnitt an erster oder letzter Position des ausgewerteten AP-Bereiches, wurde die Anzahl BrdU+ Zellen vom nachfolgenden bzw. vorangehenden Schnitt übernommen. Anschließend wurde die Summe aller ausgezählten BrdU+ Zellen gebildet. Bei Auswertung jedes achten Schnittes wurde das Ergebnis mit acht multipliziert, um die absolute Anzahl BrdU+ Zellen zu erhalten. Zur Ermittlung der absoluten Zellzahl pro GD wurde der berechnete Wert halbiert. So ergibt sich folgende Formel zur Zellzahlbestimmung:

$$\text{Zellzahl (pro GD)} = \frac{\text{Anzahl immunreaktiver Zellen} \times 8}{2}$$

Zur anschließenden statistischen Auswertung (s. Kap. 3.5) wurden die Verblindungen der Objektträger entfernt und die erhobenen Zellzahlen den entsprechenden Tiergruppen zugeordnet.

3.4 Durchführung der verhaltenspharmakologischen Untersuchungen

Um ergänzend die funktionelle Relevanz der zuvor untersuchten morphologischen neuronalen Veränderungen bei OE- und WT-Mäusen nach chronischer Aktivierung des 5-HT_{1A}R darzustellen, wurden vier verschiedene Verhaltensuntersuchungen durchgeführt. Da eine veränderte AN im HC, wie bereits erwähnt, sowohl mit Depressionen als auch mit speziellen Lernprozessen (hippocampusabhängiges Lernen) in Verbindung gebracht wird, liegt der Fokus der Verhaltensanalyse auf diesen beiden Bereichen.

Vor der Durchführung der Verhaltenstests erfolgte, wie bereits in 3.3.1 beschrieben, eine 15-tägige **Behandlung** acht Wochen alter OE- und WT-Tiere mit **8-OH-DPAT** (0,5mg/kg Körpergewicht, i.p.) bzw. Vehikel (0,9% NaCl, i.p.). Die Tiere wurden zur exakten Volumeberechnung und zur Gewichtskontrolle während der Injektionsphase alle 48 Stunden gewogen. Zudem erhielt eine gleichaltrige Kontrollgruppe keine Behandlung, um mögliche Effekte der Injektionen auf das Verhalten der Tiere von Substanzeffekten differenzieren zu können. Damit aus den Ergebnissen der Verhaltenstests Bezug zu den Befunden der histologischen Untersuchungen hergestellt werden kann, wurde den Substanz- und Vehikel-behandelten Mäusen an den Tagen 13-15, statt der BrdU-Injektion, täglich eine Vehikel-Injektion (0,9 % NaCl, i.p.) verabreicht. Die Verhaltenstests fanden nach einer 13-tägigen Pause nach Abschluss der Injektionsphase, ab Versuchstag 28, statt, um die Funktion der proliferierten und differenzierten Neurone auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen und das hippocampusabhängige Lernen analysieren zu können. Zu diesem Zeitpunkt waren die Tiere 12 Wochen alt. Jede Maus durchlief innerhalb von 14 Tagen insgesamt zwei der vier durchgeführten Verhaltenstests (*Novel object recognition*-Test mit anschließendem *Forced swim*-Test oder *Novel object location*-Test mit anschließendem Sucrose Präferenz-Test; s. Abb. 12). Dabei wird mit jeweils einem Test **depressionsartiges Verhalten (*Forced swim-Test* oder *Sucrose Präferenz-Test*)** und dem anderen Test **hippocampusabhängiges Lernen (*Novel object recognition-Test* oder *Novel object location-Test*)** untersucht. Zwischen dem Abschluss des ersten Tests und dem Beginn des zweiten Tests lagen mindestens vier Tage Pause. Die Verhaltenstests wurden zwischen 8:00 Uhr und 12:00 Uhr durchgeführt. Eine Übersicht über den zeitlichen Verlauf der verhaltenspharmakologischen Untersuchungen zeigt Abbildung 12.

Material und Methoden

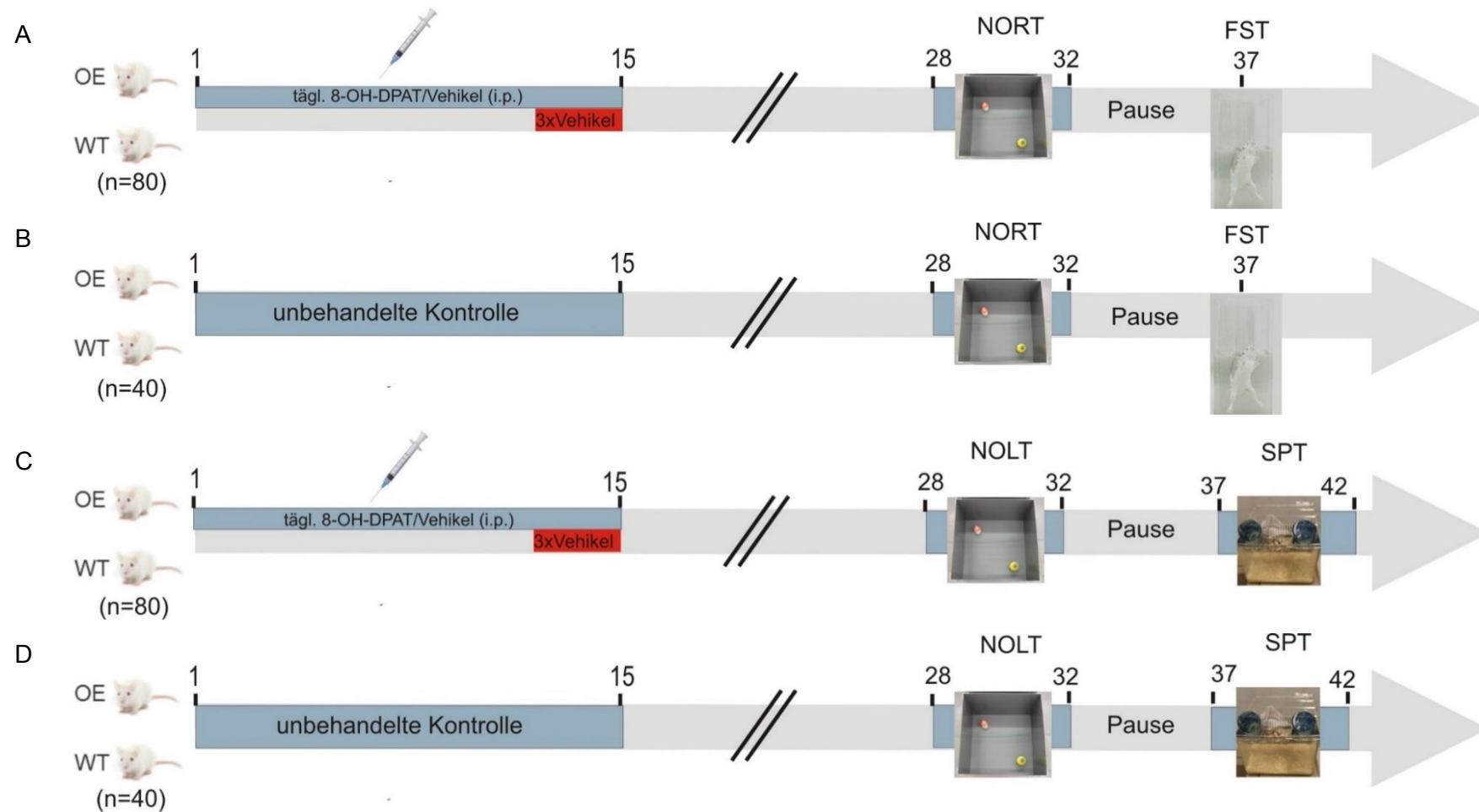


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der verhaltenspharmakologischen Untersuchungen. **A:** OE- und WT-Mäuse wurden 15 Tage mit 8-OH-DPAT / Vehikel behandelt und absolvierten anschließend den Novel object recognition-Test (NORT) und den Forced swim-Test (FST), **B:** Unbehandelte OE- / WT-Kontrollgruppe im NORT und FST, **C:** OE- und WT-Mäuse wurden 15 Tage mit 8-OH-DPAT / Vehikel behandelt und absolvierten anschließend den Novel object location-Test (NOLT) und den Sucrose Präferenz-Test (SPT), **D:** Unbehandelte OE- / WT-Kontrollgruppe im NOLT und SPT.

Jede OE- und WT-Tiergruppe (à Kontrolle / Vehikel / Substanz) bestand aus jeweils zehn männlichen und zehn weiblichen Mäusen, was eine Gesamtanzahl von 240 Tieren ergibt. In Einzelfällen mussten Tiere ersetzt werden. Bei einer Tiergruppe von 12 Tieren im NORT und FST war aufgrund von erheblichen technischen Problemen bei der Raumklimatisierung des Versuchsraums keine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den anderen Gruppen gewährleistet, sodass die Durchführung mit 12 Tieren wiederholt werden musste. Des Weiteren wurden zwei männliche WT-Tiere aufgrund von Gewichtsverlusten von mehr als 20 % und respiratorischer Dyspnoe bzw. aufgrund von ZNS-Symptomen vorzeitig aus dem Versuch genommen und entsprechend der Abbruchkriterien euthanasiert. Auch diese Tiere mussten ersetzt werden. Die genaue Anzahl und Aufteilung der verwendeten Tiere für die Verhaltensversuche sind in Tabelle 5 aufgelistet:

Tabelle 5: Anzahl verwendeter Tiere im Versuchsteil „Verhaltenspharmakologische Untersuchungen“.

	WT						OE						
	Kontrolle		Vehikel		8-OH-DPAT		Kontrolle		Vehikel		8-OH-DPAT		
Geschlecht	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
NORT+FST	10	10	10	11	10	11	12	11	12	11	12	12	132
NOLT+SPT	10	10	12	10	10	10	10	10	10	10	10	10	122
Summe	20	20	22	21	20	21	12	21	22	21	22	22	254

NORT = Novel object recognition-Test, FST = Forced swim-Test, NOLT = Novel object location-Test, SPT = Sucrose Präferenz-Test

3.4.1 Verhaltenstests als Depressionsmodell an der Maus

Depressionsassoziierte Verhaltensweisen können im Tiermodell mittels verschiedener Verhaltenstests untersucht werden. In der vorliegenden Studie wurden der *Forced swim*-Test und der Sucrose Präferenz-Test durchgeführt.

Forced swim-Test

Mittels des *Forced swim*-Tests (FST) kann **depressionsähnliches Verhalten** im Tiermodell untersucht werden. Der Test wurde bereits im Jahr 1977 von Porsolt entwickelt und gilt bis heute als Standard-Screening-Test für potentiell antidepressive Substanzen (Porsolt et al. 1977). Er zeichnet sich durch eine gute *Predictive*-Validität aus (Petit-Demouliere et al. 2005). Beim FST befindet sich das Tier in einem wassergefüllten Zylinder. Die Maus schwimmt zunächst, um der Situation zu entkommen. Nach einiger Zeit lässt sie sich nur noch treiben und nimmt eine charakteristische immobile Haltung ein. Dabei wird eine längere Immobilitätszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe mit **verzweiflungsbasiertem Verhalten** assoziiert. Auch beim Menschen gehört Verzweiflung zu den Hauptsymptomen der Depression (s. Kap. 2.1.1).

In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Gabe zahlreicher antidepressiver Substanzen die Immobilitätszeit im FST bei der Maus verkürzen kann (Kara et al. 2018). Es gibt Hinweise auf eine Beteiligung des 5-HT-Systems und speziell des 5-HT_{1A}R am antidepressiven Effekt im FST. Verschiedene Studien zeigten eine Verkürzung der Immobilitätszeit bei Mäusen nach einer akuten Gabe von 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten (Wieland and Lucki 1990, Borsini 1995).

In der vorliegenden Studie wurde der FST in modifizierter Form durchgeführt. Dabei wurde die Maus sechs Minuten lang in einem mit Wasser (25 ± 1 °C) gefüllten Glaszylinder (Durchmesser 18 cm, Höhe 27 cm) gesetzt. Es wurden zwei Mäuse parallel getestet und ein Sichtschutz zwischen den Glaszylindern installiert. Die Höhe des Wasserspiegels (20 cm) war so bemessen, dass die Maus sich weder mit der Schwanzspitze am Boden abstoßen noch aus dem Glas entkommen konnte. Nach sechs Minuten wurde die Maus in ihren Heimkäfig zurückgesetzt und das Wasser in dem Glaszylinder ausgetauscht, um Geruchsspuren der Artgenossen zu eliminieren. Der FST wurde mit einer Kamera (Canon Digital IXUS 870 IS, Canon, Japan) aufgezeichnet. Bei der Auswertung der Aufzeichnungen wurden mit einer Stoppuhr jeweils **Schwimmzeit**, **Immobilitätszeit** und „**Strugglezeit**“ in Sekunden gemessen. Als „*Struggle*“ werden heftige, stoßweise, senkrechte Bewegungen im Wasser bezeichnet, im Gegensatz zum gleichmäßigen, vorwärts gerichteten Schwimmen an der Wasseroberfläche. Das Verhalten wurde als immobil bewertet, wenn von der Maus nur noch Bewegungen durchgeführt wurden, die notwendig sind, um nicht unterzugehen. Dabei lässt sich die Maus ruhig im Wasser treiben und kleine Bewegungen einzelner Pfoten ermöglichen den Kopf über Wasser zu halten. Eine längere Immobilitätszeit ist in diesem Modell mit einem verzweiflungsbasierten Verhalten korreliert.

Sucrose Präferenz-Test

Mithilfe des Sucrose Präferenz-Tests (SPT) kann Anhedonie-basiertes Verhalten im Tiermodell untersucht werden. Anhedonie bezeichnet im Allgemeinen eine verminderte Fähigkeit zum Empfinden von Freude oder Lust (Thomsen 2015) und stellt ein weiteres Hauptsymptom der Depression dar (s. Kap. 2.1.1). Die Bewertung des depressionsartigen Verhaltens ist hier, im Gegensatz zum FST, unabhängig von der motorischen Aktivität der Versuchstiere.

Der SPT wurde in der vorliegenden Studie wie folgt durchgeführt: Zwei Wochen vor Beginn des SPT wurden die Tiere bereits an zwei Flaschen mit Trinkwasser links und rechts der Futterraufe gewöhnt (s. Abb. 13). Während des Versuchs wurde der Maus über einen Zeitraum von sechs Tagen jeweils eine Flasche mit Trinkwasser und eine mit 2 %iger Sucrose-Lösung in ihrem Heimkäfig angeboten. Bei der einen Hälfte der Tiere befand sich die Trinkwasserflasche an Tag 1 auf der linken und bei den anderen Tieren auf der rechten Seite

der Futterraufe. Täglich wurden das Wasser und die frisch angesetzte Sucrose-Lösung erneuert und die Positionen der beiden Flaschen gewechselt, um mögliche Präferenzen bezüglich der Seitenwahl auszuschließen (s. Abb. 14). Die ersten drei Tage dienten der Habituation an die Sucrose-Lösung und die veränderte Position der Trinkflasche. Die Körpergewichte der Tiere wurden am ersten und letzten Tag des SPT bestimmt. Beide Trinkflaschen wurden alle 24 Stunden vor und nach dem Wasserwechsel gewogen (Typ BP2100, Sartorius AG, Göttingen). Die entnommene Menge [g] an Sucrose-Lösung und Wasser wurde aus der Differenz der Einwaage des Vortages und dem neu abgelesenen Wert berechnet. Die Gesamttrinkmenge pro Tag ergibt sich aus der Summe der entnommenen Wasser- und Sucrose-Lösungsmenge. Der Sucrose-Lösung-Konsum (SLK) errechnet sich also wie folgt:

$$\text{SLK (\%)} = \frac{\text{Entnommene Menge Sucrose - Lösung [g]}/24\text{h}}{\text{Gesamttrinkmenge [g]}/24\text{h}}$$



Abbildung 13: Positionierung der zwei Flaschen während des SPT.

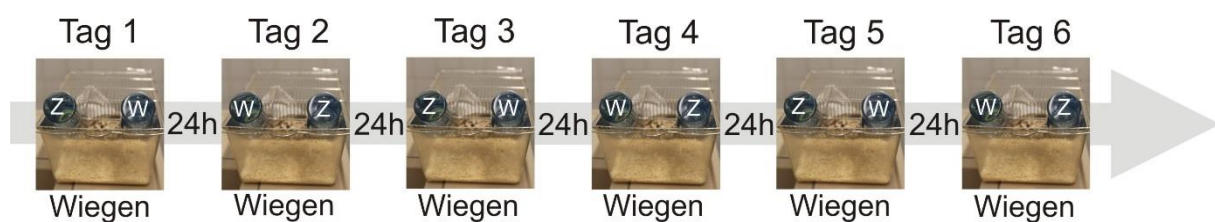


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des SPT. Chronisch 8-OH-DPAT / Vehikel-behandelten / unbehandelten OE- und WT-Tieren wurden sechs Tage lang jeweils eine Trinkflasche mit 2%iger Sucrose-Lösung (Z) und eine mit Trinkwasser (W) angeboten. Währenddessen wurden die Flaschen täglich gewogen und anschließend die Flaschenpositionen (rechts / links) getauscht.

Ein SLK unter 65 % der Tagestrinkmenge wurde als Anhedonie-basiertes Verhalten gewertet. Dieser Grenzwert hat sich bereits in einer vorangegangenen Studie in unserem Institut bewährt (Rothe 2008) und wurde zur Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten mit den Ergebnissen von Rothe in der vorliegenden Studie ebenfalls angewendet.

3.4.2 Hippocampusabhängige Lerntests an der Maus

Novel object recognition-Test

Der *Novel object recognition-Test* (NORT) beruht auf der **Objekt-Wiedererkennung**, also dem Unterscheiden neuer und bekannter Objekte. Dies stellt eine zentrale Funktion des HC dar. Dabei werden neu gewonnene mit gespeicherten Informationen verglichen und überprüft, ob ein Objekt bereits bekannt oder neu ist. Es gibt drei Lernphasen: Die Habituation an die Umgebung, die „Familiarisation“ und die Rekonsolidierung. Während der Habituation gewöhnt sich das Tier an die neue Umgebung. In der „Familiarisationsphase“ kann das Tier mehrere gleiche Objekte im *Open field* erkunden. Beim Prozess der Rekonsolidierung werden die charakteristischen Eigenschaften eines Gegenstandes wahrgenommen und mit bekannten Erinnerungen verglichen. Im Testdurchlauf wird schließlich ein bekanntes Objekt durch ein neues ausgetauscht und die Explorationszeit an den Objekten gemessen. Dabei wird ein neues Objekt gewöhnlich länger exploriert als ein bekanntes.

In der vorliegenden Studie wurden die Tiere eine Woche vor Beginn der Verhaltensuntersuchungen zur Habituation an die Umgebung in ihren Käfigen in den Versuchsraum verbracht. Die Durchführung der Versuche erfolgte in einer schallisolierten Untersuchungskammer (2,0 x 2,0 x 2,5 m), in der die Versuchsaapparaturen aufgebaut waren. Die Leuchtstoffröhren in der Kammer wurden auf eine Beleuchtungsstärke von 50 Lux im Zentrum der Versuchsaapparatur eingestellt. Eine Videokamera (Sanyo Denki K.K., Japan), die an einen Monitor (Samsung, Südkorea) und einen Videorecorder (Panasonic, NV-HS 860, Japan) außerhalb der Kammer im Versuchsraum angeschlossen ist, hat die Verhaltensversuche aufgezeichnet. So konnten die Aufzeichnungen ausgewertet werden, ohne die Tiere in ihrem Verhalten zu stören. Für den Verhaltenstest wurden die Mäuse fünfmal fünf Minuten im Abstand von jeweils 24 Stunden einzeln in ein *Open field* (40 x 40 x 27 cm) gesetzt (s. Abb. 15). Die ersten drei Durchläufe dienten der Gewöhnung an die neue Umgebung, wobei das *Open field* keine Gegenstände enthielt (s. Abb. 16 A). Während dieser Phase wurde die zurückgelegte Strecke [m] gemessen. Eine Abnahme der gelaufenen Distanz zeigt eine **Habituation** an die neue Umgebung. Im vierten Durchlauf wurden zwei gleiche Objekte im *Open field* präsentiert. Dabei handelte es sich entweder um zwei gleiche Zitronen- oder Ohrtropfflaschen, die diagonal gegenüber (unten links und oben rechts oder unten rechts und oben links) mit 10 cm Abstand von den Wänden am Boden befestigt wurden (s. Abb. 16 B / C). Die Auswahl der präsentierten Objekte sowie deren Positionierungen an Tag vier wurden zwischen den Tiergruppen randomisiert. Nach weiteren 24 Stunden wurden die Mäuse am Testtag erneut 5 Minuten lang in das *Open field* gesetzt. In diesem Durchlauf wurde ein bekanntes Objekt durch ein neues ersetzt (Ohrtropfflasche durch Zitronenflasche und umgekehrt). Nach jedem Durchlauf wurden die Mäuse in ihren Heimkäfig zurückgesetzt. Das

Open field und die Gegenstände wurden nach jedem Durchlauf mit Meliseptol®-Isopropanol-Lösung (1:3; B. Braun Melsungen AG, Deutschland) gereinigt und anschließend trockengewischt. Weiterhin zu erwähnen ist, dass in der vorliegenden Studie bei einem Zeitabstand von 24 Stunden zwischen den Durchläufen die **Langzeitwiedererkennung** der Objekte analysiert wird (Reger et al. 2009), was einhergeht mit der Annahme, dass der HC bei der Überführung von Informationen aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis eine zentrale Rolle einnimmt (s. Kap. 2.3.4). Die Explorationszeit [s] am jeweiligen Objekt wurde mithilfe der Software VideoMot2 (TSE Systems GmbH, Deutschland) bestimmt. Durch Addition beider Explorationszeiten wurde die Gesamtexplorationszeit ermittelt. Mithilfe der Explorationszeiten kann der **Discrimination Index** (DI) wie folgt berechnet werden:

$$DI = \frac{\text{Zeit am neuen Objekt (s)} - \text{Zeit am bekannten Objekt(s)}}{\text{Gesamtzeit an beiden Objekten (s)}}$$

Der DI gibt Auskunft darüber, inwiefern die Tiere das neue Objekt bevorzugt explorieren. Dabei kann der DI Werte von -1 bis +1 einnehmen, wobei ein positiver Wert besagt, dass die Tiere mehr Zeit am neuen Objekt und bei einem negativen Wert mehr Zeit am bekannten Objekt verbringen.

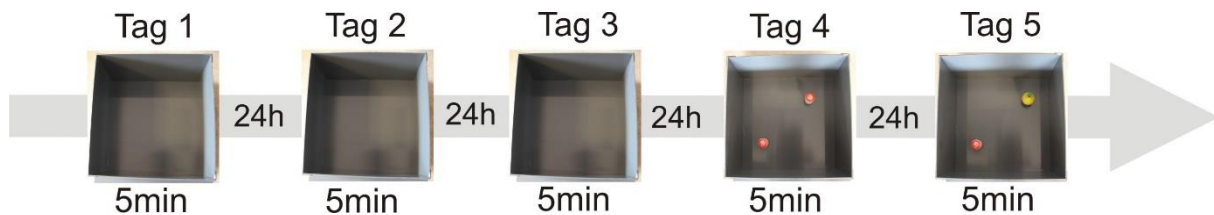


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf des NORT. Chronisch 8-OH-DPAT / Vehikel-behandelte / unbehandelte OE- und WT-Tiere wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils fünf Minuten einzeln in ein Open field gesetzt. Die ersten drei Tage explorierten die Mäuse ein leeres Open field. An Tag 4 und 5 befanden sich Gegenstände darin. Am Testtag (Tag 5) wurde ein Gegenstand durch einen unbekanntem ausgetauscht.

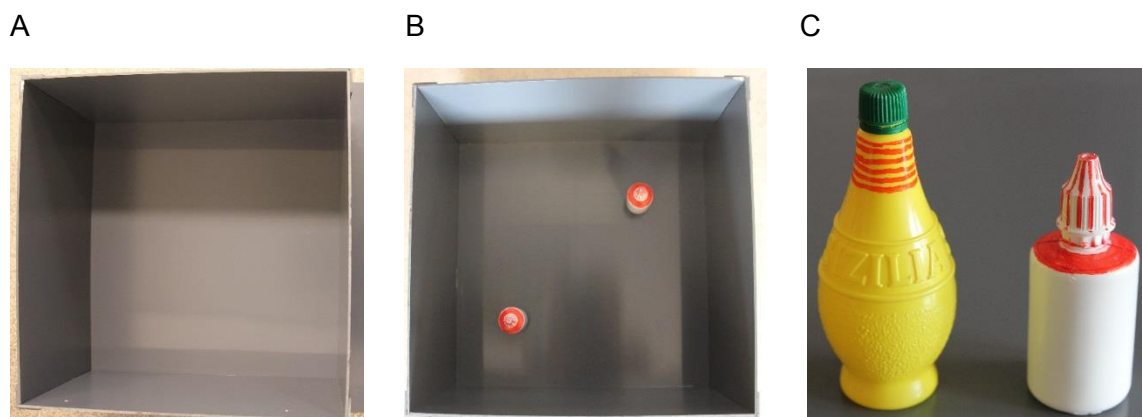


Abbildung 16: Aufbau des Novel object recognition-Test (NORT). A: Leeres Open field an Tag 1-3, B: Objektpositionierung im Open field an Tag 4, C: Verwendete Objekte im NORT: Zitronenflasche und Ohrtröpfchenflasche.

Novel object location-Test

Der *Novel object location-Test* (NOLT) ist dem NORT sehr ähnlich, allerdings wird hier das hippocampusabhängige **räumliche Lernen** getestet. Der zeitliche Versuchsablauf ist mit dem des NORT identisch (s. Abb. 17). Das *Open field* enthielt während aller Durchgänge als Orientierungshilfe im Raum eine schwarz-weiß schraffierte Fläche an der linken Seitenwand (s. Abb. 18A). Im Gegensatz zum NORT wurden hier am vierten Tag zwei Zitronenflaschen in einer Hälfte des *Open fields* präsentiert (vorne rechts und links oder hinten rechts und links; s. Abb. 18 B). Am fünften Tag wurde die Position eines Objektes verändert (s. Abb. 18 C). Die **Objektpositionierungen** wurden innerhalb der Tiergruppen randomisiert. Auch hier wurde die Verweildauer [s] an den Objekten gemessen. Eine neue Objektposition wird gewöhnlich länger exploriert als eine bekannte.

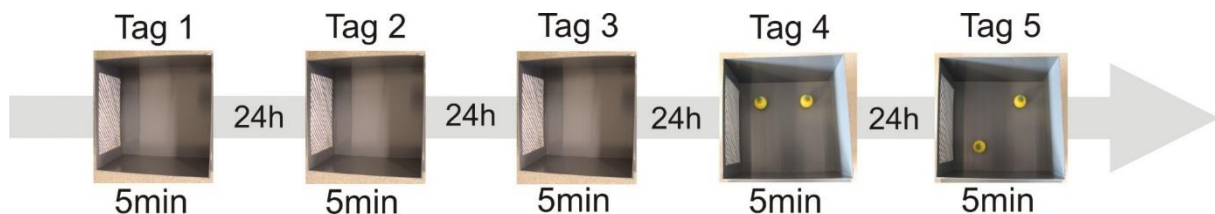


Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf des NOLT. Chronisch 8-OH-DPAT / Vehikel-behandelte / unbehandelte OE- und WT-Tiere wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils fünf Minuten einzeln in ein *Open field* gesetzt. Die ersten drei Tage explorierten die Mäuse ein leeres *Open field*. An Tag 4 und 5 befanden sich Gegenstände darin. Am Testtag (Tag 5) wurde die Position eines Gegenstandes verändert.

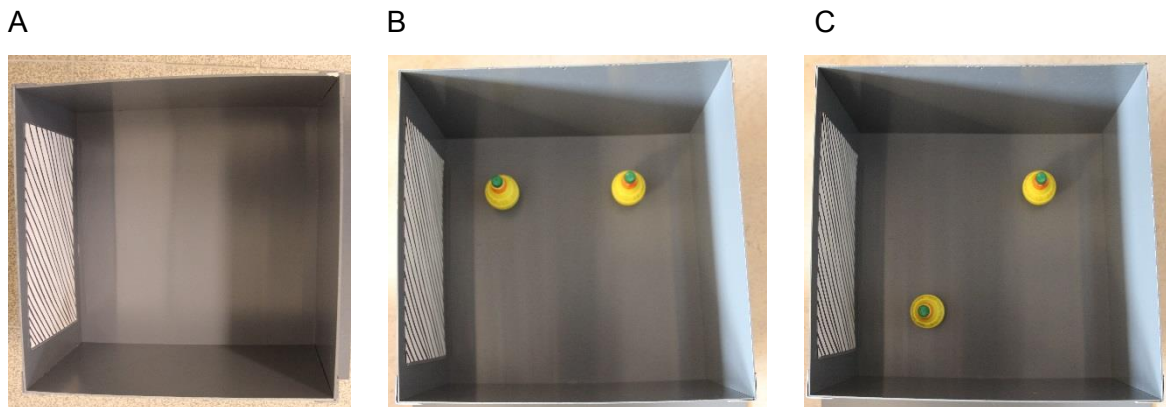


Abbildung 18: Aufbau des NOLT. A: *Open Field* mit visuellem Hinweis (schraffierte Fläche) an der linken Wand, B: Parallele Positionierung der Objekte an Tag 4, C: Diagonale Objektposition an Tag 5 des NOLT.

3.5 Statistik

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die beiden Programme EXCEL (Microsoft, USA) und SigmaPlot 11.0® (Systat Software, Deutschland) verwendet. Die Rohdaten wurden in EXCEL-Datenblättern gespeichert. Anschließend wurden die Daten mittels SigmaPlot weiterverarbeitet. Nach Durchführung der deskriptiven Statistik wurden die Daten auf Normalverteilung geprüft. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit einer zwei- bzw. dreifaktoriellen Varianzanalyse (*Two- / Three-Way ANOVA*). Die Untersuchungsvariablen der zweifaktoriellen Varianzanalyse lauteten Genotyp (WT- / OE-Tier) und Behandlung (Kontrolle/Vehikel / 8-OH-DPAT) bzw. Kontrolle / Laufrad. Bei der dreifaktoriellen Varianzanalyse wurde zusätzlich das Geschlecht (männlich / weiblich) berücksichtigt. Zur Spezifizierung signifikanter Unterschiede wurde gegebenenfalls der Holm-Sidak-Post-Hoc-Test und zum paarweisen Vergleich ein Student's t-Test hinzugezogen. Bei nicht normalverteilten Daten wurden der Mann-Whitney-Post-Hoc-Test bzw. der Bonferroni-Test angewendet. Alle gemessenen Parameter wurden zur besseren Vergleichbarkeit als arithmetische Mittelwerte (MW) der Tiergruppen inklusive Standardfehler (*standard error*, SE) angegeben. Die Nullhypothese der histologischen Untersuchungen H_0 sei, dass keine Unterschiede in den MW der Anzahl BrdU+ Zellen im GD von OE- und WT-Mäusen nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation bzw. nach freiwilligem Laufradtraining detektierbar sind. Die Nullhypothese der verhaltenspharmakologischen Untersuchungen H_0 lautet, dass sich die Mittelwerte der gemessenen Parameter im depressionsartigen Verhalten und hippocampusabhängigen Lernen von OE- und WT-Mäusen nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation nicht unterscheiden. Das Signifikanzniveau α wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Testergebnisse mit einem p-Wert von $p \leq 0,05$ (*) bzw. $p \leq 0,001$ (***) wurden als statistisch signifikant eingestuft. Von einer Tendenz wurde ab einem p-Wert $< 0,1$ gesprochen. Alle Diagramme wurden mithilfe von SigmaPlot erstellt.

4 ERGEBNISSE

Ziel der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche war es im Tiermodell der OE-Maus, mittels histologischer und verhaltenspharmakologischer Untersuchungen, die Effekte einer chronischen 5-HT_{1A}R-Stimulation auf die adulte Neurogenese, depressionsassoziierte Verhaltensweisen und das hippocampusabhängige Lernen zu untersuchen. Außerdem wurde die Beteiligung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R an der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese untersucht.

4.1 Histologische Auswertungen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Tiergruppen abhängig von Genotyp und Behandlung in Balkendiagrammen dargestellt. Zudem erfolgt eine geschlechtergetrennte Darstellung der männlichen und weiblichen Subgruppen. Die Werte werden als MW ± SE angegeben. Die Tiergruppen bestehen aus 12 Tieren pro Gruppe bzw. bei geschlechtergetrennter Darstellung aus 6 Tieren pro Gruppe. Abweichungen hiervon werden im Text und in den Diagrammen erwähnt.

4.1.1 Zellproliferation und Zellsurvival im Gyrus dentatus nach chronischer Serotonin_{1A}-Rezeptor-Stimulation

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen einer chronischen 5-HT_{1A}R-Stimulation auf die adulte hippocampale Neurogenese bei WT-Tieren und OE-Tieren, welche eine permanente Überexpression des 5-HT_{1A}R in postsynaptisch lokalisierten Gebieten aufweisen, charakterisiert. Dazu wurden jeweils 48 OE- und WT-Tiere über einen Zeitraum von 15 Tagen mit den 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT bzw. Vehikel behandelt. Anschließend wurde die Zahl neugeborener Neurone im GD zum Zeitpunkt der Zellproliferation und des Zellsurvivals in immunhistochemisch angefärbten Gehirnschnitten bestimmt.

Die Körpergewichte der Tiere wurden zur Verlaufskontrolle und zur Berechnung des exakten Substanzvolumens regelmäßig gemessen. Tabelle 6 zeigt die durchschnittlichen Körpergewichte der Tiergruppen (OE- / WT-Tiere, Vehikel / 8-OH-DPAT), am ersten und letzten Tag der chronischen Behandlung in den Zellproliferations- und Zellsurvivalgruppen. Männliche und weibliche Tiere zeigen unabhängig von Genotyp und Behandlung einen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Körpergewichte ($p < 0,001$). Weibliche WT- und OE-Tiere haben ein geringeres Körpergewicht als männliche Tiere. OE-Tiere weisen an Tag 1 ein geringeres Körpergewicht auf als WT-Tiere ($p(\text{Proliferation}) < 0,001$, $p(\text{Survival}) = 0,002$). Am letzten Behandlungstag sind die Körpergewichte von OE- und WT-Tieren vergleichbar. Die Körpergewichte von 8-OH-DPAT-behandelten Tieren unterscheiden sich nicht von denen Vehikel-behandelter Tiere.

Tabelle 6: Körpergewichte der verwendeten OE- und WT-Tiere im Versuchsteil „Adulte Neurogenese nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation“ an Tag 1 und Tag 15.

A

	WT				OE			
	Vehikel		8-OH-DPAT		Vehikel		8-OH-DPAT	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Tag 1	38,8±0,5	31,0±0,7	37,5±0,8	29,4±0,9	33,0±0,8	27,2±1,3	32,0±0,7	25,9±1,2
Tag 15	38,9±0,9	28,9±0,8	37,3±0,8	28,1±1,0	36,2±0,7	29,3±2,0	33,2±1,3	27,6±1,9

B

	WT				OE			
	Vehikel		8-OH-DPAT		Vehikel		8-OH-DPAT	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Tag 1	36,4±1,1	29,3±1,0	36,2±0,6	28,5±0,7	33,0±1,0	28,9±1,9	31,9±0,4	26,6±1,1
Tag 15	35,3±1,2	28,3±0,7	35,9±0,4	28,5±0,9	32,6±0,8	30,7±2,0	33,0±0,4	27,6±1,8

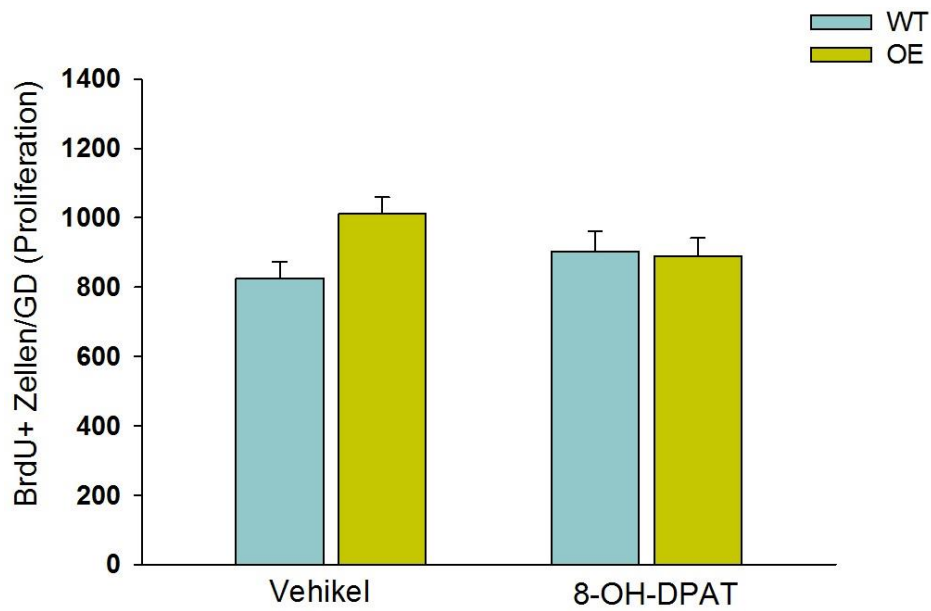
Die Werte werden in Gramm als MW ± SE von jeweils 6 Tieren (links männliche (♂) /rechts weibliche (♀) Subgruppe) angegeben. **A:** Durchschnittliche Körpergewichte der Proliferationsgruppe, **B:** Durchschnittliche Körpergewichte der Survivalgruppe.

Die Daten zur Anzahl BrdU+ Zellen sind in der Proliferations- und Survivalgruppe normalverteilt. In der **Proliferationsgruppe** weisen OE- und WT-Tiere nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation **keinen Unterschied** in der Anzahl BrdU+ Zellen auf (OE: 890 ± 51,2, WT: 903 ± 57,8; s. Abb. 19 A). In der Vehikel-behandelten Gruppe ergibt sich bei den OE-Tieren im Vergleich zu den WT-Tieren eine Tendenz zur vermehrten Zellproliferation im GD (OE: 1011 ± 48,8, WT: 826 ± 47,1, p = 0,059). Bei geschlechtergetrennter Betrachtung wird deutlich, dass eine **signifikant vermehrte adulte hippocampale Neurogeneraterate in der weiblichen OE-Subgruppe der Vehikel-behandelten Tiere** auftritt (OE_{v♀}: 1106 ± 74,7, WT_{v♀}: 813 ± 80,8; t-Test: p = 0,024; s. Abb. 19 B). In den männlichen Vehikel-Subgruppen hingegen ist dieser Unterschied nicht vorhanden.

Die Zellproliferation konnte bei beiden Genotypen durch chronische 5-HT_{1A}R-Stimulation verglichen mit den Vehikel-Tieren nicht gesteigert werden. Eine Übersicht zur histologischen Darstellung der Zellproliferation im GD der einzelnen Gruppen ist in Abbildung 20 zu finden.

Ergebnisse

A



B

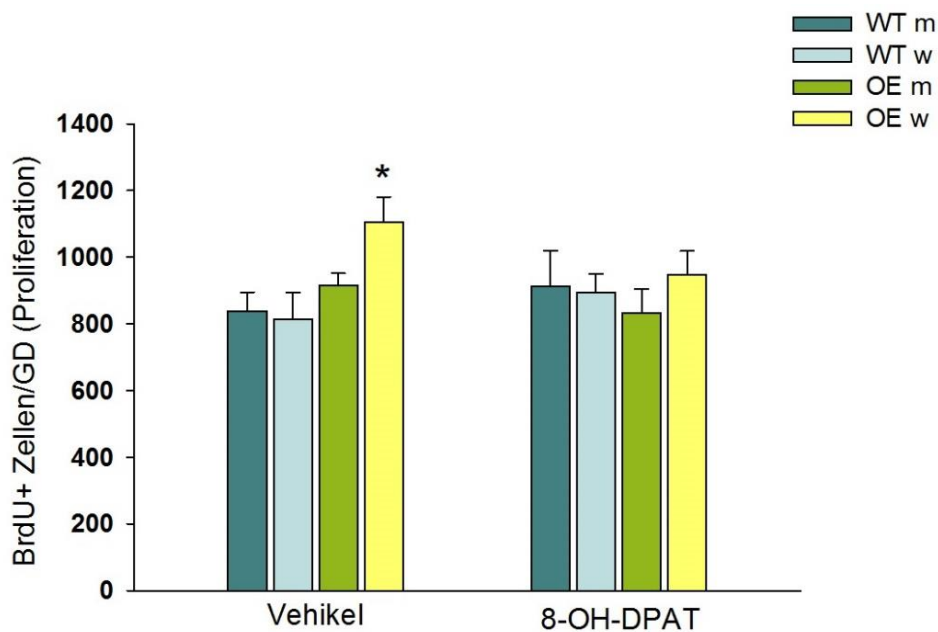


Abbildung 19: Zellproliferation im GD nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation. AP relativ zu Bregma: -1,2 bis 3,3. Die Anzahl der BrdU+ Zellen nach 15-tägiger Vehikel-/8-OH-DPAT-Applikation wird als MW ± SE angegeben. **A:** Gesamte OE- und WT-Gruppe (n = 12/Gruppe; Two-Way ANOVA), **B:** Männliche und weibliche Subgruppen (n = 6/Gruppe; Three-Way ANOVA, *signifikant für p < 0,05 Vehikel-behandelte OE♀ vs. WT♀).

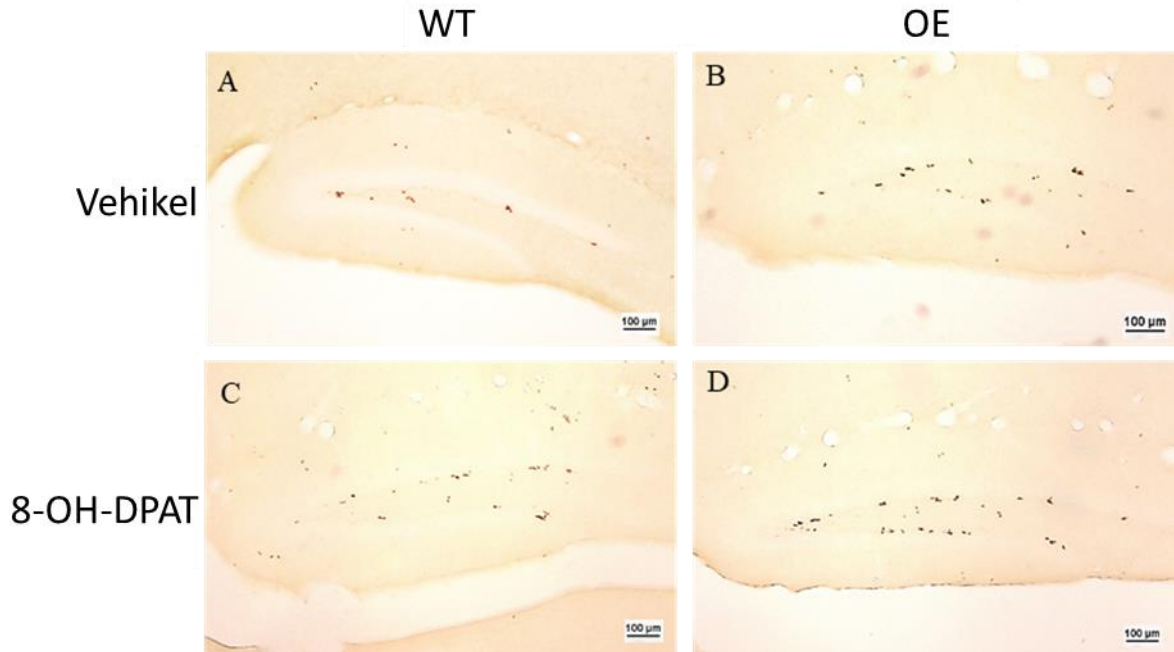


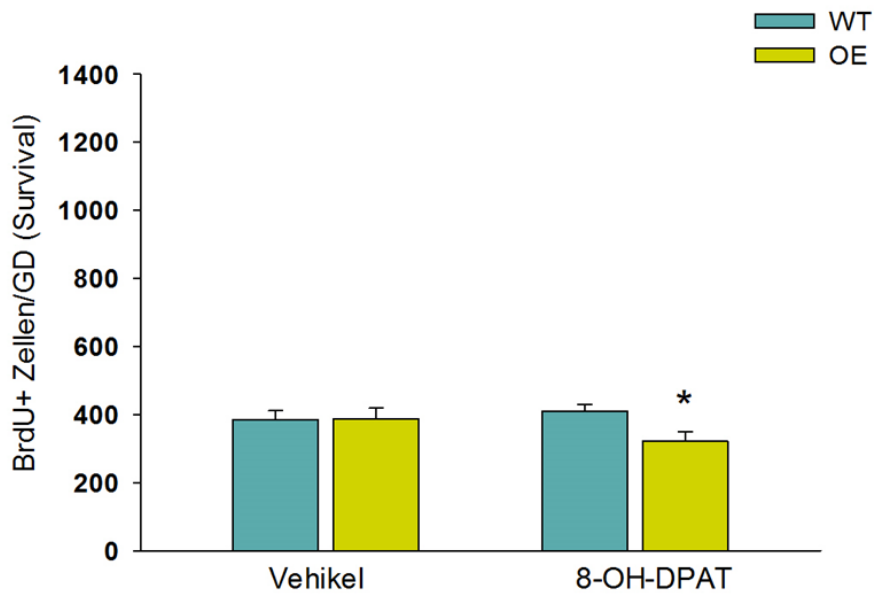
Abbildung 20: Histologische Darstellungen des GD nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation zum Zeitpunkt der Zellproliferation. Die 5-fach vergrößerten Schnitte sind immunhistochemisch angefärbt mit BrdU-Antikörpern bei einer Vehikel-behandelten WT-Maus (A) / einer Vehikel-behandelten OE-Maus (B) / einer chronisch 8-OH-DPAT-behandelten WT-Maus (C) / einer chronisch 8-OH-DPAT-behandelten OE-Maus (D).

Wird das **Zellsurvival** betrachtet, weisen **OE-Tiere** nach chronischer 8-OH-DPAT-Stimulation im Vergleich zu WT-Tieren ein **signifikant vermindertes Zellüberleben** im GD auf (OE: $321 \pm 29,0$, WT: $411 \pm 19,7$; $p = 0,021$; s. Abb. 21 A). Bei **geschlechtsspezifischer Betrachtung** der Anzahl BrdU+ Zellen 8-OH-DPAT-behandelter Tiere tritt der Unterschied lediglich in der weiblichen Subgruppe auf (OE♀: $276 \pm 34,5$, WT♀: $402 \pm 28,2$, $p = 0,018$; s. Abb. 21 B). Nach Vehikel-Behandlung konnte kein Unterschied im Zellüberleben zwischen OE- und WT-Tieren detektiert werden (OE: $388 \pm 31,1$, WT: $385 \pm 26,5$).

Das Zellsurvival kann, ähnlich den Ergebnissen der Zellproliferation, durch chronische 8-OH-DPAT-Gabe bei WT- und OE-Tieren verglichen mit den Vehikel-Tieren **nicht gesteigert** werden. Eine Übersicht zur histologischen Darstellung des Zellsurvivals im GD der einzelnen Gruppen ist in Abbildung 22 zu finden.

Ergebnisse

A



B

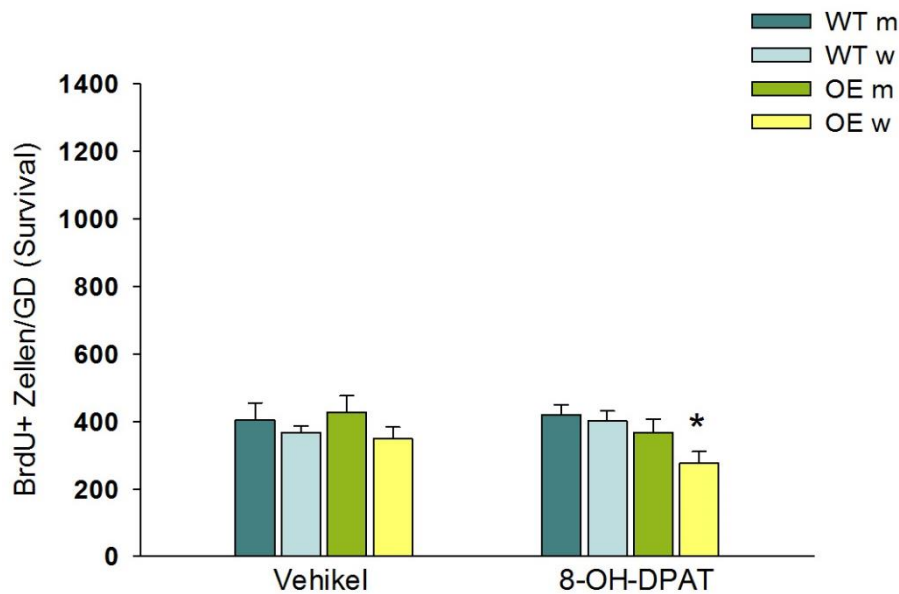


Abbildung 21: Zellsurvival im GD nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation. AP relativ zu Bregma: -1,2 bis 3,3. Die Anzahl der BrdU+ Zellen nach 15-tägiger Vehikel-/8-OH-DPAT-Applikation wird als MW ± SE angegeben. **A:** Gesamte OE- und WT-Gruppe (n = 12/Gruppe; Two-Way ANOVA, *signifikant für p < 0,05 8-OH-DPAT-behandelte OE vs. WT). **B:** Männliche und weibliche Subgruppen (n = 6/Gruppe; Three-Way ANOVA; *signifikant für p < 0,05 8-OH-DPAT-behandelte OE♀ vs. WT♀).

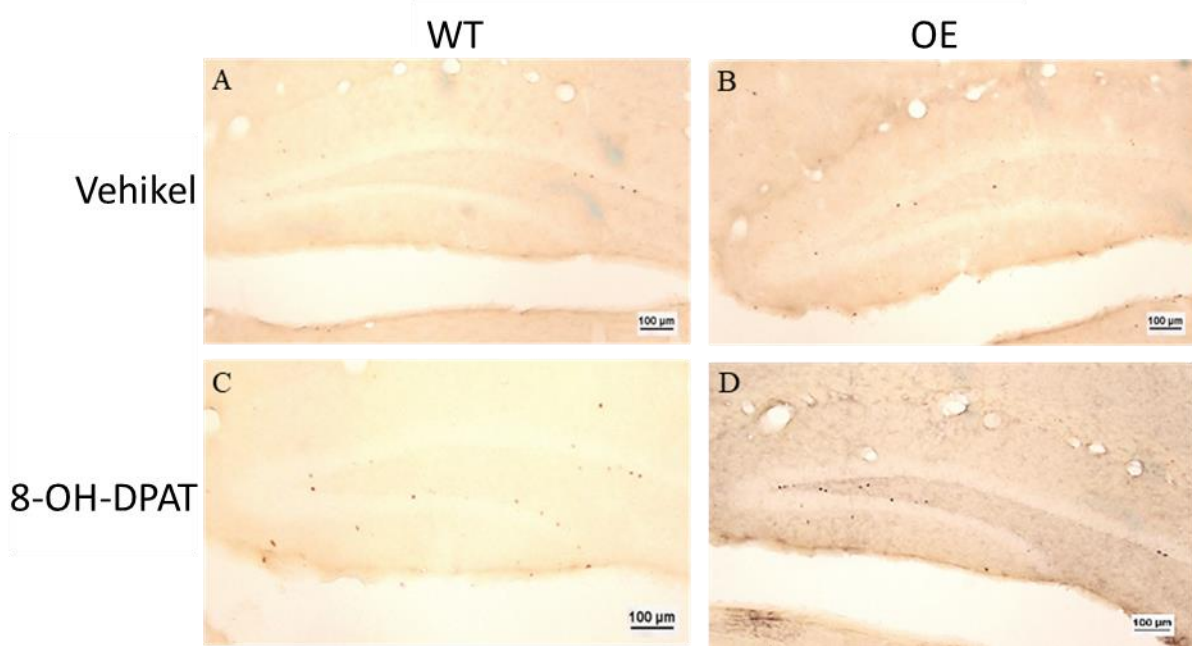


Abbildung 22: Histologische Darstellungen des GD nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation zum Zeitpunkt des Zellsurvivals. Die 5-fach vergrößerten Schnitte sind immunhistochemisch angefärbt mit BrdU-Antikörpern bei einer Vehikel-behandelten WT-Maus (A) / einer Vehikel-behandelten OE-Maus (B) / einer chronisch 8-OH-DPAT-behandelten WT-Maus (C) / einer chronisch 8-OH-DPAT-behandelten OE-Maus (D).

4.1.2 Zellproliferation und Zellsurvival im Gyrus dentatus nach freiwilligem Laufradtraining

Freiwilliges Laufradtraining kann bei Mäusen nachweislich die AN stimulieren (s. Kap. 2.3.3). Dabei kommt dem 5-HT-System eine regulatorische Rolle in der bewegungsinduzierten hippocampalen Neurogenese zu (Klempin et al. 2013). In der vorliegenden Arbeit wurde die Beteiligung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R an der bewegungsinduzierten AN untersucht. OE- (n = 24) und WT-Tieren (n = 24) stand 15 Tage lang ein Laufrad im Heimkäfig zur freien Verfügung. OE- und WT-Kontrolltiere (n = 48) hatten keinen Laufradzugang.

Die Körpergewichte der verwendeten Tiere in der Proliferations- und der Survivalgruppe unterscheiden sich hinsichtlich des Genotyps und des Geschlechts sowohl am ersten als auch am letzten Tag des freiwilligen Laufradtrainings (s. Tab. 7). Dabei weisen WT-Tiere ein signifikant höheres Körpergewicht auf als OE-Tiere und männliche Tiere beider Genotypen ein höheres als weibliche Tiere ($p < 0,001$). Die Körpergewichte der Tiere beider Genotypen mit und ohne Laufradzugang unterscheiden sich in der Proliferationsgruppe an Tag 15 nicht. Das durchschnittliche Körpergewicht männlicher OE-Tiere der Survivalgruppe mit Laufradzugang liegt an Tag 1 und an Tag 15 über dem durchschnittlichen Körpergewicht der Artgenossen ohne Laufradzugang ($p < 0,001$).

Ergebnisse

Tabelle 7: Körpergewichte der verwendeten OE- und WT-Tiere im Versuchsteil „freiwilliges Laufradtraining“ an Tag 1 und Tag 15.

A

	WT				OE			
	Kontrolle		Laufrad		Kontrolle		Laufrad	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Tag 1	36,7±1,1	30,6±0,9	36,1±0,6	30,2±0,8	33,9±0,5	28,1±0,8	29,4±0,6	29,4±1,3
Tag 15	35,4±1,7	32,6±0,8	34,8±1,0	32,4±1,2	34,9±0,6	26,0±4,8	30,2±0,8	31,0±0,9

B

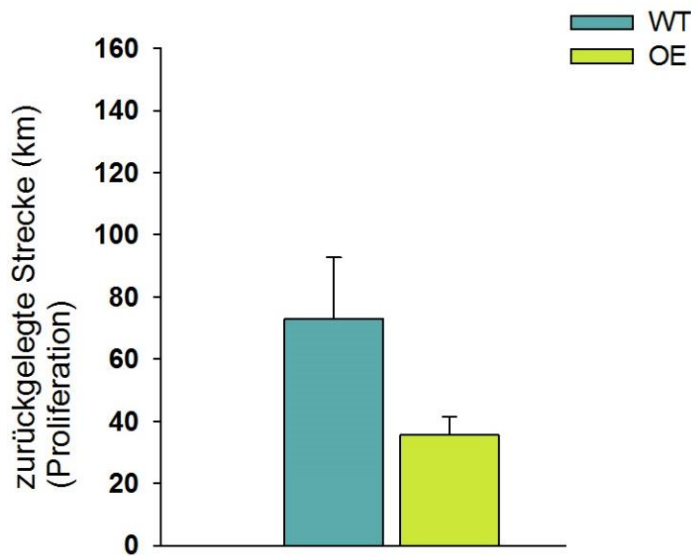
	WT				OE			
	Kontrolle		Laufrad		Kontrolle		Laufrad	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Tag 1	39,2±0,8	30,7±1,1	38,7±1,2	29,5±0,6	29,9±1,8	26,2±1,0	37,1±0,7	28,2±0,8
Tag 15	39,2±1,0	30,6±1,3	38,9±0,9	32,4±0,6	31,8±1,9	27,5±1,4	36,8±1,5	27,9±0,9

Die Werte werden in Gramm als MW ± SE von jeweils 6 Tieren (links männliche (♂) /rechts weibliche (♀) Subgruppe) angegeben. **A**: Durchschnittliche Körpergewichte der Proliferationsgruppe, **B**: Durchschnittliche Körpergewichte der Survivalgruppe.

Die Anzahl BrdU+ Zellen weist in der Proliferationsgruppe eine Normalverteilung auf. In der Survivalgruppe ist keine Normalverteilung der Daten gegeben. In der Proliferationsgruppe haben OE-Mäuse im Laufrad durchschnittlich eine Strecke von $35,6 \pm 5,9$ km innerhalb von 15 Tagen zurückgelegt, wobei die **Distanzen** von 0,2 km bis 67,9 km variieren (s. Abb. 23 A). Die durchschnittlich gelaufene Strecke bei WT-Tieren beträgt mit $73,0 \pm 19,8$ km (Minimalwert: 0,1 km, Maximalwert: 227,6 km) mehr als das Doppelte der durchschnittlich zurückgelegten Strecke der OE-Tiere. Bei geschlechtergetrennter Betrachtung fällt auf, dass die weiblichen WT-Tiere mit durchschnittlich $103,0 \pm 34,3$ km deutlich mehr gelaufen sind als die männlichen WT-Tiere mit $42,9 \pm 13,5$ km (s. Abb. 23 B). Die durchschnittlich gelaufene Distanz der OE-Tiere ist mit $34,8 \pm 5,2$ km für die männliche Subgruppe und $36,4 \pm 11,1$ km für die weibliche Subgruppe vergleichbar.

Ergebnisse

A



B

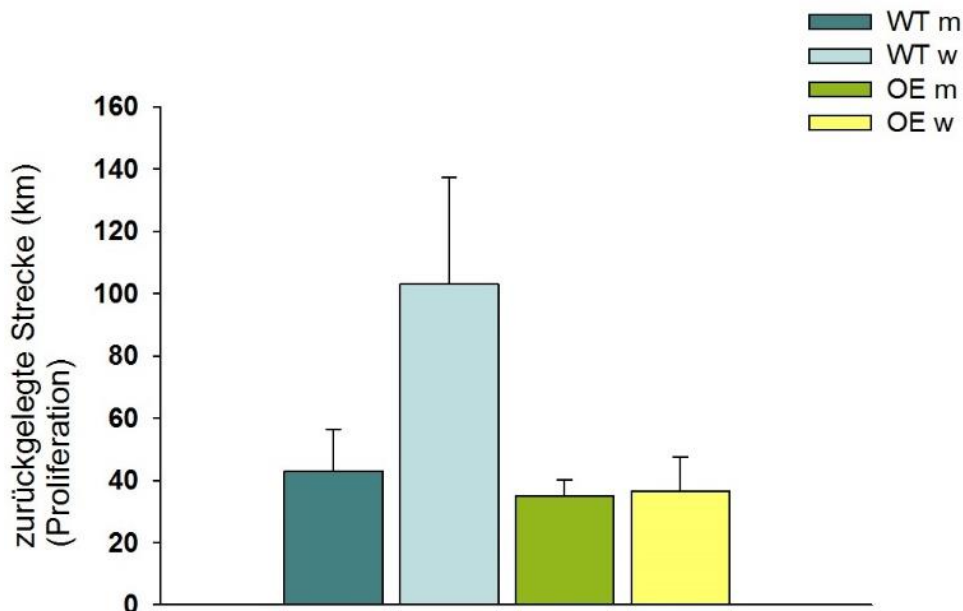


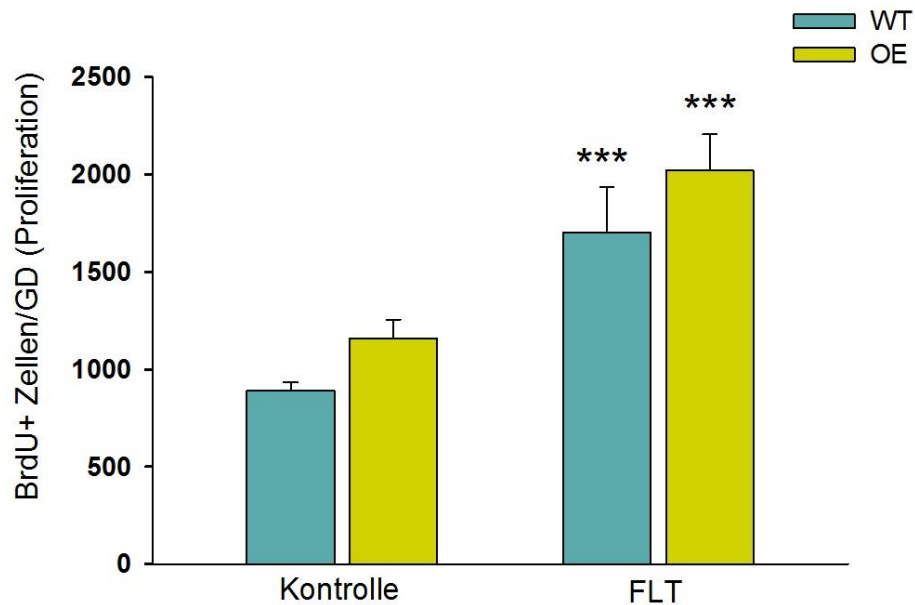
Abbildung 23: Durchschnittlich zurückgelegte Strecke im Laufrad. Gelaufene Distanz der Proliferationstiere innerhalb von 15 Tagen. **A:** Gesamte OE- und WT-Gruppe ($n = 12/\text{Gruppe}$; Two-Way ANOVA) **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 6/\text{Gruppe}$; Three-Way ANOVA).

Nach freiwilligem Laufradtraining weisen OE- und WT-Tiere eine signifikant erhöhte Zellproliferationsrate (OE(Laufrad): $2019 \pm 187,2$, WT(Laufrad): $1702 \pm 233,9$, $p < 0,001$) verglichen mit Kontrollgruppen ohne Laufradzugang auf (OE(Kontrolle): $1160 \pm 95,0$, WT(Kontrolle): $892 \pm 39,9$; s. Abb. 24 A). Eine Tendenz zur vermehrten Zellproliferation bei OE-Mäusen im Vergleich zu WT-Mäusen ist sowohl in der Kontroll- als auch der Laufradgruppe gegeben ($p = 0,071$). Des Weiteren liegt eine Tendenz zur positiven Korrelation bezüglich zurückgelegter Strecke und Anzahl BrdU+ Zellen nach dem Pearson-Korrelationstest für normalverteilte Daten vor (Korrelationskoeffizient: $0,380$, $p = 0,067$). Geschlechterspezifische

Ergebnisse

Unterschiede in der hippocampalen Proliferationsrate sind, trotz der zuvor beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschiede in der gelaufenen Distanz der WT-Gruppe, nicht vorhanden (s. Abb. 24 B). Eine Übersicht zur histologischen Darstellung der Zellproliferation im GD der einzelnen Gruppen ist in Abbildung 25 zu finden.

A



B

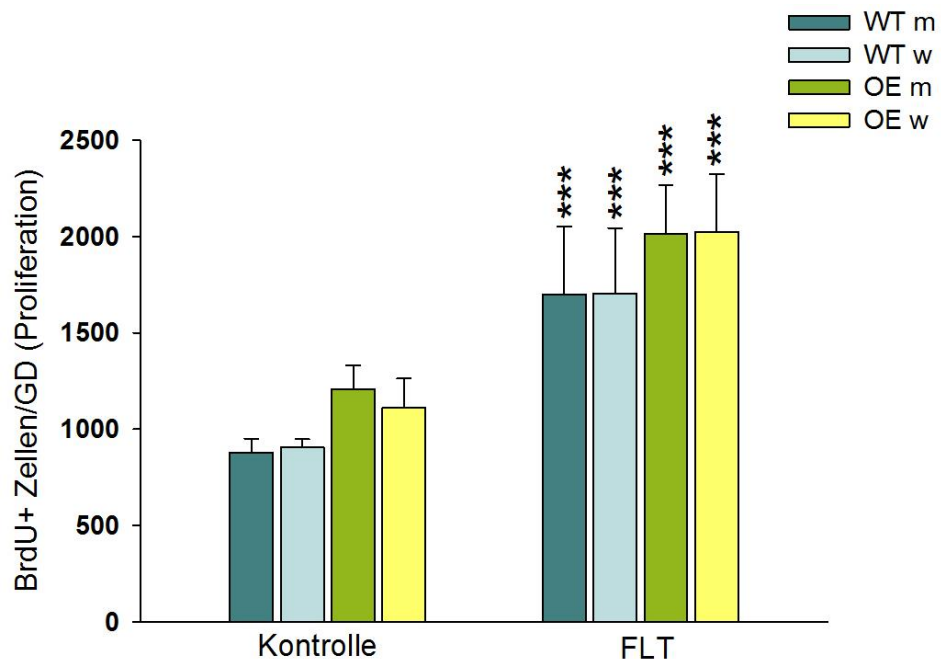


Abbildung 24: Zellproliferation im GD nach freiwilligem Laufradtraining (FLT). AP relativ zu Bregma: -1,2 bis 3,3. Die Anzahl der BrdU+ Zellen nach 15-tägigem FLT / Kontrolle wird als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Gesamte OE- und WT-Gruppe ($n = 12/Gruppe$; Two-Way ANOVA, *** signifikant für $p < 0,001$ FLT vs. Kontrollgruppe) **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 6/Gruppe$; Three-Way ANOVA).

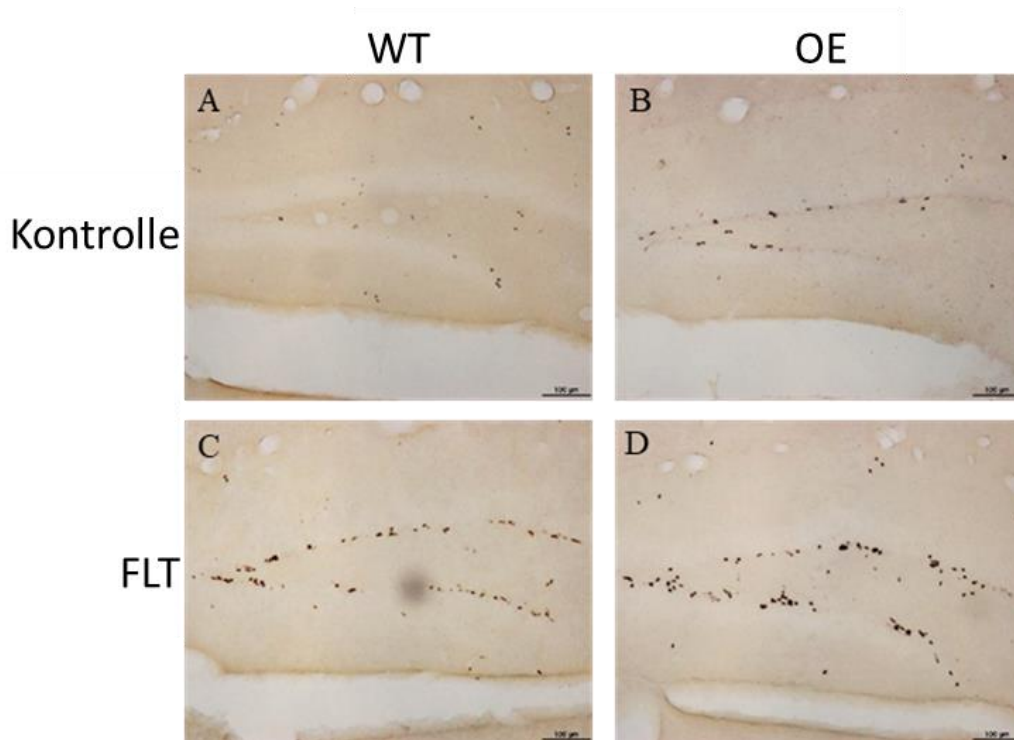
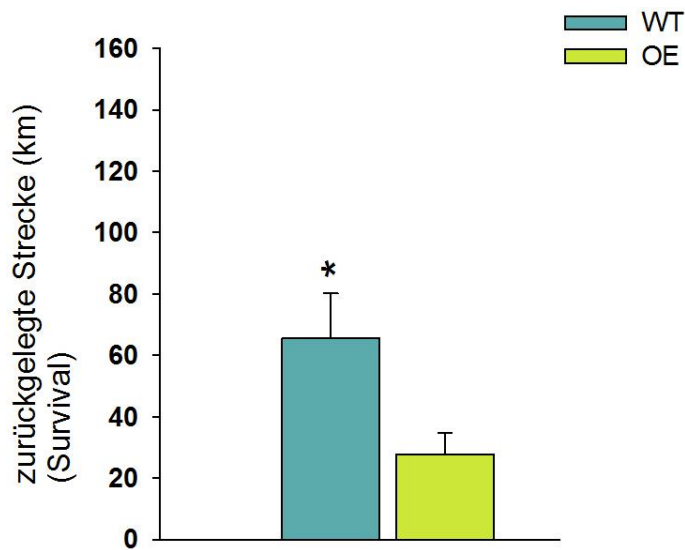


Abbildung 25: Histologische Darstellungen des GD nach freiwilligem Laufradtraining (FLT) zum Zeitpunkt der Zellproliferation. Die 5-fach vergrößerten Schnitte sind immunhistochemisch angefärbt mit BrdU-Antikörpern bei einer WT-Kontrollmaus (A) / einer OE-Kontrollmaus (B) / einer WT-Maus nach FLT (C) / einer OE-Maus nach FLT (D).

OE-Tiere der **Survivalgruppe** sind innerhalb von 15 Tagen durchschnittlich $27,8 \pm 6,8$ km im Laufrad gelaufen und haben damit eine signifikant kürzere Strecke zurückgelegt als WT-Tiere mit $65,5 \pm 14,6$ km ($p = 0,033$, s. Abb 26 A). Außerdem haben weibliche WT-Tiere mit durchschnittlich $103,4 \pm 15,1$ km eine signifikant längere Strecke zurückgelegt als männliche WT-Tiere mit durchschnittlich $27,7 \pm 11,6$ km ($p = 0,003$, s. Abb. 26 B). Weibliche OE-Tiere sind durchschnittlich eine Strecke von $37,8 \pm 10,9$ km und männliche Tiere eine Strecke von $15,8 \pm 6,7$ km gelaufen.

Ergebnisse

A



B

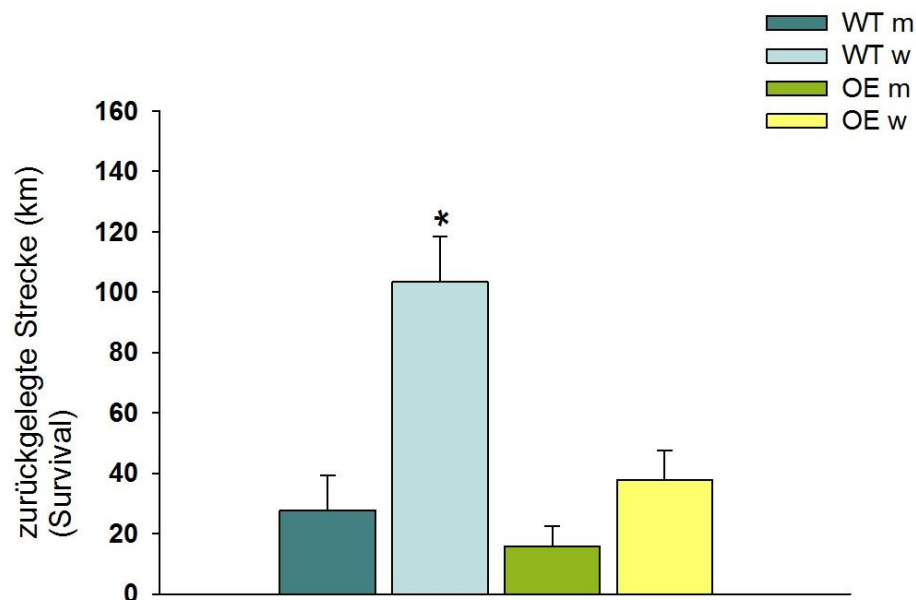


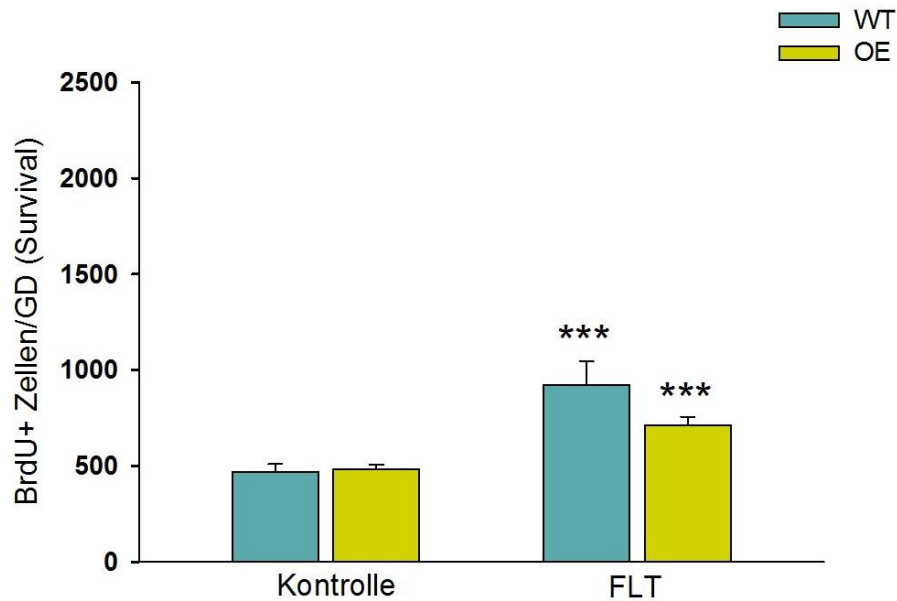
Abbildung 26: Durchschnittlich zurückgelegte Strecke im Laufrad. Gelaufene Distanz der Survivaltiere innerhalb von 15 Tagen. **A:** Gesamte OE- und WT-Gruppe ($n = 12/\text{Gruppe}$; Two-Way ANOVA, * signifikant für $p < 0,05$ WT vs. OE) **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 6/\text{Gruppe} - 5/\text{OE } \text{♂}$ FLT; Three-Way ANOVA, * signifikant für $p < 0,05$ WT ♀ vs. WT ♂).

Im Zellsurvival weisen **OE- und WT-Tiere nach 15-tägigem Laufradtraining eine signifikant erhöhte Survivalrate** (OE(Laufrad): $712 \pm 45,1$, WT(Laufrad): $924 \pm 122,1$, $p < 0,001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Laufrad auf (OE(Kontrolle): $484 \pm 21,5$, WT(Kontrolle): $470 \pm 39,0$; s. Abb. 27 A). Nach dem Spearman-Korrelationstest für nicht normalverteilte Daten liegt bei beiden Genotypen eine **signifikante positive Korrelation zwischen zurückgelegter Strecke und Anzahl BrdU+ Zellen** vor (Korrelationskoeffizient: 0,78, $p < 0,001$). Innerhalb der Laufradgruppe ist das Zellüberleben bei **WT-Tieren verglichen mit OE-Tieren signifikant vermehrt** ($p = 0,027$). Bei geschlechtergetrennter Betrachtung ist

Ergebnisse

dieser Unterschied in den **weiblichen Subgruppen** signifikant ($OE_{\text{♀}}$: $755 \pm 55,4$, $WT_{\text{♀}}$: $1116 \pm 114,0$, $p = 0,036$), wohingegen sich die BrdU+ Zellzahlen der männlichen Subgruppen nicht unterscheiden ($OE_{\text{♂}}$: $661 \pm 73,4$, $WT_{\text{♂}}$: $731 \pm 194,4$; s. Abb. 27 B). In der Kontrollgruppe war kein Unterschied in der Survivalrate von OE- und WT-Tieren sowie zwischen den Geschlechtern detektierbar. Eine Übersicht zur histologischen Darstellung des Zellsurvivals im GD der einzelnen Gruppen ist in Abbildung 28 zu finden.

A



B

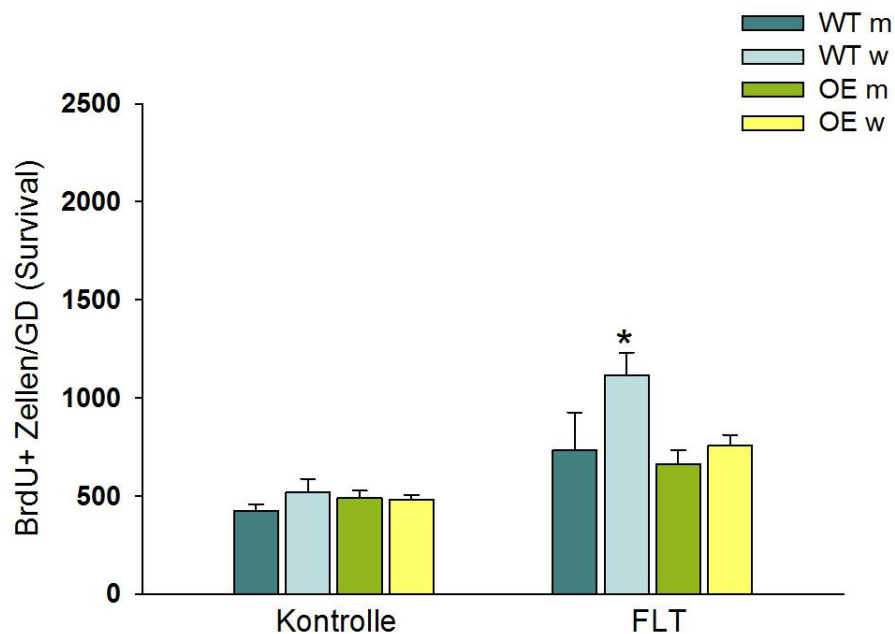


Abbildung 27: Zellsurvival im GD nach freiwilligem Laufradtraining (FLT). AP relativ zu Bregma: - 1,2 bis 3,3. Die Anzahl der BrdU+ Zellen nach 15-tägigem FLT / Kontrolle wird als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Gesamte OE- und WT-Gruppe ($n = 12/Gruppe - 11/OE$ FLT; Two-Way ANOVA, *** signifikant für $p < 0,001$ FLT vs. Kontrolle). **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 6/Gruppe - 5/OE$ ♂ FLT; Three-Way ANOVA, * signifikant für $p < 0,05$ WT ♀ vs. OE ♀).

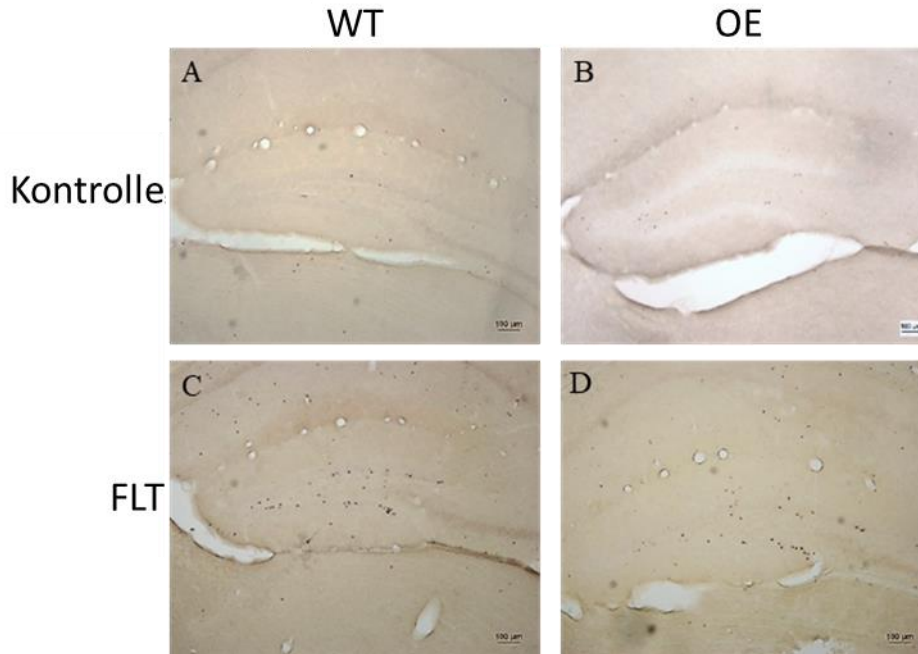


Abbildung 28: Histologische Darstellungen des GD nach freiwilligem Laufradtraining (FLT) zum Zeitpunkt des Zellsurvivals. Die 5-fach vergrößerten Schnitte sind immunhistochemisch angefärbt mit BrdU-Antikörpern bei einer WT-Kontrollmaus (A) / einer OE-Kontrollmaus (B) / einer WT-Maus nach FLT (C) / einer OE-Maus nach FLT (D).

4.2 Auswertungen der Verhaltenstests

Um die Auswirkungen einer chronischen 5-HT_{1A}R-Stimulation bei transgenen OE-Tieren, welche eine Überexpression des 5-HT_{1A}Rs in postsynaptisch lokalisierten Gebieten aufweisen, auf depressionsartige Verhaltensweisen und das hippocampusassoziierte Gedächtnis zu analysieren, wurden vier Verhaltenstests durchgeführt. Depressionsartiges Verhalten wurde mithilfe des *Forced swim*-Test und des Sucrose Präferenz-Test untersucht. Der *Novel object recognition*-Test und der *Novel object location*-Test geben Auskunft über das hippocampusabhängige Lernvermögen der Tiere. Die Ergebnisse der OE-Tiere wurden mit denen von WT-Tieren verglichen.

Es gab jeweils drei Behandlungsgruppen pro Genotyp. Eine Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 15 Tagen eine tägliche Injektion mit dem 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT (0,5 mg/kg). Eine weitere Gruppe erhielt über den gleichen Zeitraum Vehikel-Injektionen mit 0,9 %igem NaCl. Außerdem gab es eine Kontrollgruppe, welche die Verhaltenstests ohne jegliche Vorbehandlung durchlaufen hat, um den Einflussfaktor der chronischen Injektionsgabe zu kontrollieren (s. Kap. 3.4). Jede Behandlungsgruppe bestand aus 20 Tieren (10♂/ 10♀) pro Genotyp. Abweichungen von den Tierzahlen werden gegebenenfalls bei den Auswertungen der einzelnen Tests erwähnt.

Die Körpergewichte der verwendeten Tiere unterscheiden sich hinsichtlich des Genotyps und Geschlechts an Tag 1 und Tag 15 der Behandlung (s. Tab. 8). WT-Tiere sind signifikant

Ergebnisse

schwerer als OE-Tiere und männliche Mäuse weisen ein höheres Körpergewicht auf als weibliche (jeweils $p < 0,001$). Es sind keine Unterschiede der durchschnittlichen Körpergewichte zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen.

Während des gesamten Versuchszeitraumes von 42 Tagen ist die Gewichtszunahme der OE-Tiere mit $6,9 \pm 0,5$ g signifikant höher als die der WT-Tiere mit $2,4 \pm 0,2$ g ($p < 0,001$). Innerhalb der OE-Behandlungsgruppen nehmen 8-OH-DPAT-behandelte und unbehandelte OE-Tiere signifikant mehr Gewicht zu als OE-Tiere der Vehikel-behandelten Gruppe ($p < 0,05$; s. Tab. 9).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der gesamten Tiergruppen abhängig von Genotyp und Behandlungsgruppe dargestellt. Zudem erfolgt eine geschlechtergetrennte Darstellung der männlichen und weiblichen Subgruppen.

Ergebnisse

Tabelle 8: Körpergewichte der verwendeten OE- und WT-Tiere im Versuchsteil „Verhaltenspharmakologische Untersuchungen“ an Tag 1 und Tag 15.

A

	WT						OE					
	Kontrolle		Vehikel		8-OH-DPAT		Kontrolle		Vehikel		8-OH-DPAT	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Tag 1	38,7±0,5	28,5±0,6	36,9±0,7	30,7±0,7	38,6±0,9	28,0±0,6	30,2±1,2	27,6±0,6	31,6±0,8	25,7±1,0	31,6±1,1	26,7±0,4
Tag 15	39,4±0,7	29,1±0,9	36,9±0,8	30,2±0,6	37,8±0,8	28,6±0,6	32,6±1,1	30,5±0,7	33,6±1,0	28,8±1,2	33,4±1,0	28,5±0,6

B

	WT						OE					
	Kontrolle		Vehikel		8-OH-DPAT		Kontrolle		Vehikel		8-OH-DPAT	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Tag 1	36,1±1,1	30,6±0,8	37,6±0,8	30,5±0,4	37,9±1,0	29,9±1,0	35,3±1,0	27,6±1,0	35,1±0,8	27,4±0,9	32,4±1,1	28,7±1,4
Tag 15	37,1±0,9	30,9±1,0	37,8±0,6	30,9±0,4	37,7±1,2	29,6±0,8	36,8±1,1	30,9±1,0	36,2±0,7	28,5±1,1	35,1±1,2	31,2±1,1

Die Werte werden in Gramm als MW ± SE von jeweils 10 Tieren (links männliche (♂) / rechts weibliche (♀) Subgruppe) angegeben. **A:** Subgruppe NORT und FST, **B:** Subgruppe NOLT und SPT.

Tabelle 9: Gewichts-differenzen der verwendeten OE- und WT-Tiere im Versuchsteil „Verhaltenspharmakologische Untersuchungen: NOLT und SPT“ von Versuchstag 1-42.

Gewichtsdifferenz	WT			OE		
	Kontrolle	Vehikel	8-OH-DPAT	Kontrolle	Vehikel	8-OH-DPAT
d1-d42	2,6 ± 0,3	2,4 ± 0,4	2,2 ± 0,5	7,6 ± 0,9	5,1 ± 0,7	8,0 ± 0,8
Gesamt	2,4 ± 0,2			6,9 ± 0,5		

Die Werte werden in Gramm als MW ± SE von jeweils 20 Tieren angegeben. In der unteren Zeile sind die MW ± SE der drei Behandlungsgruppen eines Genotyps (60 Tiere) zusammengefasst.

4.2.1 Depressionsartiges Verhalten

Forced swim-Test (FST)

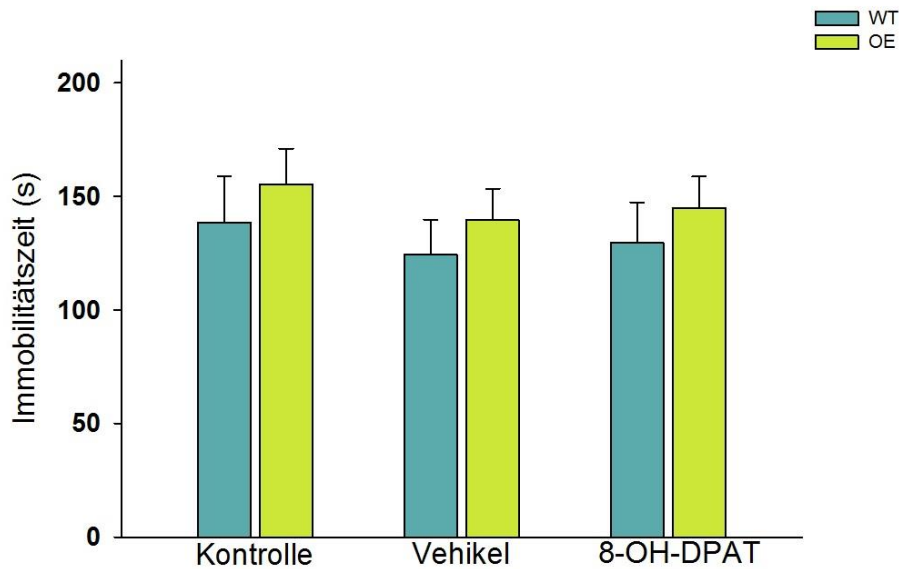
Ziel der Versuche war es, einen möglichen Einfluss einer chronischen 5-HT_{1A}R-Stimulation, unter besonderer Berücksichtigung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R, auf depressionsartiges Verhalten zu analysieren. Für die Untersuchung des depressionsartigen Verhaltens wurde jede Maus für sechs Minuten in ein Wasserglas gegeben und jeweils die Immobilitätszeit, Schwimmzeit und Strugglezeit bestimmt. Im Allgemeinen wird eine längere Immobilitätszeit in diesem Modell als depressionsassoziiertes Verhalten gedeutet.

Eine männliche 8-OH-DPAT-behandelte OE-Maus wurde aufgrund einer Augenentzündung vom FST ausgeschlossen. Somit befinden sich in der 8-OH-DPAT-behandelten OE-Tiergruppe n = 19 Tiere (9♂ / 10♀). In allen anderen Tiergruppen ist n = 20 (10♂ / 10♀).

Chronisch 8-OH-DPAT-behandelte OE- und WT-Mäuse unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Immobilitätszeit nicht (OE: 145,0 ± 13,8 s, WT: 129,5 ± 17,9 s; s. Abb. 29 A). Auch verglichen mit Vehikel-behandelten oder unbehandelten Mäusen, weisen WT- und OE-Tiere nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation keine veränderte Immobilitätszeit auf. Geschlechterspezifische Unterschiede wurden nicht festgestellt (s. Abb. 29 B).

Ergebnisse

A



B

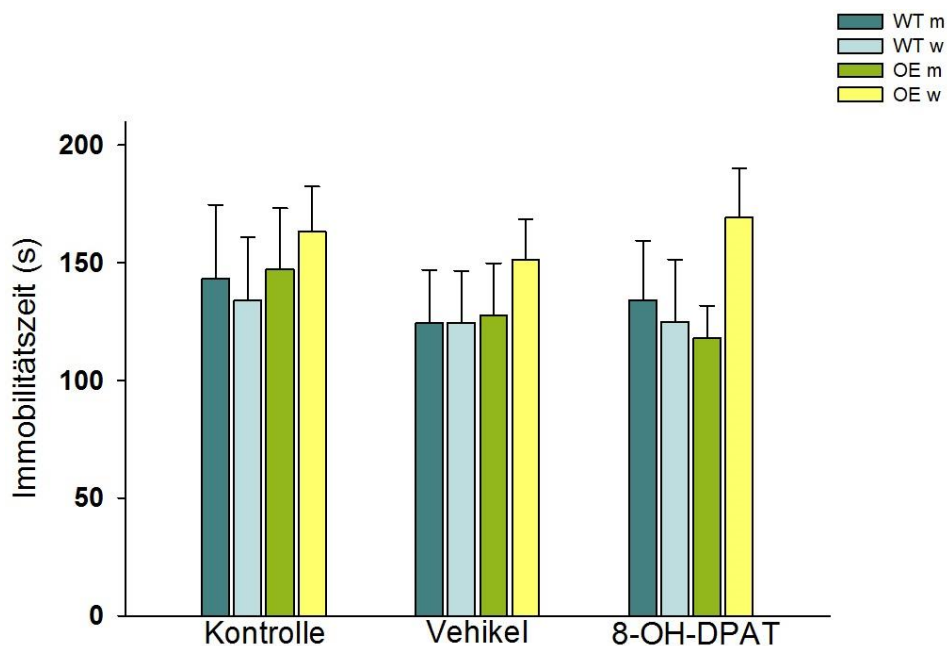
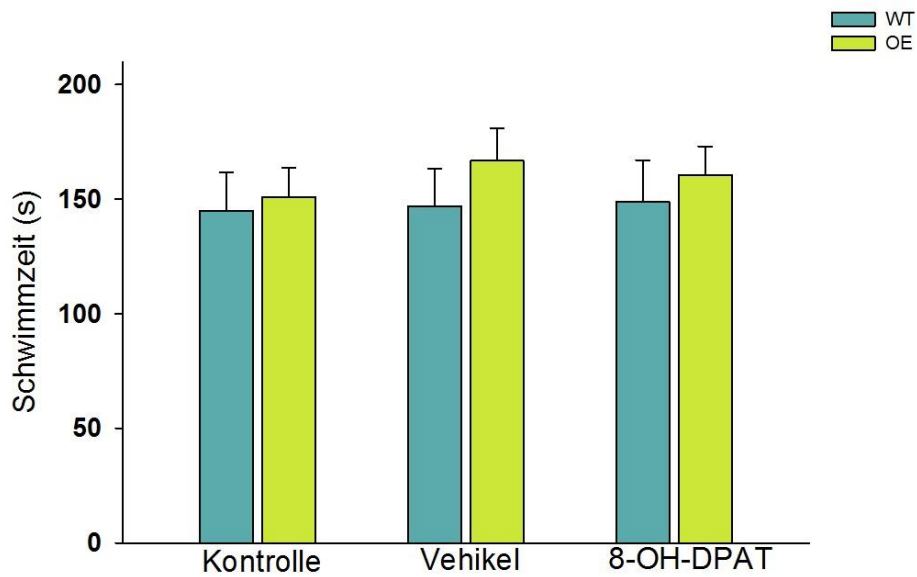


Abbildung 29: Immobilitätszeiten im FST. Die Immobilitätszeiten werden in Sekunden als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Unbehandelte / Vehikel-behandelte / 8-OH-DPAT-behandelte OE- und WT-Tiere ($n = 20/\text{Gruppe} - 19/8\text{-OH-DPAT OE-Tiere}$; Two-Way ANOVA), **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 10/\text{Gruppe} - 9/\text{♂} 8\text{-OH-DPAT OE-Tiere}$; Three-Way ANOVA).

Die Schwimmzeiten von OE- und WT-Tieren nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe unterscheiden sich ebenfalls nicht (OE: $160,7 \pm 12,3$ s, WT: $148,8 \pm 18,1$ s, s. Abb. 30 A). Auch sind beim Vergleich der Substanzgruppe mit der Vehikel- und Kontrollgruppe, sowie bei geschlechtergetrennter Auswertung, keine Unterschiede hinsichtlich der Schwimmzeit detektierbar (s. Abb. 30 B).

Ergebnisse

A



B

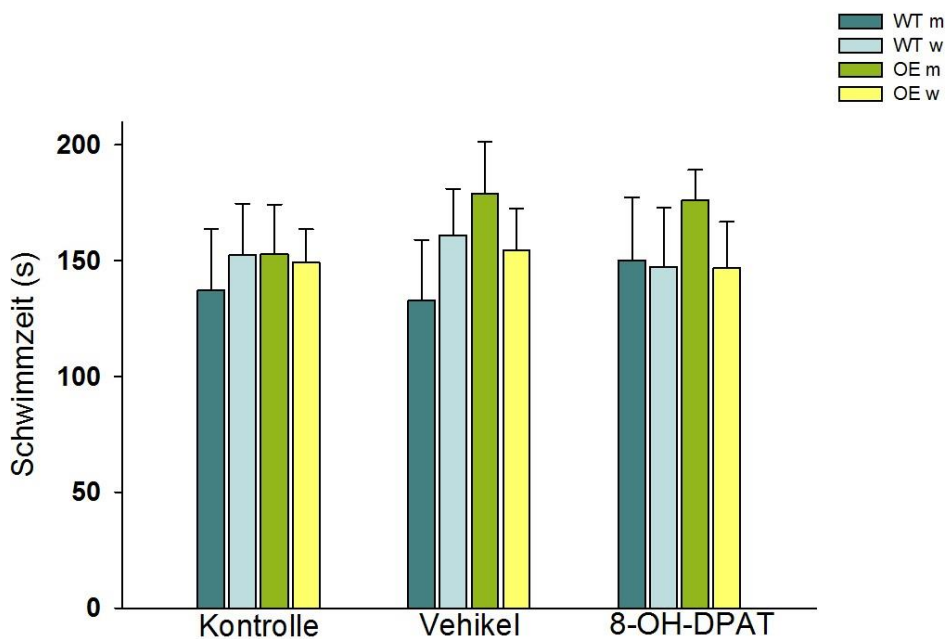


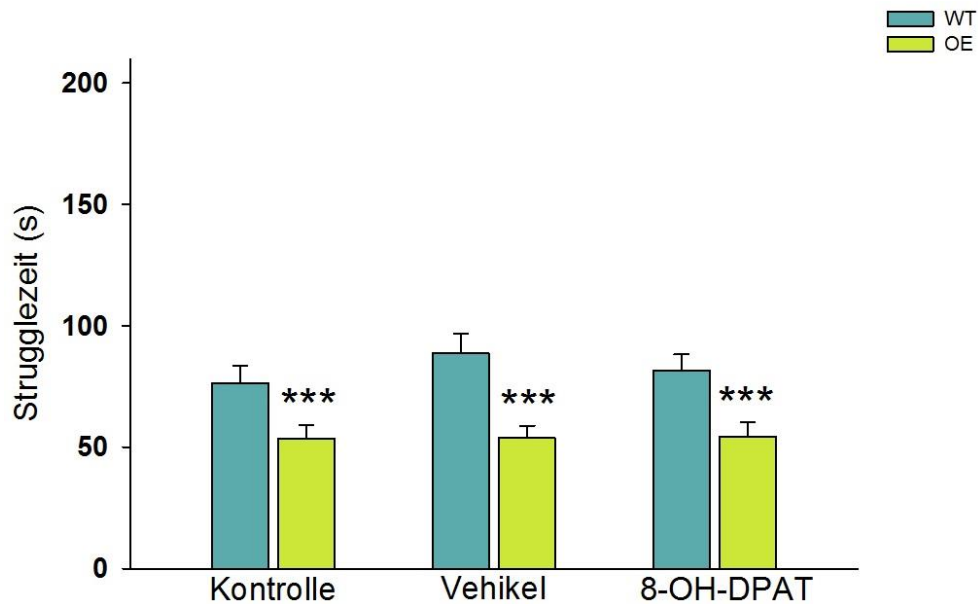
Abbildung 30: Schwimmzeiten im FST. Die Schwimmzeiten werden in Sekunden als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Unbehandelte / Vehikel-behandelte / 8-OH-DPAT-behandelte OE- und WT-Tiere ($n = 20/\text{Gruppe} - 19/8\text{-OH-DPAT OE-Tiere}$; Two-Way ANOVA), **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 10/\text{Gruppe} - 9/\text{♂ 8-OH-DPAT OE-Tiere}$; Three-Way ANOVA).

OE-Tiere zeigen gegenüber WT-Tieren unabhängig von der Behandlungsgruppe eine signifikant verkürzte Strugglezeit ($p < 0,001$; s. Abb. 31 A). In der dreifaktoriellen Varianzanalyse fällt ein signifikanter Zusammenhang zwischen Genotyp, Geschlecht und Behandlung auf ($p = 0,044$). Besonders die männlichen OE-Tiere der Vehikel-behandelten Gruppe weisen gegenüber den entsprechenden WT-Tieren eine signifikant reduzierte Strugglezeit auf (WT: $102,8 \pm 7,2$ s, OE: $53,3 \pm 6,5$ s, t-Test: $p < 0,001$, s. Abb. 31 B). Nach

Ergebnisse

8-OH-DPAT-Behandlung zeigen weibliche OE-Tiere eine signifikant kürzere Strugglezeit als WT-Tiere der gleichen Gruppe (OE: $43,7 \pm 4,9$ s, WT: $87,7 \pm 10,7$ s, t-Test: $p = 0,002$).

A



B

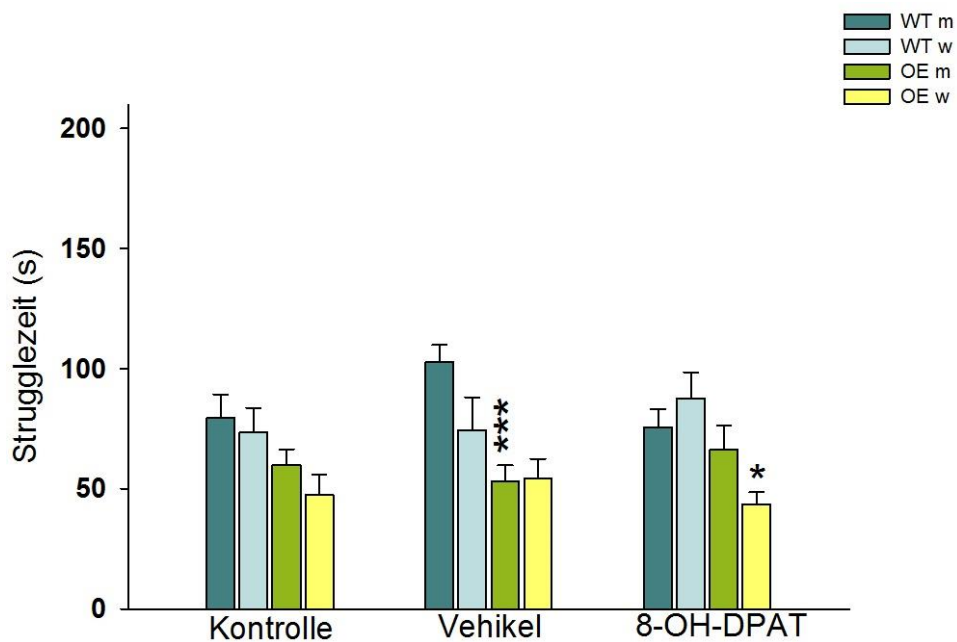


Abbildung 31: Strugglezeiten im FST. Die Strugglezeiten werden in Sekunden als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Unbehandelte / Vehikel-behandelte / 8-OH-DPAT-behandelte OE- und WT-Tiere ($n = 20/\text{Gruppe} - 19/8\text{-OH-DPAT OE-Tiere}$; Two-Way ANOVA, $***p < 0,001$ OE vs. WT), **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 10/\text{Gruppe} - 9/\text{♂}$ 8-OH-DPAT OE-Tiere; Three-Way ANOVA, $*p \leq 0,05$ 8-OH-DPAT-behandelte OE♀ vs. WT♀, $***p < 0,001$ Vehikel-behandelte OE♂ vs. WT♂).

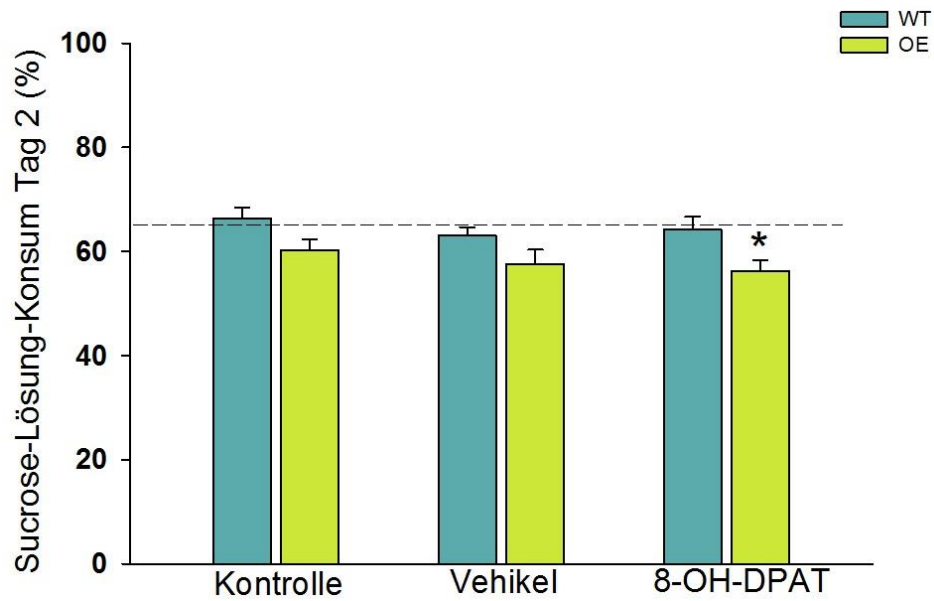
Sucrose Präferenz-Test (SPT)

Mithilfe des SPT wird Anhedonie-basiertes Verhalten bei OE- und WT-Tieren untersucht. Anhedonisches Verhalten stellt bei Menschen eines der Leitsymptome der Depression dar und entspricht im Verhaltenstest bei Mäusen einer verminderten Sucrose-Lösung-Aufnahme. Den Tieren wurde über einen Zeitraum von 6 Tagen jeweils eine Flasche mit 2 %iger Sucrose-Lösung und eine Flasche mit Trinkwasser zur Verfügung gestellt. Die entnommenen Trinkmengen wurden täglich bestimmt. Dabei wurde ein Sucrose-Lösung-Konsum (SLK) unter 65 % der Tagestrinkmenge als Anhedonie-basiertes Verhalten festgelegt. Der 65 % Grenzwert ist in den Diagrammen als gestrichelte Linie dargestellt.

Die Daten des SLK sind nicht normalverteilt. Der SLK der 8-OH-DPAT-Behandlungsgruppe ist bei OE-Tieren zu Testbeginn (Tag 2) signifikant geringer als der SLK der WT-Tiere (OE: $56,2 \pm 2,1$ %, WT: $64,2 \pm 2,5$ %, $p = 0,013$). Außerdem erreichen an Tag 2 lediglich die WT-Tiere der Kontrollgruppe den 65 %-Grenzwert (SLK: $66,4 \pm 2,1$ %; s. Abb. 32 A). Bei geschlechtergetrennter Betrachtung sind keine weiteren Auffälligkeiten zu erkennen (s. Abb. 32 B). **An Tag 6, dem eigentlichen Testtag, liegt der SLK chronisch 8-OH-DPAT-behandelter OE-Tiere als einzige Gruppe unterhalb des 65 %-Grenzwertes und ist mit $64,20 \pm 4,16$ % signifikant geringer als der SLK der WT-Tiere mit $79,7 \pm 1,4$ %, ($p = 0,002$; s. Abb. 33 A).** In der Vehikel-behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe weisen sowohl OE- als auch WT-Tiere mit einem SLK über 65 % ein Hedonie-basiertes Verhalten auf. In der zweifaktoriellen Varianzanalyse der Vehikel-behandelten Gruppe ist an Tag 6 zunächst kein Unterschied im SLK von WT- und OE-Tieren erkennbar. Bezieht man allerdings das Geschlecht in die Analyse ein, so zeigt sich eine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Geschlecht in dieser Gruppe ($p = 0,003$; s. Abb. 33 B). Der SLK der männlichen Vehikel-behandelten WT-Tiere ist mit $77,6 \pm 1,8$ % signifikant höher als der SLK entsprechender OE-Tiere mit durchschnittlich $62,6 \pm 7,0$ %, ($p = 0,036$). In der weiblichen Vehikel-behandelten Subgruppe konsumieren OE-Mäuse mit $78,9 \pm 3,3$ % einen signifikant höheren Anteil Sucrose-Lösung als WT-Weibchen mit $63,4 \pm 6,9$ % ($p = 0,031$).

Ergebnisse

A



B

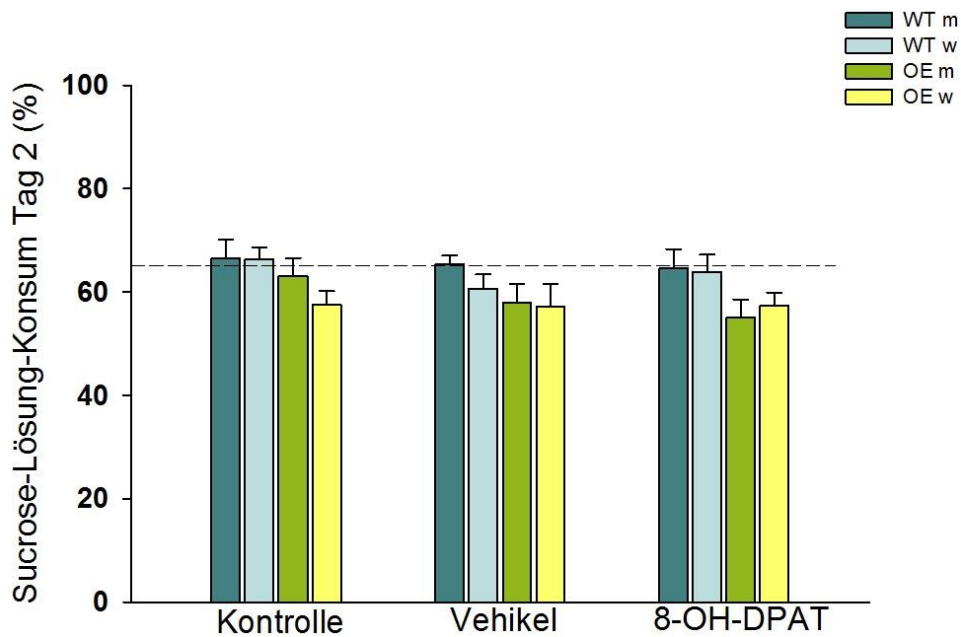
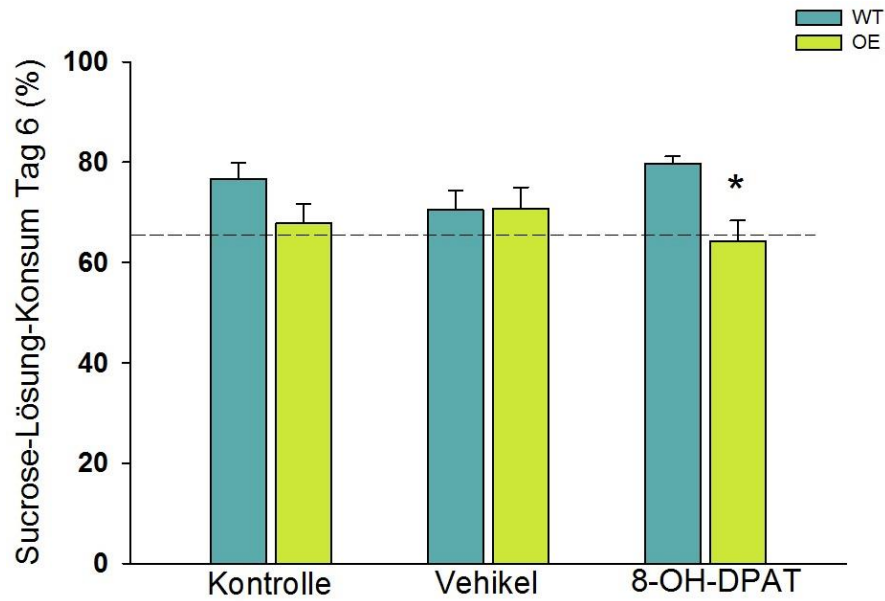


Abbildung 32: Sucrose-Lösung-Konsum (SLK) im SPT Tag 2. Der SLK wird in Prozent als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Unbehandelte / Vehikel-behandelte / 8-OH-DPAT-behandelte OE- und WT-Tiere ($n = 20/Gruppe$; Two-Way ANOVA, $*p \leq 0,05$), **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 10/Gruppe$; Three-Way ANOVA).

Ergebnisse

A



B

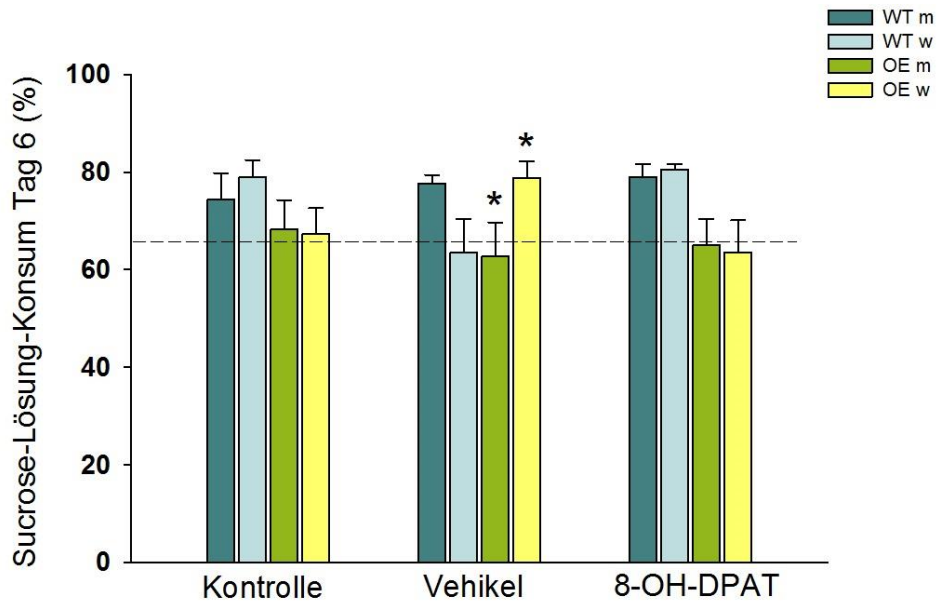


Abbildung 33: Sucrose-Lösung-Konsum (SLK) im SPT Tag 6. Der SLK wird in Prozent als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Unbehandelte / Vehikel-behandelte / 8-OH-DPAT-behandelte OE- und WT-Tiere ($n = 20$ /Gruppe; Two-Way ANOVA, $*p \leq 0,05$), **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 10$ /Gruppe; Three-Way ANOVA, $*p \leq 0,05$ WT vs. OE).

4.2.2 Hippocampusabhängiges Lernen

Novel object recognition-Test (NORT)

Mithilfe des NORT wurden die Auswirkungen einer chronischen 5-HT_{1A}R-Stimulation auf das hippocampusassoziierte Gedächtnis, genauer auf das Objekterkennungsverhalten, von OE- und WT-Tieren untersucht. OE- und WT-Tiere explorierten dabei ein ihnen bekanntes und ein neues Objekt.

In Lauf 1 legten OE-Tiere aller Behandlungsgruppen eine signifikant kürzere Strecke im *Open field* zurück als vergleichbare WT-Tiere ($p < 0,001$, s. Abb. 34).

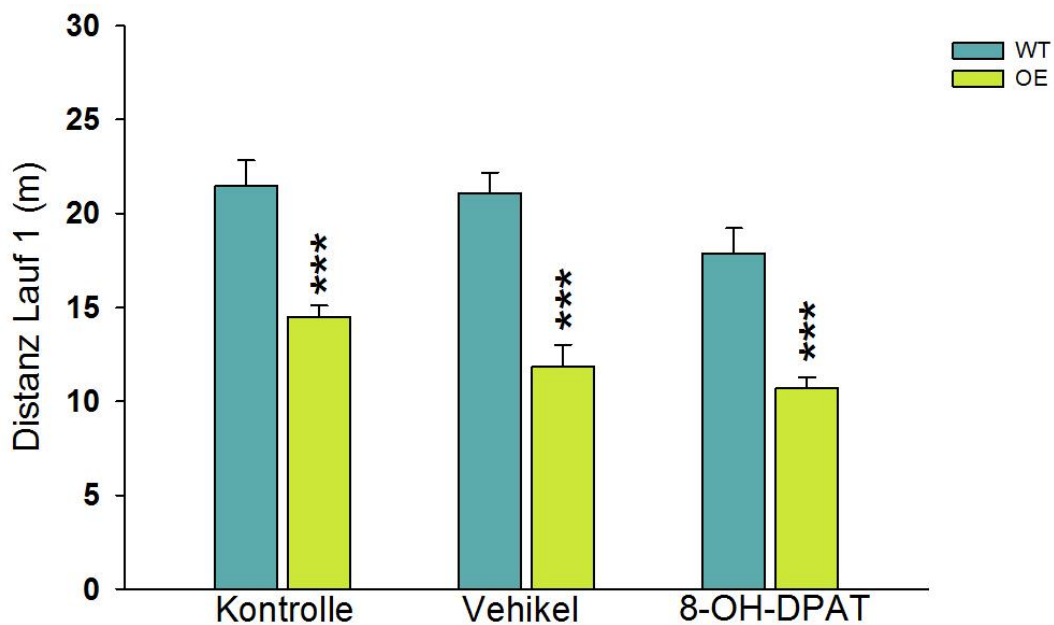


Abbildung 34: Zurückgelegte Distanz der OE- und WT-Tiere der einzelnen Behandlungsgruppen (Kontrolle / Vehikel / 8-OH-DPAT) im NORT in Lauf 1. Die Distanz wird in Meter als $MW \pm SE$ von $n = 20$ pro Gruppe angegeben (Two-Way-ANOVA, $***p < 0,001$ WT vs. OE).

In Lauf 3 ist die zurückgelegte Distanz der OE- und WT-Tiere aller Behandlungsgruppen gegenüber Lauf 1 signifikant verkürzt ($p < 0,001$; s. Abb. 35). Somit zeigt jede Behandlungsgruppe an Tag 3 eine Habituation an die Umgebung.

Ergebnisse

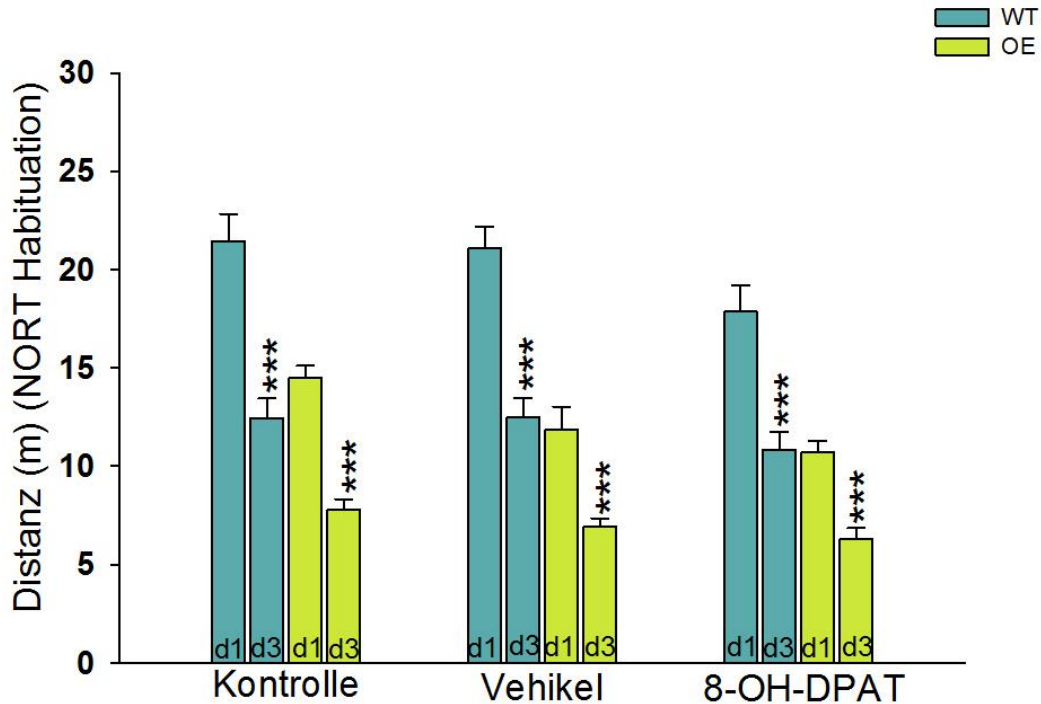


Abbildung 35: Zurückgelegte Distanz der OE- und WT-Tiere im NORT in Lauf 1 und Lauf 3. Die Distanz wird in Meter als $MW \pm SE$ von $n = 20$ pro Gruppe angegeben (** $p < 0,001$).

Weder OE- noch WT-Tiere zeigen im *Open field* bei der Präsentation der beiden gleichen Objekte in Lauf 4 eine Seitenpräferenz für das linke oder rechte Objekt (s. Abb. 36).

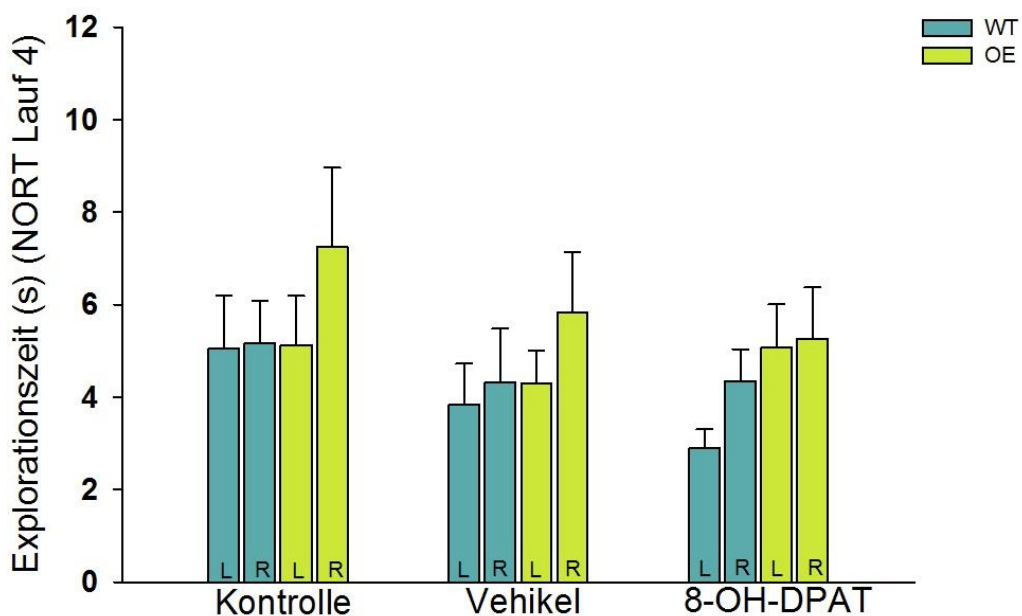


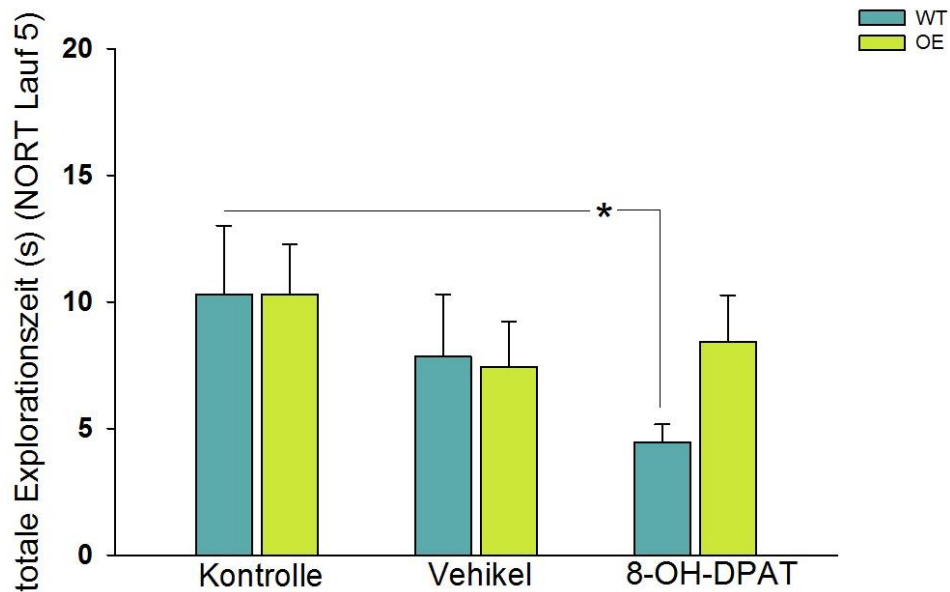
Abbildung 36: Explorationszeit der OE- und WT-Tiere im NORT am linken (L) und rechten (R) Objekt in Lauf 4. Die Explorationszeit wird in Sekunden als $MW \pm SE$ von $n = 20$ pro Gruppe angegeben.

Es lassen sich keine Genotyp-abhängigen oder geschlechtsspezifischen Differenzen in der Explorationszeit erkennen (s. Abb 37 A und B). Innerhalb der WT-Gruppe verbringen Tiere

Ergebnisse

nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe mit $4,5 \pm 0,7$ s signifikant weniger Zeit an den Objekten als unbehandelte Kontrolltiere mit $10,3 \pm 2,7$ s ($p = 0,044$; s. Abb. 37 A). Innerhalb der OE-Gruppe ist die Gesamtexplorationszeit beider Objekte am Testtag in der Vehikel-behandelten Gruppe mit durchschnittlich $7,4 \pm 1,8$ s am niedrigsten und in der Kontrollgruppe mit $10,3 \pm 2,00$ s am höchsten.

A



B

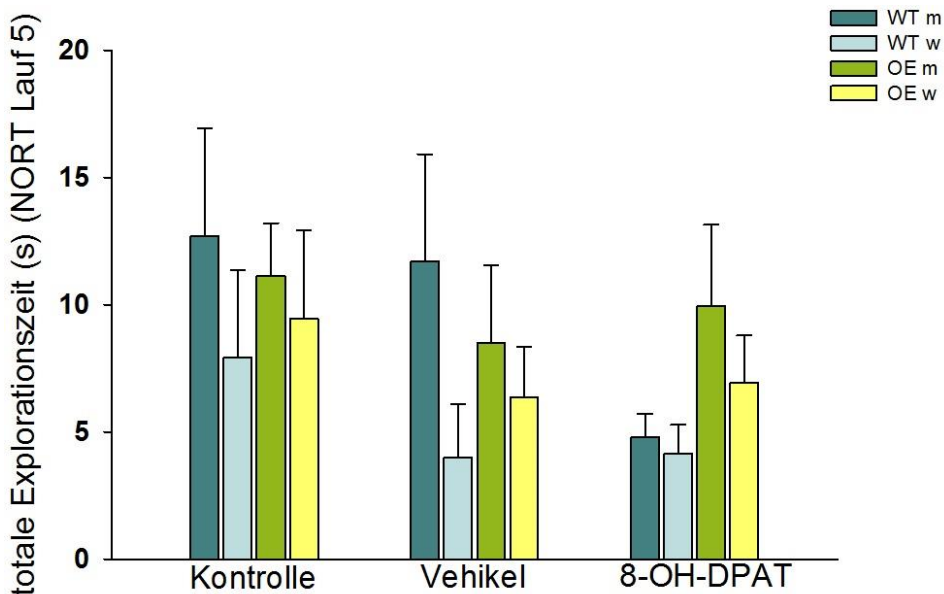


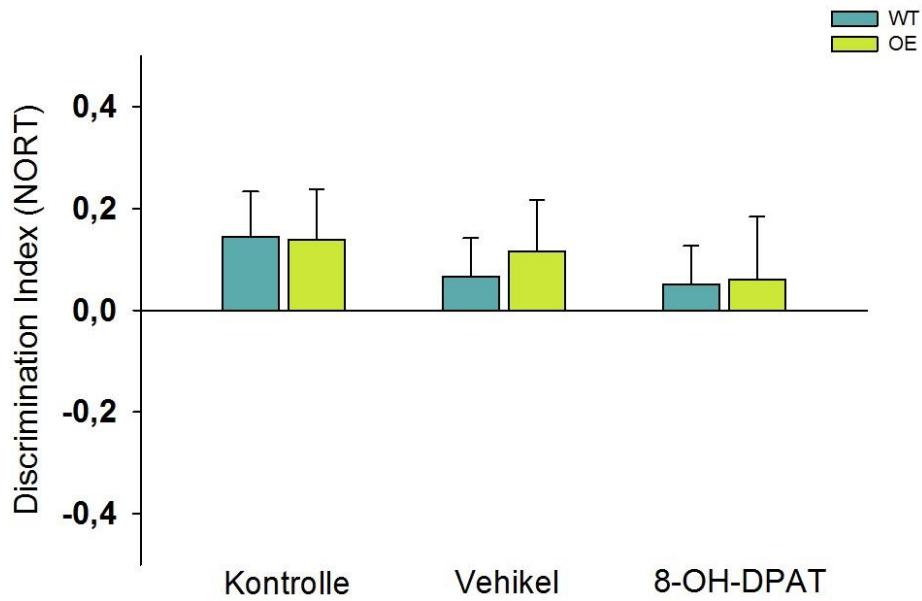
Abbildung 37: Gesamtexplorationszeit der OE- und WT-Tiere im NORT an Tag 5. Die Explorationszeit wird in Sekunden als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Unbehandelte / Vehikel-behandelte / 8-OH-DPAT-behandelte OE- und WT-Tiere ($n = 20$ /Gruppe; Two-Way-ANOVA, $*p \leq 0,05$ WT 8-OH-DPAT vs. WT Kontrolle), **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 10$ /Gruppe; Three-Way-ANOVA).

Ergebnisse

Der *Discrimination Index* (DI) gibt Auskunft darüber, inwiefern die Tiere das neue Objekt bevorzugt explorieren (s. Kap. 3.4.2). Wird das neue Objekt länger erkundet als das bekannte, hat der DI einen positiven Wert. In der vorliegenden Studie weist der DI bei allen Behandlungsgruppen einen positiven Wert auf, d. h. alle Gruppen verbringen durchschnittlich mehr Zeit am neuen als am alten Objekt. Dabei gibt es **keine signifikanten Unterschiede des DI zwischen OE- und WT-Tieren oder zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen** (s. Abb. 38 A). Erst bei geschlechtergetrennter Auswertung stellt sich heraus, dass weibliche WT-Tiere verglichen mit den männlichen Artgenossen nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe ein Defizit im Objekterkennungsverhalten aufweisen (WT♀: $-0,17 \pm 0,05$, WT♂: $0,27 \pm 0,10$, t-Test: $p = 0,001$, s. Abb. 38 B).

Ergebnisse

A



B

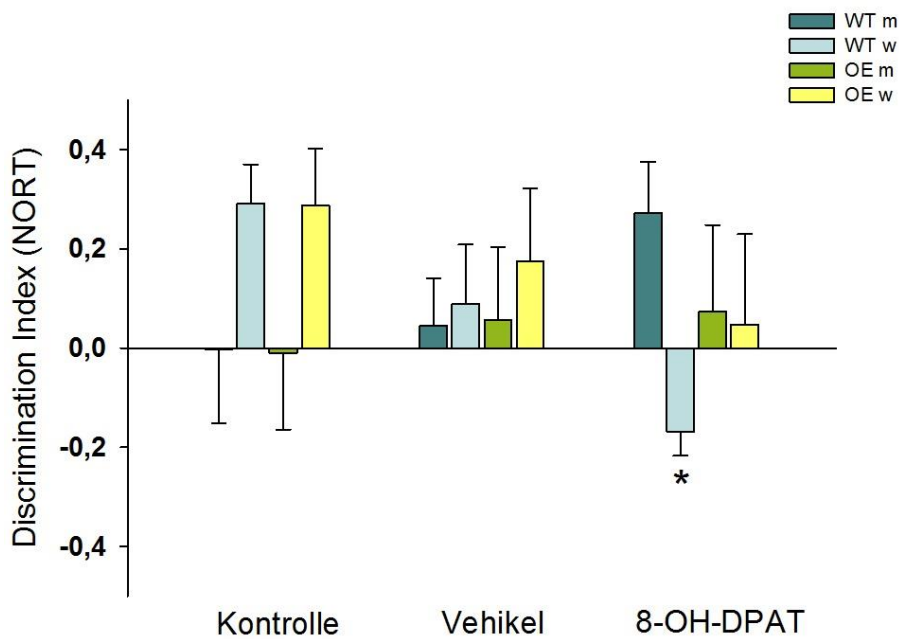


Abbildung 38: Discrimination Index (DI) der OE- und WT-Tiere im NORT. Der DI [(Explorationszeit(neu) – Explorationszeit(bekannt))/Explorationszeit(gesamt)] wird als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Unbehandelte / Vehikel-behandelte / 8-OH-DPAT-behandelte OE- und WT-Tiere ($n = 20$ pro Gruppe; Two-Way ANOVA), **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 10$ pro Gruppe; Three-Way ANOVA, $*p \leq 0,05$ 8-OH-DPAT-behandelte WT♂ vs. WT♀).

Novel object location-Test (NOLT)

Im NOLT wird das hippocampusassoziierte Gedächtnis, genauer das räumliche Lernen, von OE- und WT-Tieren untersucht. OE- und WT-Tiere erkundeten ein Objekt mit bekannter und eines mit veränderter Position im Raum, wobei das Objekt an neuer Position für gewöhnlich länger exploriert wird.

Die OE-Tiere aller Behandlungsgruppen haben in Lauf 1 eine signifikant kürzere Strecke zurückgelegt als vergleichbare WT-Tiere ($p < 0,001$, s. Abb. 39).

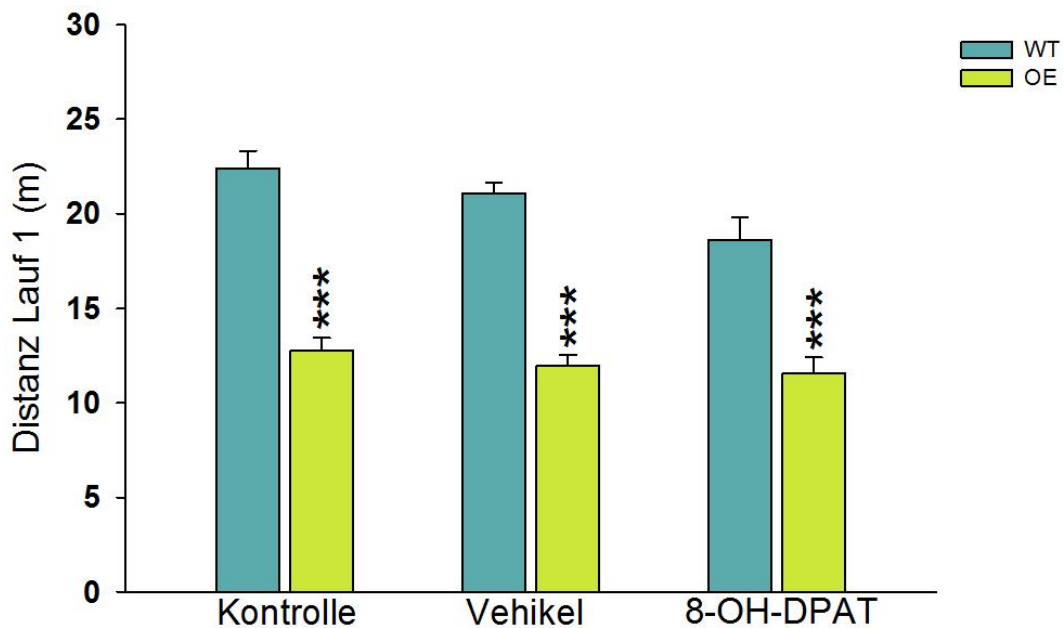


Abbildung 39: Zurückgelegte Distanz der OE- und WT-Tiere der einzelnen Behandlungsgruppen (Kontrolle / Vehikel / 8-OH-DPAT) im NOLT in Lauf 1. Die Distanz wird in Meter als $MW \pm SE$ von $n = 20$ pro Gruppe angegeben (Two-Way-ANOVA, $***p < 0,001$ WT vs. OE).

In Lauf 3 ist die zurückgelegte Distanz der OE- und WT-Tiere aller Behandlungsgruppen gegenüber Lauf 1 signifikant verkürzt ($p < 0,001$; s. Abb. 40). Demzufolge zeigen die Tiere an Tag 3 eine Habituation an die Umgebung.

Ergebnisse

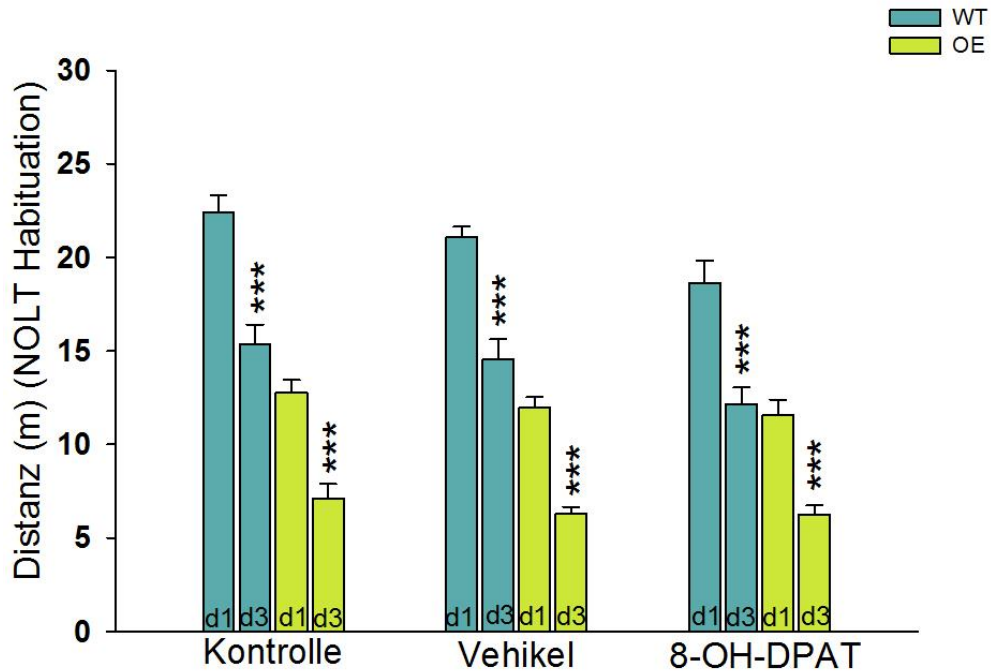


Abbildung 40: Zurückgelegte Distanz der OE- und WT-Tiere im NOLT in Lauf 1 und Lauf 3. Die Distanz wird in Meter als $MW \pm SE$ von $n = 20$ pro Gruppe angegeben (** $p < 0,001$).

OE- und WT-Tiere aller Behandlungsgruppen weisen bei der Präsentation der Objekte im *Open field* keine Seitenpräferenz für das linke oder rechte Objekt auf (s. Abb. 41).

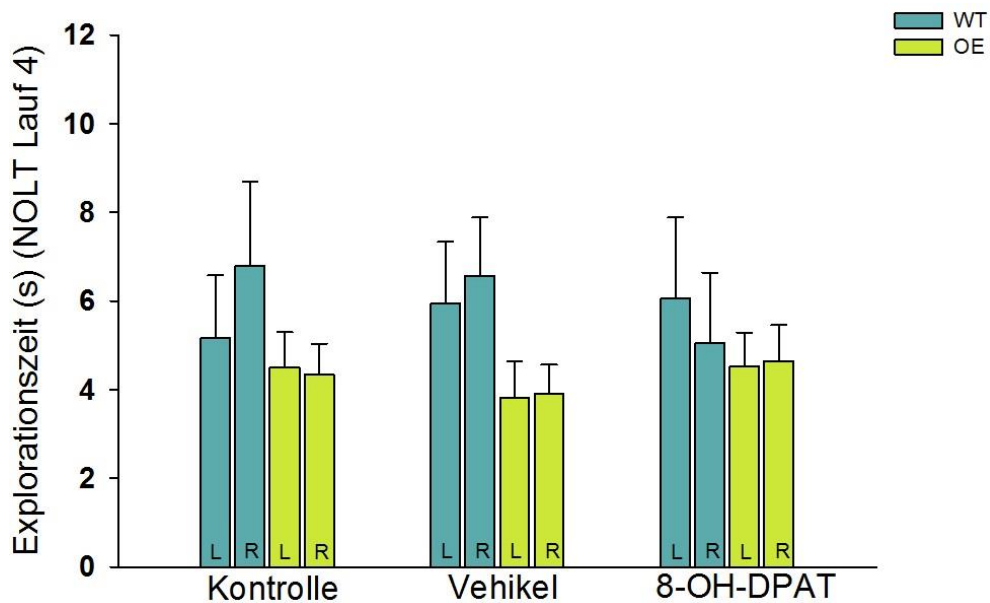


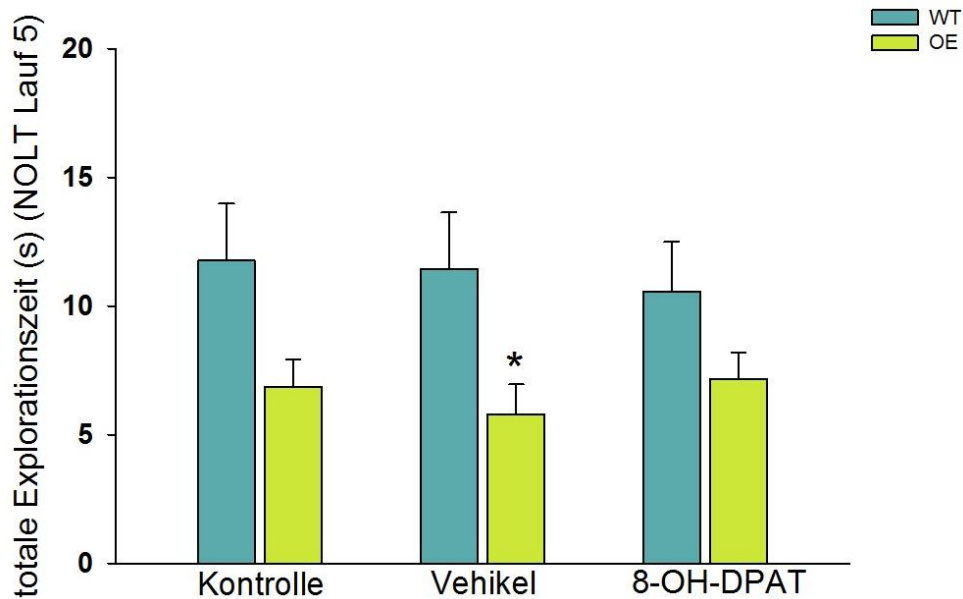
Abbildung 41: Explorationszeit der OE- und WT-Tiere im NOLT am linken (L) und rechten (R) Objekt in Lauf 4. Die Explorationszeit wird in Sekunden als $MW \pm SE$ von $n = 20$ pro Gruppe angegeben.

Am Testtag verbringen OE-Tiere der Vehikel-behandelten Gruppe signifikant weniger Zeit an den Objekten verglichen mit Vehikel-behandelten WT-Tieren (OE: $5,8 \pm 1,2$, WT: $11,4 \pm 2,2$, $p = 0,028$; s. Abb. 42 A). Bei geschlechtergetrennter Betrachtung ergeben sich bei den OE-

Ergebnisse

Tieren in der Kontrollgruppe signifikant kürzere Explorationszeiten der männlichen Tiere verglichen mit den weiblichen Tieren ($p = 0,039$; s, Abb. 42 B).

A



B

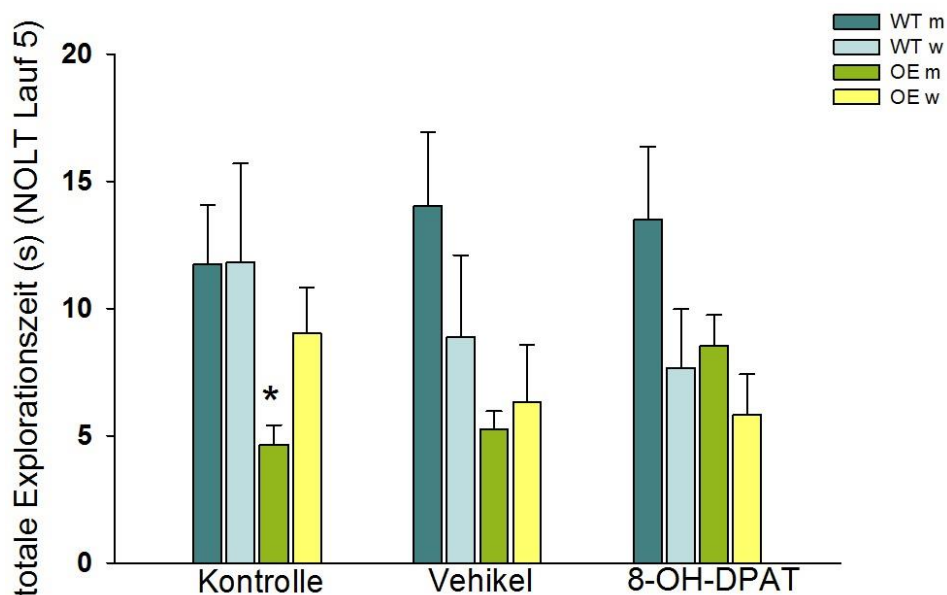


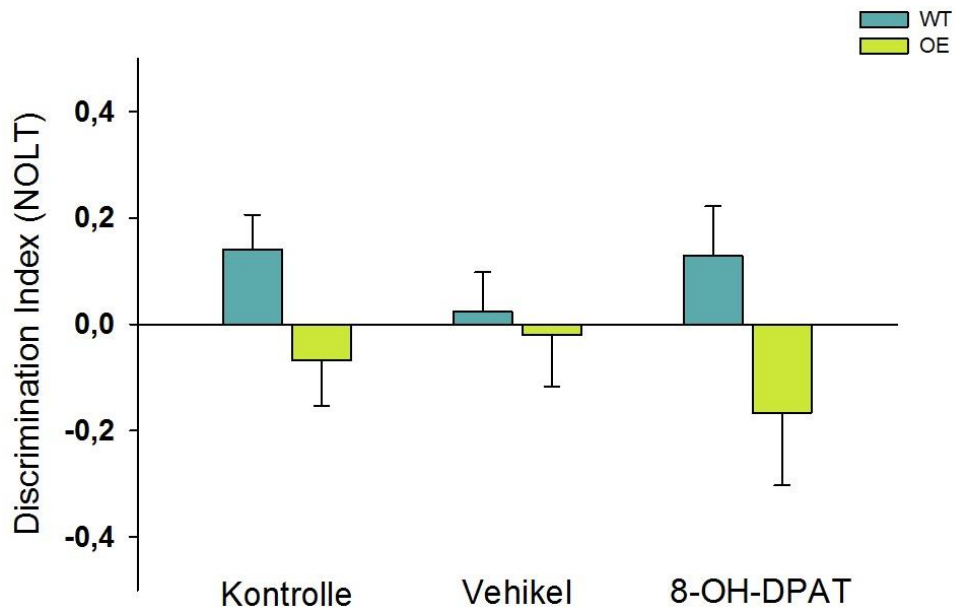
Abbildung 42: Gesamtexplorationszeit der OE- und WT-Tiere im NOLT an Tag 5. Die Explorationszeit wird in Sekunden als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Unbehandelte / Vehikel-behandelte / 8-OH-DPAT-behandelte OE- und WT-Tiere ($n = 20$ /Gruppe; Two-Way ANOVA, $*p \leq 0,05$ Vehikel-behandelte OE vs. WT), **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 10$ /Gruppe; Three-Way ANOVA, $*p \leq 0,05$ OE♂ vs. OE♀).

Der DI der OE-Tiere ist in allen Behandlungsgruppen negativ und macht deutlich, dass OE-Tiere mehr Zeit am Objekt mit bekannter Position als am Objekt mit neuer Position verbringen (s. Abb. 43 A). Die Defizite im Objekterkennungsverhalten bei OE-Tieren sind nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe am ausgeprägtesten (OE: $-0,17 \pm 0,14$). WT-Tiere aller

Ergebnisse

Behandlungsgruppen explorieren hingegen bevorzugt das Objekt an neuer Position. In der Kontroll- und Substanzgruppe ist eine Tendenz zu einer besseren räumlichen Objekterkennung der WT-Tiere gegenüber OE-Tieren vorhanden ($p < 0,1$). In der geschlechtergetrennten Analyse wird kein signifikanter Unterschied deutlich (s. Abb. 43 B).

A



B

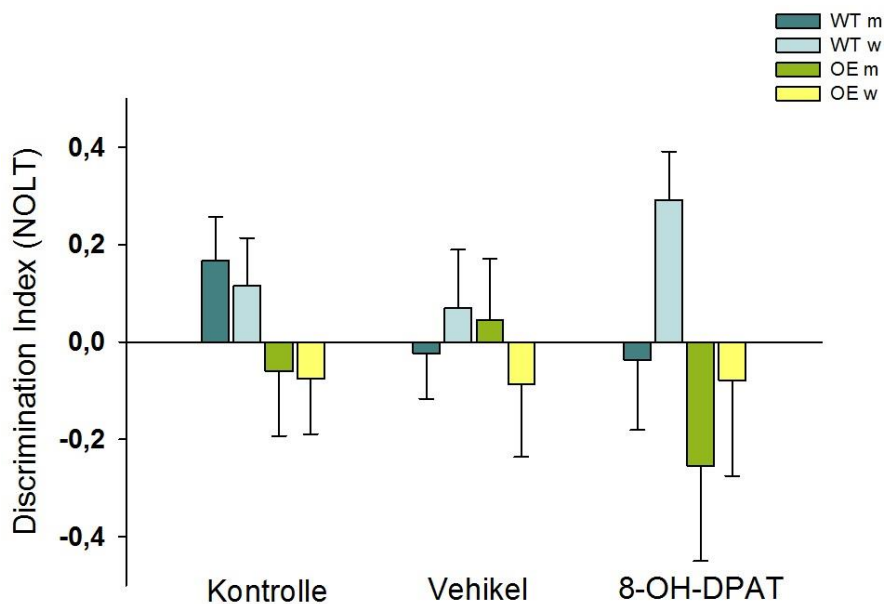


Abbildung 43: Discrimination Index (DI) der OE- und WT-Tiere im NOLT. Der DI wird als $MW \pm SE$ angegeben. **A:** Unbehandelte / Vehikel-behandelte / 8-OH-DPAT behandelte OE- und WT-Tiere ($n = 20$ /Gruppe; Two-Way ANOVA), **B:** Männliche und weibliche Subgruppen ($n = 10$ /Gruppe; Three-Way ANOVA).

5 DISKUSSION

Die Depression gehört zu den häufigsten Erkrankungen weltweit (WHO 2017). Die exakten pathophysiologischen Mechanismen konnten bis heute noch nicht aufgeklärt werden. Die Depression ist eine komplexe Erkrankung mit Beteiligung vieler interner und externer Faktoren (s. Kap. 2.1.3). Sowohl dem serotonergen System im Allgemeinen als auch dem 5-HT_{1A}R im Speziellen, scheint eine zentrale Funktion in der Pathogenese und der Therapie der Depression zuzukommen (Healy 2015, Kaufman et al. 2016). Antidepressiva, welche die 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt erhöhen (SSRI), gehören zu den effektivsten und am häufigsten verwendeten Substanzen in der pharmakologischen Therapie von Depressionen (s. Kap. 2.1.4.1). Außerdem konnten bei depressiven Patienten u. a. veränderte 5-HT_{1A}R-Bindungspotentiale festgestellt werden (Sargent et al. 2000, Hirvonen et al. 2008). Zudem scheint eine Veränderung der hippocampalen adulten Neurogenese (AN) an der Pathophysiologie der Depression beteiligt zu sein (Sahay and Hen 2007). Beispielsweise ist ein verringertes hippocampales Volumen ein häufig replizierter Befund bei depressiven Menschen (Videbech and Ravnkilde 2004). Ebenso ging im Tiermodell eine reduzierte hippocampale Neurogeneserate sowohl mit dem Auftreten depressionsassoziiierter Verhaltensweisen als auch mit Defiziten in Lern- und Gedächtnistests einher (Rola et al. 2004, Snyder et al. 2011). Auch beim Menschen gehören kognitive Einschränkungen wie Lern- und Gedächtnisstörungen zu den typischen Symptomen der Depression.

Es gibt zahlreiche Regulationsfaktoren der AN. Im Tiermodell kann die hippocampale AN z. B. durch körperliche Bewegung stimuliert werden (van Praag et al. 1999a). Zudem konnte bereits in zahlreichen Studien ein positiver Effekt von körperlichem Training auf das Befinden depressiver Patienten festgestellt werden (Kvam et al. 2016). Das 5-HT-System scheint am bewegungsinduzierten proneurogenen Effekt beteiligt zu sein (Klempin et al. 2013, Kondo and Shimada 2015). Studien mit dem Tiermodell der 5-HT_{1A}R-*Knockout*-Maus oder 5-HT_{1A}R-Agonistengabe legen nahe, dass der 5-HT_{1A}R an der Vermittlung eines proneurogenen Effekts beteiligt sein könnte (Santarelli et al. 2003, Klempin et al. 2010). Außerdem konnte die Arbeitsgruppe von Santarelli et al. (2003) im Tiermodell zeigen, dass „antidepressive“ Effekte nach chronischer Gabe eines Antidepressivums vom SSRI-Typ vermutlich über eine gesteigerte hippocampale Neurogenerate vermittelt werden und auch hier der 5-HT_{1A}R eine zentrale Rolle spielen könnte. Es gibt also zahlreiche Hinweise auf eine Verknüpfung von 5-HT_{1A}R, AN und der Ätiopathogenese der Depression.

Der 5-HT_{1A}R ist präsynaptisch als Autorezeptor auf serotonergen Neuronen in der Raphe und postsynaptisch als Heterorezeptor auf nicht-serotonergen Neuronen corticolimbischer Areale zu finden. Eine Aktivierung des prä- oder postsynaptischen 5-HT_{1A}R löst unterschiedliche Effekte aus (s. Kap. 2.2.2.1). Bis heute konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob die

proneurogenen und „antidepressiven“ Effekte des 5-HT_{1A}R prä- oder postsynaptisch vermittelt werden. Eine Differenzierung zwischen prä- und postsynaptisch vermittelten Effekten ist allerdings wichtig, um die exakten pathophysiologischen Mechanismen der Depression aufzudecken.

Das Modell der OE-Maus mit einer permanenten Überexpression des 5-HT_{1A}R in postsynaptisch lokalisierten Gebieten stellt eine gute Möglichkeit zur Untersuchung postsynaptisch vermittelter Effekte dar (s. Kap. 2.5). In vorangegangenen Untersuchungen wiesen unbehandelte OE-Mäuse eine vermehrte Zellproliferation und weibliche OE-Tiere zudem eine erhöhte Survivalrate im Hippocampus verglichen mit WT-Tieren auf (Noto et al. 2016). Verhaltensuntersuchungen an unbehandelten OE-Tieren oder nach einmaliger Gabe des 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT bzw. eines Antidepressivums ergaben insgesamt leicht „antidepressive“ Verhaltensweisen der OE-Tiere im FST und SPT (Rothe 2008, Günther et al. 2011). Außer leichten Defiziten im sozialen Lernen konnten bei der unbehandelten OE-Maus oder nach einmaliger 8-OH-DPAT-Gabe bislang keine Veränderungen im Lernverhalten festgestellt werden (Bert et al. 2008). Alle bisher durchgeführten Untersuchungen an der OE-Maus fanden an unbehandelten Tieren oder nach einmaliger Substanzgabe statt. Bisher gab es zwar keine konkreten Hinweise auf Kompensationsmechanismen, die im transgenen Tiermodell der OE-Maus mit der Überexpression einhergehen. Jedoch können Kompensationsmechanismen durch die bisher durchgeführten Untersuchungen auch nicht ausgeschlossen werden. Eine chronische 5-HT_{1A}R-Stimulation könnte Hinweise auf einsetzende Kompensationsmechanismen liefern oder die proneurogenen und „antidepressiven“ Effekte, die bei unbehandelten bzw. akut behandelten OE-Tieren bereits beobachtet wurden, verstärken.

Das Ziel der vorliegenden Studie war dementsprechend einerseits die Effekte einer chronischen Aktivierung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R auf die adulte Neurogenese sowie depressionsartige Verhaltensweisen und das hippocampusassoziierte Lernen zu untersuchen. Andererseits wurde die Beteiligung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R an der bewegungsinduzierten AN im OE-Tiermodell überprüft.

Die zentralen Erkenntnisse der vorliegenden Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Die adulte Neurogenese wurde durch chronische Gabe eines 5-HT_{1A}R-Agonisten bei der OE-Maus nicht gesteigert. Unerwarteterweise weisen weibliche OE-Tiere nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe sogar ein signifikant geringeres Zellsurvival verglichen mit WT-Tieren auf.

2. Freiwilliges Rennen im Laufrad erhöhte die Zellproliferation und das Zellsurvival im Hippocampus von OE-Tieren und WT-Tieren signifikant. In der weiblichen Subpopulation zeigen WT-Tiere nach freiwilligem Laufradtraining ein signifikant vermehrtes Zellsurvival gegenüber OE-Tieren.
3. Überraschenderweise gibt es sowohl im FST als auch im SPT Hinweise auf ein stärker ausgeprägtes depressionsassoziiertes Verhalten der OE-Mäuse nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung im Vergleich zu WT-Mäusen. Im hippocampusabhängigen Lernen sind nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulierung keine signifikanten Unterschiede zwischen OE-Tieren und WT-Tieren zu erkennen.

5.1 Methodik

Die vorliegenden Studien wurden nach anerkannten wissenschaftlichen Methoden durchgeführt. Trotzdem können mögliche Fehlerquellen und Einschränkungen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Einige davon werden im Folgenden vor der Diskussion der Ergebnisse erläutert.

5.1.1 Das verwendete Tiermodell einer Maus mit postsynaptisch lokalisierter Serotonin_{1A}-Rezeptor-Überexpression

Die Grundlage für experimentelles wissenschaftliches Arbeiten bildet das 3R-Prinzip mit den Zielen Tierversuche zu vermeiden (*Replace*), die Zahl der Tiere und Versuche auf ein unerlässliches Maß zu reduzieren (*Reduce*) sowie das Wohlbefinden der Versuchstiere zu steigern (*Refine*). Eine Alternativmethode zum Tierversuch konnte in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt werden, da die komplexen Mechanismen der AN sowie depressionsassoziierte Verhaltensweisen nur im intakten Organismus zu untersuchen sind. Eine Reduktion der Zahl der Tiere und der Versuche konnte erreicht werden, indem jedes Tier zwei Verhaltenstests durchlief. In der Mäusehaltung wird u. a. Enrichment zur Steigerung des Wohlbefindens eingesetzt. Im vorliegenden Versuch stand allen Tieren grobe Einstreu und Zellstoff als Nistmaterial sowie Röhren und Kartons aus Pappe zur Verfügung.

In dieser Studie wurde eine transgene Mauslinie, welche durch eine permanente Überexpression des postsynaptischen 5-HT_{1A}R gekennzeichnet ist (OE-Maus; s. Kap. 2.5), verwendet. Zu erwähnen ist, dass jedes Tiermodell gewissen Einschränkungen hinsichtlich der drei bereits genannten Validitätskriterien unterliegt (Augenschein- Konstrukt- und Vorhersagevalidität; s. Kap. 2.4). Aufgrund der hohen Struktur- und Genhomologie zwischen dem murinen und dem humanen 5-HT_{1A}R sowie einem ähnlichen Verteilungsmuster dieses Rezeptors bei Maus und Mensch (Pazos, 1987), stellt das Modell der OE-Maus eine gute

Möglichkeit dar, die Effekte, die über den postsynaptischen 5-HT_{1A}R vermittelt werden, in Hinblick auf die AN und depressionsassoziierten Verhaltensweisen zu charakterisieren.

Mithilfe von Rezeptorautoradiographie-Studien wurde festgestellt, dass im Modell der OE-Maus eine Überexpression der 5-HT_{1A}R in postsynaptisch lokalisierten Gebieten, wie den äußeren Cortexschichten und im HC, vorliegt, wohingegen die 5-HT_{1A}R-Expression in den untersuchten präsynaptischen Lokalisationen (dorsaler und medianer Raphekern) unverändert war (Günther et al. 2011). Eine **präsynaptische Überexpression des 5-HT_{1A}R kann im Modell der OE-Maus allerdings nicht vollständig ausgeschlossen werden**, da es bisher nicht gelang die exakte zelluläre Lokalisation der überexprimierten postsynaptischen 5-HT_{1A}R zu bestimmen. Die Ergebnisse aus den Rezeptorbindungsstudien, histologischen Untersuchungen und Verhaltensstudien an der OE-Maus sprechen allerdings für eine ausschließlich postsynaptische Überexpression des 5-HT_{1A}R in corticolimbischen Arealen (Bert et al. 2006, Bert et al. 2008, Günther et al. 2011, Pazos A 2012, Noto et al. 2016).

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass bei genetisch veränderten Modellen **Kompensationsmechanismen** auftreten können. Beispielsweise kann ein *Knockout* oder ein *Knockdown* verschiedener Gene mit Veränderungen der Genexpression anderer Gene einhergehen (El-Brolosy and Stainier 2017). Auch die OE-Maus kann, als transgenes Tiermodell mit konstitutioneller Überexpression postsynaptisch lokalisierter 5-HT_{1A}R, von Kompensationsmechanismen betroffen sein. Eine kompensatorisch vermehrte oder verminderte Expression anderer 5-HTR-Subtypen oder eine Desensibilisierung des 5-HT_{1A}R, wie diese bereits in anderen Studien nachgewiesen wurden, wären beispielsweise möglich (Ramboz et al. 1998). Die bisher durchgeführten Untersuchungen an der OE-Maus ergaben keine konkreten Hinweise auf Kompensationsmechanismen, welche mit der Überexpression einhergehen. Aus der vorliegenden Studie gibt es Hinweise auf einsetzende Kompensationsmechanismen nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung mit 8-OH-DPAT. So könnte das Ausbleiben einer vermehrten AN-Rate bei WT- und OE-Tieren mit einer 5-HT_{1A}R-Desensibilisierung in Zusammenhang stehen (s. Kap. 5.2.1). Ebenso deuten die Ergebnisse aus den Verhaltenstests nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung auf eine einsetzende Rezeptordesensibilisierung hin (s. Kap. 5.2.3).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Modell der OE-Maus ebenso wie alle anderen Tiermodelle gewissen Einschränkungen unterliegt. Dennoch bietet die OE-Maus eine gute Möglichkeit die Beteiligung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R an der Pathophysiologie der Depression und der AN aufzudecken.

5.1.2 Zellmarkierung und chronische Serotonin_{1A}-Rezeptor-Aktivierung

Auch bei der DNS-Markierung mittels **BrdU** sind mögliche Einschränkungen zu beachten. Beispielsweise spielt eine ausreichende Anzahl BrdU-markierter Zellen eine bedeutende Rolle für die statistische Auswertung. Die S-Phase der Zellteilung, während der BrdU in die DNS integriert wird, ist relativ kurz und zudem weist BrdU eine relativ geringe Halbwertszeit von wenigen Stunden auf (Mandyam et al. 2007, C. Zhao 2013). Diese Aspekte sind bei der **Wahl des Applikationsschemas** zu berücksichtigen. Hinzu kommt, dass zahlreiche neugebildete Neurone während der Reifungsphase absterben und sich somit die Anzahl BrdU-markierter Zellen deutlich verringert. Um für die Auswertung des Zellsurvivals nach mehreren Wochen eine ausreichende Anzahl BrdU-markierter Zellen vorliegen zu haben, ist eine wiederholte BrdU-Gabe indiziert. In unserer Studie erfolgte eine dreimalige BrdU-Applikation im Abstand von 24h, welche auch in anderen Studien verwendet und bereits erfolgreich an unserem Institut etabliert wurde (Klempin et al. 2013, Noto et al. 2016). Weiterhin zu beachten ist das toxische Profil der Substanz BrdU. In Studien an Ratten und Mäusen war die embryonale Neurogeneserate nach BrdU-Gabe signifikant reduziert, was auf eine **Zytotoxizität *in vivo*** hindeutet (Sekerikova et al. 2004, Kuwagata et al. 2007). Auch *in vitro* weist BrdU Neurogenese-hemmende Eigenschaften auf (Lehner et al. 2011). In einer Studie an adulten Ratten hingegen hatte eine BrdU-Administration keinen Einfluss auf die Proliferationsrate im Hippocampus (Hancock et al. 2009). Ein negativer Effekt von BrdU auf die AN *in vivo* ist umstritten. In der vorliegenden Studie wurde BrdU allen Tieren appliziert, bei denen histologische Untersuchungen durchgeführt wurden. Ein eventuell vorhandener Neurogenese-hemmender Effekt von BrdU würde also alle Tiere gleichermaßen betreffen und lediglich die absolute Anzahl BrdU-markierter Zellen verringern, sofern keine Beeinflussung der Toxizität von BrdU durch die vermehrte 5-HT_{1A}R-Expression vorliegt. Aus der Literatur sind keine Hinweise hierfür bekannt. Es ist dementsprechend davon auszugehen, dass die Vergleichbarkeit der AN von OE-Tieren und WT-Tieren uneingeschränkt gegeben ist.

Außerdem weisen verschiedene Studien zur AN eine große **Variabilität der Anzahl BrdU-markierter Zellen** auf. Die Anzahl BrdU-markierter Zellen ist u. a. abhängig von dem verwendeten BrdU-Antikörper sowie dessen Konzentration, dem Färbeprotokoll und vom BrdU-Hersteller (Leuner et al. 2009). Auch die Menge des verwendeten BrdU spielt eine bedeutende Rolle, denn es gibt Hinweise auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei dieser Substanz (Hancock et al. 2009, Leuner et al. 2009). Eine Vergleichbarkeit der Anzahl BrdU-markierter Zellen verschiedener Studien ist also aufgrund der unterschiedlichen Versuchsprotokolle häufig nicht möglich. In unserer Studie wurde jedem Tier abhängig vom individuellen Körpergewicht die gleiche Menge BrdU (50 mg/kg Körpergewicht) verabreicht, die bereits in einer vorherigen Studie zur AN der OE-Maus in unserem Institut verwendet

wurde. Auch Hersteller und Färbeprotokoll sind identisch, sodass eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der beiden Studien gegeben ist.

Trotz der erwähnten Schwierigkeiten gilt die Zellmarkierung mit BrdU bis heute als Goldstandard zur Untersuchung der Zellproliferation und des Zellsurvivals.

Zur chronischen Stimulation des 5-HT_{1A}R wurde der **Rezeptor-Agonist 8-OH-DPAT** verwendet. Mehrere Studien haben gezeigt, dass 8-OH-DPAT neben der primär agonistischen Wirkung am 5-HT_{1A}R auch eine agonistische Wirkung am 5-HT₇R hat (Hedlund et al. 2004, Sprouse et al. 2004). Es ist nicht vollkommen auszuschließen, dass die beobachteten Effekte nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung auch teilweise über den 5-HT₇R vermittelt werden. Jedoch weist das in der vorliegenden Studie verwendete 8-OH-DPAT-Racemat eine hohe Affinität für den 5-HT_{1A}R auf und wird standardmäßig in pharmakologischen Untersuchungen des 5-HT_{1A}R eingesetzt (Karlsson et al. 1988, Stroth et al. 2015).

Weiterhin scheint es eine dosisabhängige Aktivierung vornehmlich prä- oder postsynaptischer 5-HT_{1A}R zu geben. Eine Studie von Rex et al. (2006) kommt zu dem Ergebnis, dass eine niedrige Dosierung von 8-OH-DPAT vornehmlich die präsynaptischen Autorezeptoren stimuliert, wohingegen eine höhere Dosierung vermehrt postsynaptische Heterorezeptoren aktiviert. Bisherige Untersuchungen mit einer einmaligen 8-OH-DPAT-Gabe haben ergeben, dass OE-Tiere auf die Gabe von 8-OH-DPAT deutlich sensibler reagieren als WT-Tiere. Ab einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht nimmt die motorische Aktivität bei OE-Tieren ab und Serotonin-Syndrom-ähnliche Symptome können beobachtet werden (Bert et al. 2006). In bisher durchgeführten Untersuchungen treten Effekte auf die Motorik, Gedächtnisleistungen und das Fressverhalten bei WT-Tieren nach einmaliger 8-OH-DPAT-Gabe allerdings erst bei höheren Dosierungen (0,5 mg/kg Körpergewicht) in Erscheinung (Bert et al. 2006, Brosda et al. 2015). Die von uns verabreichte Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht bei OE- und WT-Tieren wurde so gewählt, dass bei WT-Tieren 8-OH-DPAT induzierte Effekte des postsynaptischen 5-HT_{1A}R auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen und die AN sichtbar werden, aber bei OE-Tieren keine toxische Dosierung einhergehend mit Symptomen des Serotonin-Syndroms zu erwarten sind. Außerdem wurde die von uns gewählte Dosierung auf gleichem Applikationsweg (i.p.) auch bereits in anderen Studien bei Mäusen erfolgreich eingesetzt (Prow et al. 1996, Bert et al. 2006, Diaz et al. 2013). Aufgrund der identischen Dosierung von 8-OH-DPAT für beide Genotypen sind die vorliegenden Ergebnisse direkt miteinander vergleichbar.

In der aktuellen Studie konnte vereinzelt, unmittelbar nach der Injektion, eine „*flat-body-posture*“ beobachtet werden, welche als Serotonin-Syndrom-ähnliches Symptom gewertet werden kann. Diese Reaktion hielt 5 bis 15 Minuten nach der Injektion an. Andere Serotonin-Syndrom-ähnlichen Symptome traten nicht auf. Eine Beeinflussung der Motorik aufgrund der

chronischen 8-OH-DPAT-Gabe konnte bei OE-Tieren während der durchgeführten Verhaltenstests nicht festgestellt werden (s. Kap. 4.2). Es liegen also keine Hinweise für einen negativen Einfluss der verabreichten Dosierung auf die Ergebnisse der OE-Tiere in den Verhaltenstests vor. In allen vier durchgeführten Verhaltenstests unterscheiden sich die Ergebnisse von unbehandelten und chronisch 8-OH-DPAT-behandelten WT-Tieren nicht signifikant. Somit ist nicht völlig auszuschließen, dass die gewählte Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht bei den WT-Tieren zu gering war, um sichtbare Effekte in den Verhaltenstests aufzuzeigen.

5.1.3 Forced swim-Test und Sucrose Präferenz-Test als Depressionsmodell

Der **Forced swim-Test** (FST) gehört zu den am häufigsten verwendeten Verhaltenstests zur Überprüfung der Wirksamkeit potentiell antidepressiver Substanzen (Dalvi and Lucki 1999). Trotzdem gibt es mögliche Fehlerquellen bei der Interpretation und Durchführung dieses Verhaltenstests.

Im FST wird Immobilität als **verzweiflungsbasiertes Verhalten** (*behavioral despair*) bewertet. Dabei wird es dem passiven Verhalten und der Hoffnungslosigkeit depressiver Patienten gleichgesetzt. Der FST wird bereits seit 1977 erfolgreich zum Screening antidepressiver Substanzen eingesetzt. Allerdings wird in aktuellen Studien diskutiert, ob Immobilität als verzweiflungsbasiertes Verhalten interpretiert werden kann (Petit-Demouliere et al. 2005, Campus et al. 2015, de Kloet and Molendijk 2016, Anyan and Amir 2018). Statt eines verzweiflungsbasierten Verhaltens könnte die Immobilität auch als erfolgreiche kognitive Anpassungsstrategie an eine gegebene Situation gewertet werden (West 1990, Luo et al. 2017). Studien an Mäusen mit unterschiedlichen Wassertemperaturen im FST deuten darauf hin, dass Immobilität auch als Regulationsmechanismus des Körpers auf Energieverluste interpretiert werden kann oder eine vermehrte Schwimmaktivität möglicherweise der Erhöhung der Körpertemperatur im Wasser dient (West 1990, Arai et al. 2000). Commons et al. (2017) postulieren, dass der FST bei der Ratte als Stress auslösendes Ereignis Rückschlüsse auf die Stresssensibilität und Stressbewältigungsmechanismen der Tiere statt auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen zulässt. Eine andere Hypothese lautet, dass Angstverhalten die Aktivität im FST steuern könnte (Anyan and Amir 2018). Einerseits verweisen die Autoren auf eine hohe Komorbidität zwischen depressiven Störungen und Angststörungen (Gorman 1996, Lamers et al. 2011). Andererseits spricht für diese Hypothese, dass der 5-HT_{1A}R bei der Maus sowohl mit depressionsassoziierten als auch angstbezogenen Verhaltensweisen in Verbindung gebracht werden konnte (Holmes et al. 2003, Klemenhagen et al. 2006) (s. Kap. 2.2.2.2). Ebenso geben humane Studien Hinweise auf eine Involvierung des 5-HT_{1A}R in der Pathophysiologie von Depressionen und Angststörungen (Lesch 1991). Inwiefern die

Immobilität im FST als verzweiflungsbasiertes Verhalten interpretiert werden kann, oder auch angstassoziierte Verhaltensweisen und kognitive Anpassungsstrategien die Immobilitätszeit beeinflussen, lässt sich abschließend nicht mit Sicherheit sagen. Eine direkte Übertragung des Verhaltens der Tiere im FST auf die Symptome, die bei depressiven Patienten auftreten, ist folglich nicht möglich (Petit-Demouliere et al. 2005). Dennoch gibt der FST zusammen mit anderen Untersuchungen Hinweise auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen und wird häufig bei genveränderten Mäusen eingesetzt, um Veränderungen im depressionsassoziierten Verhalten zu identifizieren (Cryan and Mombereau 2004, Park et al. 2005).

Die Ergebnisse des FST sind, wie bei allen Verhaltenstests, von zahlreichen **äußeren und inneren Faktoren** abhängig. Im FST können Wassertemperatur, Haltungsbedingungen der Versuchstiere (Einzelhaltung, Enrichment, Handling) und verschiedene Arten von Stress die Ergebnisse deutlich beeinflussen (Jacobson and Cryan 2007, Linthorst et al. 2008, Bogdanova et al. 2013, Drugan et al. 2013). Außerdem ist der FST von der Bewegungsfähigkeit des Versuchstieres abhängig. Genetische Veränderungen oder verwendete Substanzen können die Lokomotion der Tiere ggf. einschränken. In der vorliegenden Studie gibt es keinen Hinweis auf einen lokomotionseinschränkenden Einfluss von 8-OH-DPAT (s. Kap. 4.2). Auch der verwendete Mausstamm und damit zusammenhängende stammesspezifische Verhaltensmerkmale, endokrine oder neuroanatomische Unterschiede können Auswirkungen auf die Immobilitätszeit im FST haben (Jacobson and Cryan 2007, Holick et al. 2008). In einer Studie von David et al. (2003) zeigte die Gabe verschiedener antidepressiver Substanzen bei NMRI-Mäusen, also dem Mausstamm, der auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, im Gegensatz zu anderen untersuchten Mausstämmen, lediglich vereinzelt Auswirkungen auf die Immobilitätszeit im FST, was ein Hinweis auf eine geringere Sensitivität der NMRI-Mäuse zum Screening antidepressiver Substanzen im FST sein könnte. Auch in der vorliegenden Studie ist kein Unterschied in der Immobilitätszeit der unbehandelten Vehikel- und Substanz-behandelten WT- und OE-Tiere erkennbar (s. Kap. 4.2.1 Abb. 28). Ein falsch negatives Ergebnis aufgrund einer reduzierten Sensitivität der NMRI-Tiere im FST kann nicht ausgeschlossen werden.

Ergänzend zum FST wurde zur Beurteilung depressionsassoziiertes Verhaltensweisen der **lokomotionsunabhängige Sucrose Präferenz-Test** (SPT) durchgeführt. Hier wird das bei Depressionen häufig auftretende Symptom der **Anhedonie** untersucht. Zur Beurteilung wird der Sucrose-Lösung-Konsum ermittelt. Im SPT gibt es zahlreiche Variablen, wie z. B. die Versuchsdauer, die Sucrose-Konzentration, die Dauer der Habituationsphase an zwei Flaschen oder der verwendete Mausstamm, welche eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien erschweren (Liu et al. 2018). Bis heute gilt der SPT als am besten geeignete Methode zur Überprüfung des Anhedonie-basierten Verhaltens bei Mäusen (Liu et al. 2018).

Somit stellt der SPT eine gute Möglichkeit dar, die Beteiligung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R, nach chronischer Rezeptor-Aktivierung, am Anhedonie-basierten Verhalten zu untersuchen.

Weiterhin zu bedenken ist, dass in dieser Studie ein Tier im Abstand von vier Tagen **zwei Verhaltenstests** (hippocampusabhängiges Lernen und depressionsassoziiertes Verhalten) absolviert hat (s. Kap. 3.4 Abb. 12). Nach dem 3R-Prinzip (*Replace, Reduce, Refine*) konnte so die verwendete Tierzahl erheblich reduziert werden. Die Reihenfolge der Verhaltenstests wurde von uns so gewählt (1. Hippocampusassoziiertes Lernen, 2. Depressionsassoziiertes Verhalten), dass eine möglichst geringe gegenseitige Beeinflussung stattfindet. Eine vorangegangene Literaturrecherche ergab Hinweise darauf, dass die aufgenommene Zuckermenge während des SPT das Verhalten in kognitiven Lerntests negativ beeinflussen könnte (Cao et al. 2007). Des Weiteren gilt der FST als Stress auslösender Faktor, der z. B. bei weiblichen Ratten das Zellsurvival vermindert und somit eventuell auch Defizite im hippocampusabhängigen Lernen verursachen könnte (Vega-Rivera et al. 2014). Da sowohl der SPT als auch der FST die kognitiven Fähigkeiten im NORT und NOLT negativ beeinflussen können, wurden zuerst die Verhaltenstests zum hippocampusabhängigen Lernen durchgeführt. Es kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die Erfahrungen aus dem zuerst durchgeführten Verhaltenstest zur Untersuchung des hippocampusabhängigen Lernens die Ergebnisse der depressionsassoziierten Verhaltenstests beeinflusst haben.

5.1.4 Novel object recognition-Test und Novel object location-Test als hippocampusabhängige Lerntests

Der *Novel object recognition*-Test (NORT) und der *Novel object location*-Test (NOLT) sind etablierte Verhaltenstests, um die Funktion des Hippocampus im Lernverhalten zu überprüfen (Antunes and Biala 2012, Cohen and Stackman 2015, Denninger et al. 2018). Beim NORT steht die Objektwiedererkennung im Vordergrund, beim NOLT das räumliche Lernen. Auch bei diesen Verhaltenstests ist das Ergebnis von vielen Faktoren, wie z. B. Größe des *Open field*, Objektwahl oder das Zeitregime, abhängig, was den Vergleich mit anderen Studienergebnissen erschwert (Antunes and Biala 2012). Der **Zeitabstand** zwischen „Familiarisations“- und Testphase kann dabei so gewählt werden, dass entweder primär das Kurz- oder das Langzeitgedächtnis untersucht wird. In der Literatur sind zahlreiche Studien zu finden, in denen der Zeitabstand zwischen „Familiarisations“- und Testphase maximal eine Stunde beträgt. Dieser Zeitabstand lässt Rückschlüsse auf das Kurzzeitgedächtnis zu. Neuere Studien deuten allerdings darauf hin, dass der Hippocampus eher an der Überführung von Erlebnissen aus dem Kurz- in das Langzeitgedächtnis beteiligt ist (Kelly et al. 2003, Hammond et al. 2004). In unserer Studie wurde dementsprechend ein Zeitfenster von 24 Stunden

zwischen den Testphasen gewählt, um das Langzeitgedächtnis der Tiere im hippocampus-abhängigen Lernen zu überprüfen.

Allgemein können Lernprozesse und die Bildung neuer Gedächtnisinhalte stark negativ von **Angstverhalten** beeinflusst werden. Vorangegangene Untersuchungen zum Angstverhalten unbehandelter OE-Mäuse zeigten keine Unterschiede verglichen mit WT-Tieren (Bert et al. 2006, Bert et al. 2009). Somit kann davon ausgegangen werden, dass eventuell auftretende Unterschiede des hippocampusabhängigen Lernens zwischen OE- und WT-Tieren nicht auf ein verändertes Angstverhalten der OE-Tiere zurückzuführen sind.

Auch hängt die Fähigkeit zur Diskriminierung von Objekten maßgeblich von der **Sehfähigkeit** des verwendeten Mausstammes ab. Spezielle Untersuchungen zum Visus der NMRI-Maus liegen auf Nachfrage beim Züchter nicht vor. NMRI-Mäuse und die daraus entstandenen OE-Mäuse sind Albinotiere, bei denen aufgrund eines Pigmentmangels in der Retina Einschränkungen im Visus vorliegen. Diese Einschränkungen betreffen besonders Defizite in der Anpassung an veränderte Lichtverhältnisse und eine stark eingeschränkte Sehfähigkeit bei hoher Lichtintensität (Creel et al. 1990, Lavado et al. 2006). Demnach ist nicht vollständig auszuschließen, dass die verwendeten WT- und OE-Albinotiere, aufgrund eines möglicherweise eingeschränkten Visus, Defizite in der Objekt-Erkennung aufweisen und dadurch falsch negative Ergebnisse entstehen könnten. Allerdings gibt es aus vorangegangenen Verhaltensuntersuchungen an OE- und WT-Mäusen keine Hinweise auf visuelle Defizite. Außerdem wurde die Lichtintensität (50 Lux im Zentrum des *Open field*) so gewählt, dass keine Beeinträchtigung des Visus der Albinotiere aufgrund zu hoher Lichtintensität zu erwarten ist. Sowohl WT-Tiere als auch OE-Tiere haben die Objekte im *Open field* durchschnittlich mehrere Sekunden lang exploriert und zeigten weiterhin keine Auffälligkeiten, die auf Einschränkungen im Sehvermögen hinweisen.

Insgesamt gehören der NORT und der NOLT zu den am häufigsten durchgeführten kognitiven Verhaltenstests bei Mäusen und bieten eine gute Möglichkeit das hippocampusabhängige Lernen der OE-Tiere nach chronischer Aktivierung des 5-HT_{1A}R zu untersuchen (Leger et al. 2013).

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Veränderungen der adulten Neurogenese nach chronischer Serotonin_{1A}-Rezeptor-Stimulation

In dem vorliegenden Studienteil wurden die Zellproliferation und das Zellsurvival im Hippocampus von Mäusen mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT_{1A}R (OE-Maus) nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung mit 8-OH-DPAT untersucht. Die Zellproliferation und das Survival konnten bei OE- und WT-Mäusen durch chronische 5-HT_{1A}R-Stimulation

nicht gesteigert werden (s. Kap. 4.4.1 Abb. 22 A). Dieses Ergebnis scheint zunächst unerwartet, da ein proneurogener Effekt des 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT aus zahlreichen Studien bekannt ist (s. Kap. 2.3.3.1), allerdings in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte. Wird die Dauer der Substanzgabe in anderen Studien betrachtet, fällt auf, dass in vielen Studien eine akute Gabe dieser Substanz erfolgte und nur in wenigen Studien ein proneurogener Effekt nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe bei der Ratte (Banasz et al. 2004, Arnold and Hagg 2012) und lediglich in einer Studie bezogen auf die Zellproliferation bei der Maus beschrieben wird (Santarelli et al. 2003). Jedoch sind in der Literatur ebenfalls Hinweise auf eine ausbleibende Stimulation der AN-Rate nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe bei Mäusen vorhanden. In einer Studie von Arnold et al. (2012) konnte die AN bei zwei verschiedenen Mausstämmen, im Gegensatz zur Ratte, durch eine chronische 8-OH-DPAT-Gabe nicht gesteigert werden. Auch in einer Studie von Klempin et al. (2010) zeigten Mäuse nach einer 7-tägigen 8-OH-DPAT-Gabe keine gesteigerte Zellproliferation. Meines Wissens nach gibt es keine Studie, in welcher ein vermehrtes Zellsurvival im HC von Mäusen nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe festgestellt wurde. Möglicherweise ist dies auf spezies-spezifische Unterschiede in der Regulation der AN zwischen Ratten und Mäusen zurückzuführen. Werden die Ergebnisse aus diesen Studien zusammen mit den vorliegenden Ergebnissen betrachtet, ist nicht auszuschließen, dass das Zellsurvival bei der Maus aufgrund von **speziesspezifischen Unterschieden** in der Regulation der AN durch eine chronische 8-OH-DPAT-Gabe nicht stimuliert werden konnte.

Weiterhin zu berücksichtigen sind eventuell auftretende Kompensationsmechanismen, die im genetisch veränderten Modell der OE-Maus besonders nach chronischer Aktivierung des überexprimierten 5-HT_{1A}R auftreten können. Im vorliegenden Fall sind einsetzende Kompensationsmechanismen, die allein auf die Überexpression des postsynaptischen 5-HT_{1A}R zurückzuführen sind, unwahrscheinlich, da eine chronische Stimulation des 5-HT_{1A}R sowohl bei OE- als auch bei WT-Tieren nicht zu einer vermehrten AN führte. Vielmehr könnte eine chronische Aktivierung des 5-HT_{1A}R Kompensationsmechanismen in Form einer **Desensibilisierung des 5-HT_{1A}R** bei OE-Tieren und WT-Tieren bewirken. Wie bereits in Kapitel 2.2.2.2 erläutert, wird in zahlreichen Studien eine Desensibilisierung der präsynaptischen 5-HT_{1A}-Autorezeptoren nach chronischer Agonisten- und Antidepressiva-Gabe postuliert (de Montigny and Blier 1991, Stahl 1994, Le Poul et al. 1995, Assie et al. 2006). Auch Rezeptorbindungsstudien zeigen ein vermindertes Rezeptor-Bindungspotential (RBP) präsynaptischer 5-HT_{1A}R nach chronischer Agonisten- und Antidepressiva-Gabe (Hensler 2002, 2003). Die Ergebnisse einer Studie von Gobbi et al. (2001) deuten auf eine Desensibilisierung prä- und postsynaptischer 5-HT_{1A}R und eine attenuierte Antwort nach 8-OH-DPAT-Gabe bei Mäusen mit *Knockout* des Serotonin-Transporter-Gens hin. Somit könnte auch in der vorliegenden Studie die chronische Gabe von 8-OH-DPAT bei WT- und

OE-Tieren zu einer Desensibilisierung der 5-HT_{1A}R geführt haben, sodass ein prinzipiell proneurogener Effekt des postsynaptischen 5-HT_{1A}R, wie er in vorangegangenen Untersuchungen in unserem Institut an unbehandelten OE-Mäusen zu sehen war (Noto et al. 2016), nicht in Erscheinung tritt.

Neben dem Ausbleiben eines proneurogenen Effektes nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation bei OE- Und WT-Tieren sind weiterhin die möglichen Ursachen für die verminderte Survivalrate weiblicher OE-Tiere nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe sowie für das Ausbleiben einer vermehrten Survivalrate Vehikel-behandelter OE-Tiere verglichen mit entsprechenden WT-Tieren zu diskutieren (s. Kap. 4.4.1 Abb. 22 A und B). Zwar zeigen weibliche Vehikel-behandelte OE-Tiere in der aktuellen Studie, entsprechend den Ergebnissen der Studie von Noto et al. (2016) an unbehandelten OE-Tieren, eine signifikant gesteigerte Proliferationsrate gegenüber weiblichen WT-Tieren (s. Kap 4.1.1, Abb. 20 B). Diesbezüglich konnte ein proneurogener Effekt des postsynaptischen 5-HT_{1A}R bestätigt werden. Jedoch blieb dieser Effekt im Zellsurvival Vehikel-behandelter OE-Tiere aus und eine chronische Gabe des 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT führte bei weiblichen OE-Tieren unerwarteterweise zu einer reduzierten Survivalrate gegenüber WT-Tieren.

Wie bereits in Kapitel 2.3.3 erläutert kann die AN durch zahlreiche äußere Faktoren beeinflusst werden. Es ist bekannt, dass Stress die AN hemmen kann (s. Kap. 2.3.3). Die Ergebnisse einer neuen Studie von einer Arbeitsgruppe aus Spanien, die ebenfalls mit der OE-Maus arbeitet, weist auf eine **veränderte Stressantwort der OE-Mäuse** hin (Pilar-Cuellar et al. 2017). Eine veränderte Stressantwort könnte also eine Erklärung für die unerwarteten Ergebnisse der AN von OE-Tieren sein (s. Kap. 5.2.4).

Bei Betrachtung unseres Studiendesigns kommen hauptsächlich zwei Stressfaktoren infrage, welche Auswirkungen auf die AN und das Verhalten der Mäuse haben können: **Injektionsstress und Isolationsstress**. Zum einen haben die Mäuse in den Untersuchungen zur AN nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation und in den Verhaltensversuchen über einen Zeitraum von 15 Tagen eine tägliche Injektion 8-OH-DPAT bzw. Vehikel und an Tag 13-15 eine zusätzliche BrdU- bzw. Vehikel-Injektion erhalten (s. Kap. 3.3.4 Abb. 10 und Kap. 3.4 Abb. 12). Studien belegen, dass (Vehikel-)Injektionen inklusive der dazugehörigen Fixierung der Tiere sogenannten Injektionsstress auslösen können (Lapin 1995, Ryabinin et al. 1999). Neben dem Injektionsstress waren alle Tiere unserer Studie bedingt durch die Einzelhaltung sogenanntem Isolationsstress ausgesetzt. Alle Tiere wurden, aufgrund der Unverträglichkeit adulter männlicher Mäuse, je nach Studiendesign (Untersuchung Proliferation, Survival oder Verhaltensparameter) über einen Zeitraum von 18-44 Tagen, einzeln gehalten. Dies ist, bedingt durch die chronische 5-HT_{1A}R-Aktivierung, teilweise ein deutlich längerer Zeitraum als die 5-26 Tage andauernde Isolationshaltung in der Studie von Noto (2016) an unbehandelten Tieren. Im Tiermodell konnte bereits aufgezeigt werden, dass Einzelhaltung Stress induzieren

und die AN vermindern kann (Stranahan et al. 2006, Cinini et al. 2014). Dabei existieren geschlechtsspezifische Unterschiede in der Reaktion auf Einzelhaltung: In einer Studie von Senst et al. (2016) reagieren weibliche Mäuse hinsichtlich verschiedener Parameter der neuronalen Plastizität deutlich negativer auf Isolationsstress als männliche Mäuse. Somit könnte auch in unserer Studie der Stressfaktor Einzelhaltung die AN der weiblichen OE-Mäuse stärker negativ beeinflusst haben als bei den übrigen Gruppen. Eine weitere Studie von Ibi et al. (2008) deutet darauf hin, dass Stress durch Einzelhaltung negative Auswirkungen auf das Zellüberleben, nicht aber auf die Zellproliferation, hat. Nach vierwöchiger Einzelhaltung waren bei Mäusen keine Veränderungen in der Zellproliferation, allerdings ein vermindertes Zellsurvival vorhanden (Ibi et al. 2008). Die Vermutung der Autoren, dass Einzelhaltung den Prozess des Zellüberlebens neugebildeter Neurone negativ beeinflussen könnte, könnte daher, zumindest teilweise, mit unseren Ergebnissen übereinstimmen. Auch in der vorliegenden Studie ist ausschließlich das Zellsurvival, nicht die Zellproliferation, der weiblichen OE-Tiere nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung vermindert. Geschlechtsspezifische Besonderheiten in der Stressantwort weiblicher OE-Mäuse könnten zusammen mit Wechselwirkungen einer chronischen 5-HT_{1A}R-Aktivierung und weiblicher Hormone mit einer reduzierten Survivalrate einhergehen (s. Kap. 5.2.4 und Kap. 5.2.5).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bereits einige Studien dem 5-HT_{1A}R einen proneurogenen Effekt zuordnen konnten (s. Kap. 2.3.3.). Auch vorangegangene Untersuchungen in unserem Institut zeigten proneurogene Eigenschaften des postsynaptischen 5-HT_{1A}R an unbehandelten OE-Tieren (s. o.). In der vorliegenden Studie konnte der proneurogene Effekt des postsynaptischen 5-HT_{1A}R anhand der signifikant erhöhten Proliferationsrate Vehikel-behandelter weiblicher OE-Mäuse gegenüber WT-Tieren bestätigt werden. Eine chronische 5-HT_{1A}R-Aktivierung zeigte allerdings weder bei OE-Tieren noch bei WT-Tieren einen proneurogenen Effekt. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine chronische Gabe des 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT bei der Maus zu Kompensationsmechanismen, wie einer 5-HT_{1A}R-Desensibilisierung, führen kann, welche wiederum als Ursache für das Ausbleiben einer gesteigerten hippocampalen adulten Neurogenese infrage kommt. Des Weiteren könnte eine veränderte Stressantwort der OE-Maus mit dem Ausbleiben einer erhöhten Survivalrate Vehikel-behandelter OE-Tiere und des verminderten Zellsurvivals 8-OH-DPAT-behandelter weiblicher OE-Tiere in Zusammenhang stehen.

5.2.2 Veränderungen der adulten Neurogenese nach freiwilligem Laufradtraining

In diesem Studienteil wurde die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R in der bewegungsinduzierten AN mithilfe der OE-Maus, welche eine Überexpression postsynaptisch

lokalisierter 5-HT_{1A}R aufweist, untersucht. Grundsätzlich konnten die Zellproliferation und das Zellsurvival bei OE-Tieren und WT-Tieren durch freiwilliges Laufradtraining signifikant gesteigert werden (s. Kap. 4.1.2 Abb. 24 und Abb. 26). Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen anderer Studien, in denen freiwilliges Laufradtraining zu einer vermehrten AN führte (van Praag et al. 1999a, Kronenberg et al. 2006, Marlatt et al. 2012).

Bei OE-Tieren ist nach freiwilligem Laufradtraining insgesamt keine signifikant stärkere Zunahme der AN verglichen mit WT-Tieren zu erkennen (s. Kap. 4.1.2 Abb. 24 und Abb. 26). Bei der Zellproliferation ist bei OE-Tieren verglichen mit WT-Tieren eine Tendenz zur vermehrten hippocampalen Zellteilung nach Laufradtraining vorhanden. Weiterhin zu erwähnen ist, dass besonders die Ergebnisse der Zellproliferation nach freiwilligem Laufradtraining eine große Streuung der Einzelwerte innerhalb der Gruppen zeigen. Ein Grund dafür könnte bei der Annahme einer Korrelation von gelaufener Strecke und Anzahl BrdU+ Zellen eine große Variation im Laufverhalten der einzelnen Tiere sein (Minimalwert zurückgelegte Distanz: 0,1 km, Maximalwert zurückgelegte Distanz: 227,6 km). In der Proliferationsgruppe ist eine Tendenz zur positiven Korrelation zwischen gelaufener Strecke und Anzahl neugebildeter Zellen vorhanden. Auch Rhodes et al. (2003) haben eine positive Korrelation zwischen zurückgelegter Strecke und Anzahl neugebildeter Neurone nachgewiesen. Wird zusätzlich die zurückgelegte Distanz von OE- und WT-Tieren verglichen, fällt auf, dass OE-Tiere durchschnittlich weniger als 50 % der Strecke der WT-Tiere im Laufrad zurücklegten (s. Kap. 4.1.2.). Die **geringere Aktivität der OE-Tiere** könnte also mit einer verhältnismäßig geringeren Zunahme der Proliferationsrate zusammenhängen und dazu geführt haben, dass sich die Proliferationsrate von OE-Tieren und WT-Tieren nach freiwilligem Laufradtraining nicht signifikant unterscheidet.

Wird das Zellsurvival betrachtet, konnte die hippocampale Survivalrate durch freiwilliges Laufradtraining bei der OE-Maus nicht stärker stimuliert werden als bei der WT-Maus. Unerwarteterweise zeigen weibliche WT-Tiere nach freiwilligem Laufradtraining, ein signifikant vermehrtes Zellsurvival verglichen mit weiblichen OE-Tieren (s. Kap. 4.1.2, Abb. 26 B). Als Erklärung hierfür kommt die vorliegende **positive Korrelation zwischen gelaufener Strecke und Anzahl BrdU+ Zellen** der Survivalgruppe in Betracht. Die Gruppe der weiblichen WT-Tiere hat mit durchschnittlich 103,4 km innerhalb von 15 Tagen mit Abstand die weiteste Strecke aller Gruppen im Laufrad zurückgelegt (OE♀: 37,8 km, OE♂: 15,8 km, WT♂: 27,7 km) und wies auch die höchste Survivalrate auf. Dennoch ist bei OE-Tieren keine Tendenz zu einem vermehrten Zellsurvival verglichen mit WT-Tieren zu erkennen. Dieses Ergebnis geht mit der Annahme von Klempin et al. (2010) einher, dass freiwilliges Laufradtraining vornehmlich die Proliferation der Vorläuferzellen im Hippocampus adulter Tiere stimuliert und weniger die Survivalrate beeinflusst. Diese Annahme stützt sich u. a. auf die Ergebnisse der Untersuchungen von van Praag et al. (1999b), welche eine vergleichbare absolute, allerdings

eine geringere relative Survivalrate bei Tieren mit Laufradzugang verglichen mit Tieren in angereicherter Umgebung aufzeigten. Dementsprechend vermuten die Autoren eine primäre Wirkung von freiwilligem Laufradtraining auf die Zellproliferation und einen längerfristigen Effekt durch eine angereicherte Umgebung auf das Zellsurvival. Kronenberg et al. (2003) haben zudem herausgestellt, dass nach freiwilligem Laufradtraining im Hippocampus adulter Mäuse besonders die Anzahl von Typ 2-Vorläuferzellen ansteigt, was wiederum für einen primären Effekt auf die Zellproliferation spricht.

Abschließend kann bei Betrachtung der Ergebnisse zur Rolle des postsynaptischen 5-HT_{1A}R in der bewegungsinduzierten AN das Ausbleiben einer signifikant erhöhten AN-Rate der OE-Tiere zumindest teilweise durch den Unterschied in der zurückgelegten Distanz von OE- und WT-Tieren erklärt werden. Dem postsynaptischen 5-HT_{1A}R könnte eine modulatorische Rolle bei der Vermittlung eines proliferativen Effektes in der bewegungsinduzierten AN zukommen.

5.2.3 Effekte einer chronischer Serotonin_{1A}-Rezeptor-Aktivierung auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen und hippocampusabhängiges Lernen

Depressionsartiges Verhalten

Ergänzend zu den histologischen Untersuchungen wurden die Effekte des postsynaptischen 5-HT_{1A}R nach chronischer Rezeptor-Aktivierung mit 8-OH-DPAT auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen mithilfe des FST und SPT im Modell der OE-Maus untersucht.

Im FST sind keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Immobilitäts- und Schwimmdauer zwischen OE-Tieren und WT-Tieren festzustellen. Wird allerdings das „*Struggling*“ betrachtet, zeigen OE-Tiere aller Behandlungsgruppen (8-OH-DPAT, Vehikel, Kontrolle) signifikant weniger *Struggle*-Verhalten als WT-Tiere (s. Kap. 4.2.1, Abb. 30 A). Dies könnte ein Hinweis auf ein depressionsassoziiertes Verhalten der OE-Maus sein. Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung fällt besonders die signifikant reduzierte *Struggle*zeit der weiblichen OE-Tiere nach chronischer 8-OH-DPAT-Behandlung verglichen mit entsprechenden WT-Tieren auf (s. Kap. 4.2.1, Abb. 30 B). In der Vehikel-behandelten Gruppe ist die *Struggle*zeit männlicher OE-Tiere isoliert betrachtet signifikant kürzer als die der WT-Tiere (s. Kap. 4.2.1, Abb. 30 B). Wird jedoch die Schwimmzeit der Vehikel-behandelten männlichen OE-Tiere in die Beurteilung der Aktivität mit einbezogen, fällt auf, dass die Schwimmzeit dieser Tiere relativ lang ist und sich lediglich die relativen Anteile *Struggle*zeit und Schwimmzeit der gesamten Aktivitätszeit in dieser Subgruppe von den anderen Gruppen unterscheidet.

Im SPT nehmen OE-Tiere nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation eine signifikant geringere Menge Sucrose-Lösung zu sich als WT-Tiere (s. Kap. 4.2.1, Abb. 32 A), was als stärker

Anhedonie-basiertes Verhalten der OE-Tiere nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation gewertet werden kann.

Die vorliegenden Ergebnisse sind überraschend, da sowohl in der Literatur als auch in vorangegangenen Untersuchungen in unserem Institut an unbehandelten OE-Tieren Hinweise auf einen „antidepressiven“ Effekt bei Aktivierung postsynaptischer 5-HT_{1A}R zu finden sind.

In mehreren Studien lieferte die Gabe verschiedener 5-HT_{1A}R-Agonisten/-Antagonisten und weiterer pharmakologischer Substanzen bei der Maus und Ratte in Kombination mit Ligandenbindungsstudien und Verhaltenstests indirekte Hinweise, dass postsynaptische 5-HT_{1A}R einen „antidepressiven“ Effekt im FST vermitteln könnten (Wieland and Lucki 1990, Luscombe et al. 1993, Haddjeri et al. 1998, Koek et al. 2001, Blier and Ward 2003, De Vry et al. 2004). Untersuchungen mit dem 5-HT_{1A}R-Agonisten F15599, der vornehmlich postsynaptisch lokalisierte 5-HT_{1A}R stimuliert, ergaben eine reduzierte Immobilitätszeit im FST bei Ratten, welche auf die überwiegende Aktivierung von 5-HT_{1A}R des frontalen Cortex zurückzuführen sind (Newman-Tancredi et al. 2009, Assie et al. 2010). Eine andere Studie konnte mithilfe von Mäusen mit *Knockout* des 5-HT_{1A}R im GD, bei denen „antidepressive“ Verhaltensweisen nach Antidepressiva-Gabe ausblieben, darstellen, dass postsynaptische 5-HT_{1A}R im Hippocampus an der Vermittlung eines „antidepressiven“ Effekts beteiligt sind (Samuels et al. 2015). Die Ergebnisse aus der Literatur sprechen also für eine Beteiligung des postsynaptischen 5-HT_{1A}R an der Vermittlung „antidepressiver“ Verhaltensweisen. Bei OE-Tieren mit Überexpression des 5-HT_{1A}R wäre demnach zu erwarten, dass eine chronische 5-HT_{1A}R-Aktivierung mit 8-OH-DPAT einen stärker „antidepressiven“ Effekt hervorruft als bei WT-Tieren.

Auch **vorangegangene Studien an der OE-Maus** deuten teilweise auf einen „antidepressiven“ Effekt bei Aktivierung der überexprimierten postsynaptischen 5-HT_{1A}R hin. Die Immobilitätszeit unbehandelter und Vehikel-behandelter männlicher OE-Tiere war signifikant kürzer als die der entsprechenden WT-Tiere (Rothe 2008). Zwischen weiblichen OE- und WT-Tieren war allerdings kein Unterschied der Immobilitätszeit im FST zu erkennen (Rothe 2008). Im SPT zeigten männliche unbehandelte OE-Tiere gegenüber den WT-Tieren eine Präferenz für die Zuckerlösung (Rothe 2008). Weibliche Tiere wurden in dieser Studie nicht untersucht. Die Untersuchungen fanden allerdings an unbehandelten OE-Tieren statt. Da bei der OE-Maus Kompensationsmechanismen besonders an unbehandelten Tieren nicht ausgeschlossen werden können, kann aus den Ergebnissen der Verhaltenstests an unbehandelten OE-Mäusen kein vollständiges Bild zu den Effekten der überexprimierten postsynaptischen 5-HT_{1A}R entstehen. Nach einmaliger 8-OH-DPAT-Gabe zeigten OE-Tiere, im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren, eine signifikant verlängerte Immobilitätszeit (Rothe 2008). Das heißt eine einmalige 8-OH-DPAT-Gabe bewirkte keinen „antidepressiven“ Effekt bei OE-Tieren. Als Ursache hierfür wurde von der Autorin eine veränderte Lokomotion

nach 8-OH-DPAT-Behandlung in Betracht gezogen (Rothe 2008). Es ist bekannt, dass die Substanz 8-OH-DPAT die Motorik beeinflussen kann (Carli et al. 1989, Hillegaart et al. 1989). Auch vorangegangene Studien an unserem Institut bestätigten eine Beeinträchtigung der Motorik nach einmaliger Gabe von 8-OH-DPAT (0,5 mg/kg Körpergewicht) bei männlichen OE-Tieren im Gegensatz zu WT-Tieren (Rothe 2008). Eine verlängerte Immobilitätszeit der OE-Tiere im FST kann nach akuter 8-OH-DPAT-Gabe durchaus aufgrund einer veränderten Motorik auftreten. In unserer Studie gibt es allerdings keinen Hinweis auf eine veränderte Motorik aufgrund der chronischen 8-OH-DPAT-Gabe während der Verhaltenstest. Einerseits lag zwischen letzter Substanzgabe und Durchführung des FST eine Zeitspanne von 22 Tagen, also fanden die Verhaltenstests nicht mehr unter relevantem Wirkstoffspiegel statt. Andererseits wurden die zurückgelegten Strecken der einzelnen Behandlungsgruppen in dem FST vorausgegangenen NORT aufgezeichnet. Hier war kein Unterschied der Motilität zwischen unbehandelten Kontrolltieren und chronisch 8-OH-DPAT-behandelten OE-Tieren detektierbar (s. Kap. 4.2.2 Abb. 34). Somit ist in unserer Studie eine 8-OH-DPAT-induzierte Beeinflussung der Motilität im FST unwahrscheinlich, zumal auch die Vehikel-behandelten und unbehandelten OE-Tiere eine signifikant kürzere Strugglezeit aufweisen als WT-Tiere.

Interessanterweise finden sich in der Literatur Hinweise, dass eine **differenzierte Betrachtung der Aktivitätsparameter** Immobilität, Schwimmen, Struggle mit Veränderungen verschiedener Neurotransmittersysteme in Verbindung gebracht werden kann (Detke et al. 1995, Page et al. 1999). Nach den Ergebnissen von Page et al. (1999) könnte das serotonerge System eher die Immobilitätszeit beeinflussen, während Schwimm- und Struggle-Verhalten mehr durch das noradrenerge und das dopaminerge System gesteuert werden. Eine Studie von Detke et al. (1995) zeigte auf, dass Substanzen, welche vornehmlich auf das serotonerge System wirken, die Schwimmzeit und solche, die überwiegend das noradrenerge System beeinflussen, die Strugglezeit im FST erhöhen, während beide Substanzklassen die Immobilitätszeit im FST verkürzen. In beiden Studien konnte also das **noradrenerge System** mit einer Veränderung des Parameters Strugglezeit im FST in Verbindung gebracht werden. Bereits in früheren Untersuchungen an unserem Institut wurde bei OE-Tieren im Hypothalamus eine erhöhte Noradrenalin-Konzentration gemessen (Bert et al. 2006). Die erhöhte Noradrenalin-Konzentration im ZNS der OE-Tiere könnte mit dem in unserer Studie aufgezeigten veränderten Struggle-Verhalten der OE-Tiere in Zusammenhang stehen. Allerdings wäre entsprechend der genannten Studien bei einer erhöhten Noradrenalin-Konzentration im ZNS eine verlängerte Strugglezeit („antidepressive“ Verhaltensweise) zu erwarten und keine verkürzte, wie in der vorliegenden Studie.

Als weitere Erklärung für das verminderte Struggleverhalten der OE-Tiere kommt eine generell **reduzierte Lokomotion der OE-Mäuse** infrage. Wie bereits in den Kapiteln 4.1.2 und 4.2.2 erwähnt, sind die zurückgelegten Distanzen der OE-Tiere im *Novel object recognition*-Test und

Novel object location-Test signifikant geringer als die der WT-Tiere und zudem legten die OE-Tiere beim freiwilligen Laufradtraining weniger als 50 % der gelaufenen Strecke der WT-Tiere zurück. Weiterhin zeigten Untersuchungen von Bert et al. (2006) an unbehandelten OE-Tieren und nach einmaliger 8-OH-DPAT-Gabe eine reduzierte Lokomotion der OE-Tiere im *Open field*-Test gegenüber WT-Tieren. Demzufolge scheint die Überexpression der 5-HT_{1A}R der OE-Tiere Auswirkungen auf die Motilität der Tiere zu haben. Dies würde auch begründen, warum alle drei Behandlungsgruppen gleichermaßen eine reduzierte Struggleaktivität zeigen. Dementsprechend sollte eine **Interpretation der reduzierten Strugglezeit von OE-Tieren im FST als depressionsassoziiertes Verhalten relativiert** und zusammen mit den Ergebnissen des SPT betrachtet werden.

Im SPT ist die Menge der entnommenen Sucrose-Lösung von 8-OH-DPAT-behandelten OE-Tieren am Testtag signifikant geringer als die der WT-Tiere (s. Kap. 4.2.1, Abb. 32 A). Bei geschlechtsdifferenzierter Betrachtung des Sucrose-Lösung-Konsum (SLK) fallen außerdem die Vehikel-behandelten männlichen OE-Tiere mit einem geringeren SLK und die Vehikel-behandelten weiblichen OE-Tiere mit einem höheren SLK als die WT auf (s. Kap. 4.2.1, Abb. 32 B). Der geringere SLK der Vehikel-behandelten männlichen OE-Tiere und der 8-OH-DPAT-behandelten OE-Tiere beider Geschlechter kann auch in diesem Studienteil mit einer veränderten Stressantwort der OE-Tiere in Zusammenhang stehen. Als Stress auslösender Faktor kommt hier besonders **Injektionsstress** infrage, da sich die Ergebnisse derjenigen OE-Gruppen, die eine Injektion erhielten, von denen der unbehandelten Kontrollgruppen im SPT unterscheiden. In Kombination mit den Hinweisen auf eine veränderte Stressantwort der OE-Tiere, welche in Kapitel 5.2.4 ausführlich erläutert werden, ist es möglich, dass Injektionsstress bei OE-Tieren zu einem geringeren SLK führen und ein stärker Anhedonie-basiertes Verhalten als bei WT-Tieren hervorrufen kann. Die Tatsache, dass der SPT häufig als Verhaltenstest zur Detektion eines Anhedonie-basierten Verhaltens in *chronic mild stress*-Modellen eingesetzt wird, verdeutlicht, dass dieser Verhaltenstest sich gut eignet um die Auswirkungen von Stress zu untersuchen (Willner 1997). Die signifikant geringere Gewichtszunahme der Vehikel-behandelten OE-Tiere gegenüber der Kontrollgruppe und den chronisch 8-OH-DPAT-behandelten Tieren, kann ein zusätzlicher indirekter Hinweis auf Injektionsstress sein (s. Kap. 4.2, Tab. 9). Es ist bekannt, dass Stress zu einer Gewichtsreduktion führen kann. Zudem konnte bereits in einer vorangegangenen Studie an unserem Institut nachgewiesen werden, dass eine 8-OH-DPAT-Gabe zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme bei der OE-Maus führt (Brosda et al. 2015). Somit könnte in der vorliegenden Studie der hyperphagische Effekt der 8-OH-DPAT-Gabe in der Substanz-behandelten Gruppe einen Injektionsstress-bedingten Gewichtsverlust überlagern, der folglich nur in der Vehikel-behandelten Gruppe in Erscheinung tritt.

Wie bereits in Kapitel 5.2.1 erwähnt, kann neben Injektionsstress auch Isolationsstress als Ursache für ein stärker depressionsassoziiertes Verhalten der weiblichen OE-Tiere infrage kommen. Auch in anderen tierexperimentellen Studien führte Isolationsstress bei Mäusen zu depressionsassoziierten Verhaltensweisen und Veränderungen der HPA-Achse (Berry et al. 2012). In einer Studie von Ieraci et al. (2016) wiesen einzeln gehaltene Mäuse eine verminderte Expression von Genen, die an der Neuroplastizität beteiligt sind, auf und zeigten gleichzeitig im Gegensatz zu in Gruppen gehaltenen Tieren ein angst- (*Open field*-Test) und depressionsassoziiertes (*Tail suspension*-Test) Verhalten. Auch in unserer Studie könnten weibliche OE-Tiere, aufgrund einer veränderten Stressantwort (s. Kap. 5.2.4), sensibler auf Isolationsstress reagieren und stärker depressionsassoziierte Verhaltensweisen zeigen.

Allerdings geht der in der vorliegenden Studie aufgezeigte vermehrte SLK der weiblichen Vehikel-behandelten OE-Tiere nicht mit dieser Hypothese einher, da die weiblichen Vehikel-behandelten OE-Tiere den gleichen Stressfaktoren (Isolationsstress, Injektionsstress) ausgesetzt waren, wie die anderen Tiere der 8-OH-DPAT und Vehikel-behandelten Gruppen. Warum dieser „antidepressive“ Effekt bei den weiblichen Vehikel-behandelten OE-Tieren auftritt, ist allerdings unklar.

Werden die Ergebnisse aus den Verhaltenstests zum depressionsassoziierten Verhalten mit den **histologischen Ergebnissen zur adulten Neurogenese** nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung mit 8-OH-DPAT verglichen, ist auffällig, dass eine chronische 8-OH-DPAT-Gabe bei weiblichen OE-Tieren einerseits mit einem reduzierten Zellsurvival und andererseits mit einer verminderten Strugglezeit beim FST und einer reduzierten Aufnahme von Sucrose-Lösung einhergeht. Trotz der eingeschränkten Aussagekraft der reduzierten Strugglezeit, aufgrund der verminderten Motilität der OE-Tiere, kann zusammen mit den Ergebnissen des SPT von einem depressionsassoziierten Verhalten der weiblichen OE-Mäuse nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung gesprochen werden. Demnach könnte ein direkter Zusammenhang von AN und depressionsassoziierten Verhaltensweisen bestehen und die verminderte Survival-Rate der weiblichen OE-Tiere nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe in der vorliegenden Studie zu depressionsassoziierten Verhaltensweisen geführt haben. In einer Studie von Miyake (2014) konnte die Immobilitätszeit im FST durch eine chronische 8-OH-DPAT-Gabe bei der Ratte reduziert werden und der „antidepressive“ Effekt wurde vermutlich über eine erhöhte Zellproliferationsrate vermittelt. Zu einem ähnlichen Schluss kommen Hill et al. (2015), die in einem Mausmodell mit induzierter vermehrter Survivalrate festgestellt haben, dass diese Mäuse im Vergleich zu Artgenossen mit physiologischer Neurogeneserate in einem chronischen Stressmodell in verschiedenen Verhaltenstests „antidepressive“ Verhaltensweisen zeigten, also solche, die üblicherweise nach einer Antidepressiva-Gabe auftreten. Die Wissenschaftler schlussfolgern daraus, dass die erhöhte Survivalrate mit einer Resilienz gegenüber stressbedingten depressionsassoziierten

Verhaltensweisen einhergehen könnte. Samuels et al. (2015) konnten in einer Studie sogar darlegen, dass hippocampale 5-HT_{1A}R auf ausgereiften aber auch unreifen – also neugebildeten - Neuronen für die Vermittlung „antidepressiver“ Verhaltensweisen essentiell sind, was ein weiterer Hinweis auf die Zusammenhänge von adulter Neurogenese, 5-HT_{1A}R und depressionsassoziierten Verhaltensweisen ist. Auch die Ergebnisse der anderen Behandlungsgruppen widersprechen dieser Theorie nicht, da keine weiteren wesentlichen Auffälligkeiten bezüglich Zellsurvival und depressionsassoziierten Verhaltensweisen in diesen Gruppen detektierbar waren.

Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse mit der Hypothese von Pittenger et al. (2008) überein, dass ein Zusammenhang zwischen AN-Rate und depressionsassoziiertem Verhalten bestehen könnte. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Zusammenhänge von 5-HT_{1A}R, AN und depressionsassoziierten Verhaltensweisen zu untersuchen.

Hippocampusabhängiges Lernen

Ergänzend zu den Untersuchungen der adulten Neurogenese nach chronischer Rezeptor-Aktivierung mit 8-OH-DPAT wurden die Effekte des postsynaptischen 5-HT_{1A}R auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen mithilfe des NORT und NOLT im Modell der OE-Maus vergleichend zu WT-Tieren untersucht.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden in keine der Behandlungsgruppen (Kontrolle/ Vehikel/ 8-OH-DPAT) signifikante Veränderungen des *Discrimination Index (DI)* im hippocampusabhängigen Lernen zwischen OE-Tieren und WT-Tieren bei der Objekt-Wiedererkennung (NORT) oder beim räumlichen Lernen (NOLT) festgestellt.

Dabei stimmen die vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen aus vorangegangenen Untersuchungen zum Lernverhalten der unbehandelten bzw. Vehikel-behandelten OE-Maus in unserem Institut überein. Unbehandelte OE-Tiere zeigten in den Studien keine wesentlichen Unterschiede im Lernverhalten verglichen mit WT-Tieren im *Morris water maze*-Test und im *Inhibitory avoidance*-Test (Bert et al. 2009). Lediglich leichte Defizite im sozialen Lernverhalten waren bei OE-Mäusen im *Social recognition*-Test erkennbar (Bert et al. 2008). Nach akuter 8-OH-DPAT-Gabe traten diese Defizite bereits bei einer deutlich geringeren Konzentration (0,3 mg/kg) verglichen mit der WT-Maus (1 mg/kg) auf.

In der vorliegenden Studie lag die letzte Substanzgabe zum Beginn der Verhaltenstests allerdings bereits 13 Tage zurück, sodass kein Effekt auf das Lernverhalten der Tiere durch einen relevanten Wirkstoffspiegel zu erwarten gewesen ist. Vielmehr bilden die histologischen Ergebnisse der adulten Neurogenese nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung die Grundlage zur Diskussion der Ergebnisse im NORT und NOLT. Die Zusammenhänge von adulter Neurogenese und Lernprozessen wurden in Kapitel 2.3.4 ausführlich beschrieben. Das Studiendesign wurde in der vorliegenden Studie mit einer 13-tägigen Pause zwischen letzter

Injektion und Beginn der Verhaltenstest so gewählt, dass die kritische Phase des Zellüberlebens von zwei Wochen überschritten wird und die Effekte der neugebildeten Neurone auf das Lernverhalten der OE- und WT-Tiere untersucht werden können. Entsprechend der Ergebnisse der histologischen Untersuchungen, welche keine Unterschiede im Zellsurvival zwischen Vehikel-behandelten sowie männlichen 8-OH-DPAT-behandelten OE- und WT-Tieren ergaben, sind die Ergebnisse dieser Gruppen auch im NORT und NOLT vergleichbar. Allerdings sind in beiden Verhaltenstests zum hippocampusabhängigen Lernen keine kognitiven Defizite der weiblichen OE-Tiere nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung im Vergleich zur WT-Gruppe detektierbar, wie sie aufgrund der verminderten Survivalrate dieser OE-Tiere zu erwarten wären. Eine Ursache hierfür kann die **große Streuung** der Einzelwerte innerhalb der Gruppen bei den Ergebnissen des NORT und NOLT in Betracht gezogen werden (s. Kap. 4.2.2 Abb. 38 und Abb. 43). Eventuell vorhandene Unterschiede der beiden Genotypen können dadurch schwerer zum Vorschein treten. Ein Grund für die hohe Varianz könnte eine gewisse Variabilität äußerer Einflüsse sein. Geringgradige Veränderungen der Licht- und Klimaverhältnisse, sowie der Geräuschkulisse können beispielsweise aufgrund von jahreszeitlichen Veränderungen und Baumaßnahmen außerhalb des Gebäudes nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Die Bedeutung der äußeren Einflüsse, wiesen u. a. Studien von Crabbe (1999) und Wahlsten (2003) nach. Die Charakterisierung eines Mausstammes in drei verschiedenen Laboratorien führte, trotz gleicher Versuchsprotokolle und annähernd gleichen Haltungsbedingungen, zu unterschiedlichen Ergebnissen der Verhaltenstests (Crabbe et al. 1999, Wahlsten et al. 2003). Die Verhaltensuntersuchungen wurden in der vorliegenden Studie, aufgrund der hohen Tierzahlen der verschiedenen Behandlungsgruppen, in Teilgruppen über einen Zeitraum von mehreren Monaten durchgeführt. Die Teilgruppen wurden so gewählt, dass gleichzeitig von jedem Genotyp und jeder Behandlungsgruppe Tiere getestet wurden. Deshalb ist davon auszugehen, dass mögliche Störfaktoren alle Gruppen gleichermaßen beeinflusst haben. Nichtsdestotrotz können geringe Veränderungen der äußeren Einflüsse eine gewisse Streuung der vorliegenden Ergebnisse bedingen.

Insgesamt stimmen die vorliegenden Ergebnisse aus den durchgeführten Untersuchungen zum hippocampusabhängigen Lernen mit den Ergebnissen der **histologischen Untersuchungen** der adulten Neurogenese nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung überein. Der ausgebliebene proneurogene Effekt einer chronischen 8-OH-DPAT-Gabe bei OE-Tieren geht auch nicht mit einer veränderten Lernleistung der OE-Mäuse im NORT und NOLT einher.

5.2.4 Einflussfaktor Stress auf die adulte Neurogenese und Verhaltensuntersuchungen

Es ist bekannt, dass eine Aktivierung des 5-HT_{1A}R proneurogene und „antidepressive“ Effekte vermitteln und dieser Rezeptor auch eine regulatorische Funktion im hippocampusabhängigen Lernen einnehmen kann (s. Kap. 2.2.2.2, Kap. 2.3.3 und Kap. 2.3.4). In der vorliegenden Studie konnte eine chronische 5-HT_{1A}R-Aktivierung mit 8-OH-DPAT jedoch weder bei WT-Tieren noch bei OE-Tieren nachhaltig die AN stimulieren. Dementsprechend waren auch keine „antidepressiven“ Verhaltensweisen bzw. Veränderungen des hippocampusabhängigen Lernens in der 8-OH-DPAT-behandelten Gruppe der OE-Tiere detektierbar. Neben den bereits diskutierten Ursachen, wie z. B. einer möglichen Desensibilisierung des 5-HT_{1A}R nach chronischer Aktivierung, gibt es in der vorliegenden Studie einige Hinweise auf stressinduzierte Effekte auf die adulte Neurogenese und das Verhalten der OE- und WT-Tiere. Im Folgenden wird daher diskutiert, inwiefern der Faktor Stress die Ergebnisse unserer Studie beeinflusst haben und zum Ausbleiben der erwarteten Effekte geführt haben könnte.

Stress lässt sich in vielen Fällen im Organismus durch den Anstieg von Stresshormonen, wie dem Cortisol oder Corticosteron, im Blut nachweisen. Doch nicht nur Veränderungen der Stresshormon-Konzentrationen, sondern auch Veränderungen der 5-HT_{1A}R-Expression können experimentell nach Stressexposition nachgewiesen werden. Der HC nimmt dabei eine zentrale Rolle in der Regulierung von Stress ein (Jacobson and Sapolsky 1991). Im HC sind zahlreiche Glucocorticoid-Rezeptoren lokalisiert, welche durch Stresshormone aktiviert werden (Morimoto et al. 1996). Eine stressinduzierte Aktivierung der Glucocorticoid-Rezeptoren kann zu einer Desensibilisierung und Herunterregulierung prä- und postsynaptischer 5-HT_{1A}R führen (Savitz et al. 2009). Im HC ist die Anzahl an Glucocorticoid-Rezeptoren verglichen mit der Raphe deutlich höher, sodass v. a. postsynaptische Heterorezeptoren von der stressinduzierten Herunterregulierung der Rezeptorexpression betroffen sind (Meijer et al. 1997, Lopez et al. 1998). Im Tiermodell konnten dementsprechend nach chronischen Stressreizen im HC von Ratten reduzierte 5-HT_{1A}R-RNA-Expressionen nachgewiesen werden (Lopez et al. 1998). Auch in einer PET-Studie von Jovanovic et al. (2011) wurde bei Menschen, die chronischem Stress ausgesetzt waren, eine verminderte Anzahl 5-HT_{1A}R in postsynaptischen Arealen, wie dem Hippocampus, festgestellt. Zudem zeigten diese Personen Defizite im Lernverhalten und der Gedächtnisleistung (Jovanovic et al. 2011). So wird auch hier das **enge Zusammenspiel zwischen postsynaptischen 5-HT_{1A}R, adulter Neurogenese und kognitiven Prozessen nach Stressexposition** deutlich. Die negativen Auswirkungen von Stress auf die AN wurden bereits mehrfach im Tiermodell nachgewiesen (Mirescu and Gould 2006, Levone et al. 2015, Hueston et al. 2017). Beispielsweise reduzierte chronischer Stress die Zellproliferation, die Survivalrate und das hippocampale Volumen bei Ratten und ging zudem mit Defiziten im hippocampusabhängigen

Lernen einher (Pham et al. 2003, Kim et al. 2015). Außerdem gilt Stress, wie bereits in Kapitel 2.1.3 beschrieben, als eine der Hauptursachen für die Entstehung von Depressionen. Im Tiermodell werden stressinduzierende Faktoren sogar gezielt eingesetzt, um depressionsassoziierte Verhaltensweisen hervorzurufen (s. Kap. 2.5). Die bei Betrachtung unseres Studiendesigns hauptsächlich infrage kommenden Stressfaktoren Injektionsstress und Isolationsstress wurden bereits in dem Kapitel 5.2.1 erläutert. Diese Stressfaktoren können die adulte Neurogenese und die untersuchten Verhaltensweisen beider Genotypen (OE-Maus und WT-Maus) beeinflussen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch Hinweise auf stärker stressinduzierte Effekte bei OE-Tieren, welche mit den Ergebnissen einer aktuellen Studie einer spanischen Arbeitsgruppe, die ebenfalls mit dem Modell der OE-Maus arbeitet, einhergehen (Pilar-Cuellar et al. 2017). In dieser Studie wurde das Stressverhalten der OE-Maus anhand verschiedener Stressparameter untersucht. Als Stressreiz wurde der FST durchgeführt. OE-Mäuse wiesen nach dem Stressreiz ein vermehrtes Angstverhalten verglichen mit WT-Mäusen auf (Pilar-Cuellar et al. 2017). Außerdem wurde in der Studie die Plasma-Konzentration des Stresshormons Corticosteron bestimmt und ergab für OE-Tiere einen höheren Corticosteron-Basalwert als für WT-Tiere. Nach Stressexposition steigt der Corticosteron-Wert der OE-Tiere im Gegensatz zu den WT-Tieren nicht an, was auf eine veränderte Stressantwort der OE-Tiere hinweist (Pilar-Cuellar et al. 2017). Corticosteron kann an zwei verschiedene Rezeptortypen binden. Dabei wird der Mineralcorticoid-Rezeptor bereits bei geringen Corticosteron-Konzentrationen aktiviert und der Glucocorticoid-Rezeptor v. a. bei stressinduzierten hohen Corticosteron-Konzentrationen (de Kloet et al. 2005). Interessanterweise ist die Expression des Mineralcorticoid-Rezeptors bei OE-Tieren verringert, die des Glucocorticoid-Rezeptors allerdings erhöht (Pilar-Cuellar et al. 2017). Ein ähnliches Verhältnis der beiden Rezeptortypen ist auch bei Stress-Modellen zu finden (Zhe et al. 2008). Das heißt auch die molekulargenetischen Unterschiede der OE-Maus deuten auf eine veränderte Stressantwort der OE-Tiere hin.

Zusätzlich wurde in der Studie von Pilar-Cuellar die Langzeitpotenzierung, welche Rückschlüsse auf die synaptische Plastizität gibt, bei OE- und WT-Tieren verglichen. Stress kann die synaptische Plastizität, also die aktivitätsabhängige Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung, negativ beeinflussen (Kim and Diamond 2002). OE-Mäuse zeigen nach dem Stressreiz FST im Gegensatz zu den WT-Mäusen keine Verminderung der Langzeitpotenzierung (Pilar-Cuellar et al. 2017). Insgesamt deuten die Ergebnisse der Studie von Pilar-Cuellar auf **Defizite in der Stressregulation bzw. eine erhöhte Stresssensibilität der OE-Maus** hin. Möglicherweise sind die beschriebenen Veränderungen in der AN und den depressionsassoziierten Verhaltensweisen der OE-Maus in der vorliegenden Studie ebenfalls ein Hinweis auf eine erhöhte Stresssensibilität der OE-Maus.

Allerdings wurden in der Studie von Pilar-Cuellar ausschließlich die Stressreaktionen männlicher Tiere, nicht die der weiblichen Tiere, untersucht. In unseren Untersuchungen zur AN weichen v. a. die Ergebnisse der weiblichen OE-Tiere von denen der übrigen Gruppen ab. Das Zellsurvival der weiblichen OE-Tiere ist nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation mit 8-OH-DPAT signifikant reduziert. Anhand unserer Ergebnisse ist daher zu vermuten, dass die Veränderungen im Stressverhalten weiblicher OE-Tiere noch stärker ausgeprägt sein könnten als die der männlichen Artgenossen. Entsprechende Untersuchungen zum Stressverhalten weiblicher OE-Tiere sind notwendig, um diese Hypothese zu überprüfen. Außerdem werden geschlechtsspezifische Unterschiede in der AN und in depressionsassoziierten Verhaltensweisen im folgenden Kapitel (5.2.5) genauer erläutert.

Insgesamt deuten die Ergebnisse der Studie von Pilar-Cuellar zusammen mit den Ergebnissen zur AN und depressionsassoziierten Verhaltensweisen aus unserer Studie darauf hin, dass die Überexpression des postsynaptischen 5-HT_{1A}R v. a. bei weiblichen OE-Tieren mit einer erhöhten Stressempfindlichkeit einhergehen könnte. Auch aus der Literatur sind geschlechtsspezifische Unterschiede in der Stressantwort bekannt (Kudielka and Kirschbaum 2005, Verma et al. 2011, Bangasser and Wiersielis 2018). Weiterführende Untersuchungen zur Stressantwort weiblicher und männlicher OE-Tiere sind notwendig, um diese Hypothese zu bestätigen.

5.2.5 Geschlechterdifferenzen in der adulten Neurogenese und im depressionsähnlichen Verhalten

Auf geschlechtsspezifische Unterschiede wurde in den vorliegenden Ergebnissen bereits mehrfach hingewiesen. Insgesamt ist festzustellen, dass die Ergebnisse der weiblichen OE-Tiere sowohl in der AN als auch im depressionsassoziierten Verhalten von den anderen Gruppen abweichen. Vehikel-behandelte weibliche OE-Mäuse zeigen eine vermehrte Proliferationsrate. Das Zellsurvival der weiblichen OE-Tiere ist nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation mit 8-OH-DPAT reduziert und dementsprechend zeigen diese Tiere auch depressionsähnliche Verhaltensweisen im FST und SPT. Zunächst scheinen die Ergebnisse der gesteigerten Zellproliferation Vehikel-behandelter und des reduzierten Zellsurvivals chronisch 8-OH-DPAT-behandelter weiblicher OE-Tiere widersprüchlich. Wie bereits in Kapitel 2.3.3 beschrieben, liefert eine Studie von Barha et al. (2009) Hinweise auf einen Proliferationssteigernden Effekt von Östrogen. Somit könnte auch in unserer Studie die erhöhte Proliferationsrate Vehikel-behandelter weiblicher OE-Tiere hormonell bedingt sein, ohne eine nachhaltige Auswirkung auf das Zellsurvival zu haben.

Wie bereits in Kapitel 5.2.4 beschrieben, gehen die vorliegenden Ergebnisse eines reduzierten Zellsurvivals und depressionsassoziierten Verhaltensweisen der weiblichen 8-OH-DPAT-

behandelten OE-Tiere mit der Hypothese von Pilar-Cuellar et al. (2017) einer defizitären Stressantwort der OE-Tiere einher.

Unser Ergebnis eines stärker „depressionsassoziierten“ Verhaltens weiblicher OE-Tiere nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. In einer Studie von Sachs et al. (2014) wiesen weibliche Mäuse ein stärker depressionsassoziiertes Verhalten auf als männliche Tiere. Auch weibliche Ratten zeigten im FST eine längere Immobilitätszeit gegenüber den männlichen Artgenossen (Kokras et al. 2015). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Haleem et al. (1992): Weibliche Ratten wiesen reduzierte 5-HT-Konzentrationen im HC, depressionsassoziierte Verhaltensweisen sowie eine stärkere Aktivierung der HPA-Achse und einen höheren Plasma-Corticosteronspiegel im Vergleich zu männlichen Tieren auf (Haleem 1992).

Auch bei der OE-Maus wurden in vorangegangenen Studien an unbehandelten Tieren in unserem Institut Geschlechtsunterschiede bezogen auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen festgestellt. Unbehandelte weibliche OE-Mäuse zeigen im FST, im Gegensatz zu männlichen Tieren, eine verlängerte Immobilitätszeit und somit ein stärker depressionsassoziiertes Verhalten (Günther et al. 2011).

Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse mit den klinischen Beobachtungen von geschlechtsspezifischen Differenzen in der Prävalenz von Depressionen überein. Frauen erkranken deutlich häufiger an Depressionen als Männer (s. Kap. 2.1.2). Ursache dafür könnte eine verminderte 5-HT-Syntheserate bei Frauen sein (Nishizawa et al. 1997, Sakai et al. 2006). Auch **geschlechtsspezifische Unterschiede in der Rezeptorexpression und der Bindungskapazität des 5-HT_{1A}R** (Arango et al. 1995, Parsey et al. 2006, Jovanovic et al. 2008) gehen mit dieser Hypothese einher. Parsey (2002) und Jovanovic (2008) postulieren die Hypothese, dass ein höheres 5-HT_{1A}-RBP bzw. eine vermehrte 5-HT_{1A}R-Expression bei der Frau eine physiologische Adaptation zum Ausgleich eines verminderten 5-HT-Umsatzes darstellt. Auch in unserer Studie könnte die vermehrte postsynaptische 5-HT_{1A}R-Expression weiblicher OE-Tiere mit einer veränderten Aktivität des 5-HT-Systems einhergehen. In einer Studie von Bert et al. (2006) gab es zwar keine Hinweise auf einen veränderten 5-HT-Umsatz bei OE-Tieren, allerdings wurden ausschließlich männliche Tiere untersucht. Bei weiblichen OE-Tieren konnte außerdem ein erhöhtes 5-HT_{1A}R-Bindungspotential in der CA2-Region des HC, dem parietalen Cortex und dem Hypothalamus nach 8-OH-DPAT-Gabe im Vergleich zu männlichen OE-Tieren festgestellt werden (Günther et al. 2011). Dies könnte ein Kompensationsmechanismus aufgrund einer geringeren basalen 5-HT-Konzentration der weiblichen OE-Tiere darstellen. Eine veränderte Aktivität des 5-HT-Systems weiblicher OE-Tiere könnte eine mögliche Erklärung für die verminderte Survivalrate und daraus folgend auch das stärker depressionsassoziierte Verhalten weiblicher OE-Tiere nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung sein.

Auffällig ist weiterhin, dass weibliche OE-Tiere nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung, aber nicht nach Vehikel-Gabe, eine verminderte Survivalrate sowie depressionsassoziierte Verhaltensweisen zeigen. Der Faktor chronische 5-HT_{1A}R-Aktivierung scheint also, zusammen mit dem erhöhten 5-HT_{1A}R-Bindungspotential in der CA2-Region des HC, dem parietalen Cortex und dem Hypothalamus der weiblichen OE-Tiere, den negativen Effekt auf das Zellsurvival und depressionsassoziierte Verhaltensweisen zu verstärken.

5-HT_{1A}R und weibliche Sexualhormone scheinen sich gegenseitig zu beeinflussen und an der Vermittlung depressionsassoziiierter Verhaltensweisen beteiligt zu sein. Auch Bechtholt et al. (2008) gehen von einer bedeutenden Interaktion zwischen weiblichen Sexualhormonen, 5-HT_{1A}R und depressionsassoziierten Verhaltensweisen aus. In ihrer Studie wiesen weibliche Mäuse mit *Knockout* des 5-HT_{1A}R verglichen mit männlichen Tieren im SPT eine deutliche Präferenz für die Sucrose-Lösung auf, was als stärker „antidepressives“ Verhalten der weiblichen Tiere gewertet werden kann. In der vorliegenden Studie könnte umgekehrt die vermehrte Anzahl postsynaptisch lokalisierter 5-HT_{1A}R der weiblichen OE-Mäuse zusammen mit dem erhöhten Rezeptorbindungspotential und der chronischen 5-HT_{1A}R-Aktivierung stärker depressionsassoziierte Verhaltensweisen auslösen.

5.3. Schlussbetrachtungen und Ausblick

Abschließend ist festzustellen, dass die Neurogeneserate der OE-Maus nach freiwilligem Rennen im Laufrad nicht signifikant höher war als die der WT-Maus. Wird allerdings bei der Auswertung die deutlich geringere zurückgelegte Distanz der OE-Tiere berücksichtigt, könnte demzufolge dem postsynaptischen 5-HT_{1A}R eine modulatorische Rolle in der Vermittlung der bewegungsinduzierten Zellproliferation zukommen.

Außerdem konnte die adulte hippocampale Neurogenese bei WT- und OE-Mäusen nicht durch eine chronische Gabe des 5-HT_{1A}R-Agonisten 8-OH-DPAT stimuliert werden. In vorangegangenen Studien wiesen unbehandelte OE-Tiere allerdings eine erhöhte Proliferations- und Survivalrate auf. Eine **Desensibilisierung** des 5-HT_{1A}R oder **Stress** auslösende Faktoren wie Injektion und Isolation könnten in der vorliegenden Studie nach chronischer Stimulation des 5-HT_{1A}R eine bedeutende Rolle für das Ausbleiben einer gesteigerten Neurogeneserate spielen. In Folgestudien sollten deshalb **Rezeptorbindungsstudien** nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung bei beiden Geschlechtern und Genotypen durchgeführt und mit den vorhandenen Ergebnissen zur adulten Neurogenese und zum Verhalten unbehandelter und OE- und WT-Tiere verglichen werden, um eventuell einsetzende Kompensationsmechanismen wie z. B. eine Desensibilisierung nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung überprüfen zu können. Vehikel-behandelte OE-Tiere zeigten, einhergehend mit den Ergebnissen unbehandelter OE-Tiere aus der Studie von Noto et al.

(2016), eine vergleichsweise höhere Zellproliferationsrate als WT-Tiere. Allerdings war das Zellsurvival weiblicher, chronisch 8-OH-DPAT-behandelter OE-Tiere signifikant reduziert. Männliche und weibliche OE-Tiere zeigten nach chronischer 8-OH-DPAT-Gabe eine verminderte Sucrose-Lösung-Aufnahme im Sucrose Präferenz-Test, also stärker depressionsassoziierte Verhaltensweisen als WT-Tiere. In den Ergebnissen der Verhaltenstests zum hippocampusabhängigen Lernen waren keine Unterschiede zwischen OE- und WT-Mäusen in den verschiedenen Behandlungsgruppen detektierbar. Da bis auf die reduzierte Survivalrate weiblicher 8-OH-DPAT-behandelter OE-Tiere auch keine Unterschiede im Zellsurvival von OE- und WT-Tieren vorhanden waren, entsprechen die vorliegenden Ergebnisse zum hippocampusabhängigen Lernen weitgehend den Erwartungen bei Betrachtung des Zellsurvivals.

Das Vorhandensein eines **reduzierten Zellsurvivals und depressionsassoziiertes Verhaltensweisen bei weiblichen OE-Tieren nach chronischer 5-HT_{1A}R-Aktivierung** entspricht nicht der zuvor aufgestellten Hypothese eines proneurogenen und „antidepressiven“ Effektes postsynaptisch lokalisierter 5-HT_{1A}R. Allerdings gehen diese Ergebnisse mit der Annahme einer veränderten Stressantwort der OE-Maus aus einer aktuellen Studie einer Arbeitsgruppe aus Spanien einher (Pilar-Cuellar et al. 2017). Da vor allem die Ergebnisse der weiblichen OE-Tiere auffällig sind, deutet dies auf eine stärkere Veränderung der Stressantwort weiblicher Tiere im Vergleich zu männlichen OE-Tieren hin. Die Untersuchungen zur Stressantwort von OE-Tieren wurden bisher allerdings ausschließlich an männlichen OE-Tieren durchgeführt. Die **Messung von Stresshormonkonzentrationen** wie beispielsweise des basalen Corticosteronwertes im Vergleich zum Corticosteronwert nach Stressexposition sowie Verhaltensuntersuchungen zum angstassoziierten oder depressionsassoziierten Verhalten nach induziertem Stress, entsprechend der Studie von Pilar-Cuellar, könnten die Hypothese einer stärker veränderten Stressantwort weiblicher OE-Tiere verglichen mit männlichen Artgenossen bestätigen.

Weiterhin existieren bisher ausschließlich Ergebnisse zu Untersuchungen der Serotonin-Konzentrationen und -Umsätze im ZNS männlicher OE-Tiere. Um die Annahme zu überprüfen, nach der eine geringere Serotoninsynthese der weiblichen OE-Tiere mit einer im Vergleich zu männlichen OE-Tieren kompensatorisch erhöhten 5-HT_{1A}R-Expression in den postsynaptisch lokalisierten Gebieten des Hippocampus und Cortex einhergehen könnte, ist es notwendig in weiteren Untersuchungen **Serotonin-Konzentrationen und -Umsätze** im Hippocampus und serotonergen Gebieten der Raphe unbehandelter weiblicher OE-Mäuse zu bestimmen.

Die vorliegenden Ergebnisse geschlechtsspezifischer Unterschiede in der adulten Neurogenese und depressionsassoziiertes Verhaltensweisen bei der OE-Maus zeigen die Bedeutung einer geschlechtergetrennten Untersuchung in diesem Zusammenhang. Eine weitere Aufklärung der **Zusammenhänge zwischen 5-HT_{1A}R, Sexualhormonen, Stress und**

Diskussion

Depression ist für die Erforschung geschlechtsangepasster und effektiverer antidepressiver Pharmaka von besonderer Bedeutung. Insgesamt scheinen postsynaptisch lokalisierte 5-HT_{1A}R zusammen mit den Effekten von Sexualhormonen eine modulatorische Rolle bei der Vermittlung einer stressinduzierten verminderten adulten Neurogenese sowie depressionsassoziierten Verhaltensweisen einzunehmen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Immunhistochemische und verhaltenspharmakologische Untersuchungen zur Rolle des murinen postsynaptischen Serotonin_{1A}-Rezeptors in der adulten Neurogenese

Depressionen gehören mit weltweit etwa 322 Millionen betroffenen Menschen und steigender Prävalenz zu den am häufigsten vorkommenden psychischen Erkrankungen. Allerdings sind die exakten pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung bisher nicht vollständig aufgeklärt und in der pharmakologischen Therapie besteht u. a. die Problematik einer hohen Non-Responder-Rate sowie zahlreicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Weitere Kenntnisse über die Pathoätiologie der Depression sind notwendig, um neuartige Antidepressiva mit einer besseren Wirksamkeit und weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen entwickeln zu können. Studien am Menschen und Untersuchungen im Tiermodell deuten darauf hin, dass Fehlregulationen des serotonergen Systems ebenso wie Veränderungen der adulten Neurogenese an der Entstehung von Depressionen beteiligt sind. Dabei ist der 5-HT_{1A}-Rezeptor, ein Subtyp der Serotonin-Rezeptorfamilie, in den Fokus der Depressionsforschung gerückt und scheint eine bedeutende Rolle in der Ätiopathologie der Depression und in der Regulation der adulten Neurogenese einzunehmen.

Der 5-HT_{1A}-Rezeptor ist präsynaptisch als Autorezeptor auf serotonergen Neuronen in der Raphe und postsynaptisch als Heterorezeptor in den Projektionsgebieten serotonerger Neurone wie dem Hippocampus lokalisiert. Das an unserem Institut etablierte transgene Mausmodell mit einer Überexpression des 5-HT_{1A}-Rezeptors in postsynaptisch lokalisierten Gebieten (OE-Maus) bietet eine gute Möglichkeit gezielt die Effekte, die über den postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptor vermittelt werden, auf die adulte Neurogenese sowie depressionsassoziierte Verhaltensweisen und das hippocampusabhängige Lernen im Tiermodell aufzuklären. Bisherige Untersuchungen an OE-Mäusen deuten auf die Vermittlung eines „antidepressiven“ und proneurogenen Effekts dieses Rezeptor-Subtyps hin. Allerdings fanden alle bisher durchgeführten Studien an unbehandelten Tieren oder nach einmaliger Substanzgabe statt und eventuell auftretende Kompensationsmechanismen können nicht ausgeschlossen werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte einer chronischen 5-HT_{1A}-Rezeptor-Aktivierung auf die adulte Neurogenese sowie auf depressionsassoziierte Verhaltensweisen und das hippocampusabhängige Lernen im OE-Mausmodell untersucht. Außerdem ist bekannt, dass das serotonerge System an der Regulation der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese beteiligt ist. Jedoch konnte der proneurogene Effekt in der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese bisher keinem Serotonin-Rezeptor-Subtyp eindeutig zugeordnet werden. Deshalb wurde weiterhin die Beteiligung des postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptors an der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese im Tiermodell analysiert. Aufgrund von geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Prävalenz

Zusammenfassung

und in der Pathophysiologie des 5-HT_{1A}-Rezeptors in der Depression sowie geschlechtsspezifischer Differenzen aus bisherigen Untersuchungen an der OE-Maus wurden auch in dieser Studie jeweils männliche und weibliche Mäuse getestet. Die immunhistochemischen Untersuchungen zur Quantifizierung der Zellproliferation und des Zellsurvivals im Gyrus dentatus männlicher und weiblicher OE- und Wildtyp (WT)-Tiere erfolgte nach chronischer 8-OH-DPAT- bzw. Vehikel-Gabe und *in vivo*-Markierung mit BrdU. Für die Analyse der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese hatten OE- und WT-Tiere dementsprechend Laufradzugang oder keinen Laufradzugang. Depressionsassoziierte Verhaltensweisen chronischer 8-OH-DPAT- bzw. Vehikel-behandelter OE- und WT-Tiere und unbehandelter Kontrolltiere wurden mithilfe des *Forced swim*-Test und Sucrose Präferenz-Test untersucht. Unterschiede im hippocampusabhängigen Lernverhalten von OE- und WT-Tieren wurden im *Novel object recognition*-Test und *Novel object location*-Test überprüft.

Freiwilliges Laufradtraining konnte bei WT- und OE-Mäusen sowohl die Zellproliferation als auch das Survival steigern. Wird die verminderte zurückgelegte Distanz der OE-Tiere bei der Auswertung der adulten Neurogenese berücksichtigt, könnten postsynaptisch lokalisierte 5-HT_{1A}-Rezeptoren zumindest in der Zellproliferation der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese einen proneurogenen Effekt vermitteln.

Eine chronische 5-HT_{1A}-Rezeptor-Aktivierung führte weder im transgenen Mausmodell noch bei Wildtyp-Tieren zu einer gesteigerten Zellproliferation oder einem vermehrten Survival. Weibliche OE-Tiere zeigten nach chronischer 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten-Gabe sogar eine geringere Survivalrate gegenüber entsprechenden WT-Tieren und dementsprechend auch depressionsassoziierte Verhaltensweisen. In den Untersuchungen zum hippocampus-abhängigen Lernen waren, weitestgehend übereinstimmend mit den Ergebnissen des Zellsurvivals, keine Unterschiede zwischen OE- und WT-Tieren oder den unterschiedlichen Behandlungsgruppen detektierbar. Neben einer 5-HT_{1A}-Rezeptor-Desensibilisierung nach chronischer Rezeptor-Aktivierung kommen hauptsächlich Stress auslösende Faktoren wie Injektion und Isolation als Ursache für die vorliegenden Ergebnisse infrage. Außerdem deuten die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie, zusammen mit den Ergebnissen einer aktuellen Studie zum Stressverhalten der OE-Maus, auf eine erhöhte Stresssensibilität der OE-Maus hin. Eine Interaktion von Sexualhormonen und postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren sowie eine verminderte basale 5-HT-Konzentration im Gehirn der weiblichen OE-Tiere könnten für das verminderte Zellsurvival und die vorhandenen depressionsassoziierten Verhaltensweisen weiblicher OE-Tiere nach chronischer 5-HT_{1A}-Rezeptor-Aktivierung verantwortlich sein. Eine Untersuchung der Stressantwort, die Messung von Stresshormon-Konzentrationen wie dem Corticosteron im Blut und die Bestimmung basaler 5-HT-Konzentrationen im Gehirn weiblicher transgener Tiere sind notwendig, um diese Hypothese zu bestätigen.

7 SUMMARY

Immunohistochemical and behavioral studies of postsynaptic serotonin_{1A} receptor effects on adult neurogenesis

With around 322 Million affected people worldwide and an increasing prevalence, depression is one of the most prevalent mental illnesses. The exact pathophysiological mechanisms of this disease have not been fully elucidated. In addition pharmacological therapy of depression comes along with a high non-responder rate and numerous adverse drug reactions. Further understanding of the etiology of depression is required to develop novel antidepressants with better efficacy and fewer adverse drug reactions. Studies of humans and animals suggest a dysregulation of the serotonergic system as well as alterations of adult neurogenesis in the development of depression. The 5-HT_{1A} receptor, a subtype of the serotonin receptor family, was focussed in research and seems to play a significant role in the etiopathology of depression and the regulation of adult neurogenesis.

The 5-HT_{1A} receptor is presynaptically located as an autoreceptor on serotonergic neurons in the raphe and postsynaptically as a heteroreceptor in the projection regions of serotonergic neurons such as the hippocampus. The well-established transgenic mouse model with an overexpression of postsynaptic 5-HT_{1A} receptor (OE mouse) offers a good possibility to specifically investigate the effects of this receptor on adult neurogenesis, depression-like behavior, and hippocampus-dependent learning. Previous studies with OE mice indicate an antidepressant and proneurogenic effect of the postsynaptic 5-HT_{1A} receptor. However, in these studies untreated or one-time treated mice were tested and, thus, compensatory mechanisms cannot be excluded. The present study aimed at analyzing the effects of chronic 5-HT_{1A} receptor activation on adult neurogenesis, depression-like behavior and hippocampus-dependent learning in OE mice compared to wildtype (WT) mice.

Furthermore, it is known that the serotonergic system is involved in the regulation of exercise-induced adult neurogenesis. However, the proneurogenic effect in exercise-induced adult neurogenesis has not been related to any serotonin receptor-subtype yet. In this study, the involvement of the postsynaptic 5-HT_{1A} receptor in exercise-induced adult neurogenesis was analyzed in the OE model. Both male and female mice were tested due to gender-specific differences in the prevalence and pathophysiology of the 5-HT_{1A} receptor in depression as well as gender-specific differences in OE mice found in previous studies. After chronic 8-OH-DPAT or vehicle administration and in vivo labeling with BrdU, immunohistochemical studies for quantification of cell proliferation and survival in the dentate gyrus of male and female OE and WT mice were carried out. For analyzing exercise-induced adult neurogenesis a subgroup of both OE and WT mice had access or no access to a running wheel, respectively. Depression-like behavior of chronic 8-OH-DPAT or vehicle-treated OE and WT mice and untreated control animals was studied using the forced swim test and sucrose preference test. Differences in

Summary

hippocampus-dependent learning of OE and WT animals were tested in the novel object recognition test and the novel object location test.

Voluntary wheel running was able to increase cell proliferation and survival in WT and OE mice. Considering the reduced distance traveled by OE mice, postsynaptically located 5-HT_{1A} receptors are assumed to mediate a proliferative effect in exercise-induced adult neurogenesis.

Chronic 5-HT_{1A} receptor activation did not result in increased cell proliferation or survival in either the transgenic mouse model or in WT animals. Female OE mice even showed a lower survival rate after chronic 5-HT_{1A} receptor activation compared to WT animals and, correspondingly, depression-like behavior. The studies on hippocampus-dependent learning revealed no differences between OE and WT animals or the different treatment groups according to the results of cell survival. It is assumed that, in addition to 5-HT_{1A} receptor desensitization after chronic receptor activation, mainly stress-causing factors such as injection and isolation were responsible for the present results. In conclusion, the results of our study, together with the results of a recent study on stress behavior of the OE mouse, indicate an increased stress sensitivity of the OE mouse. An interaction of sex hormones with postsynaptic 5-HT_{1A} receptors as well as a decreased basal brain 5-HT concentration in female OE animals may result in a reduced cell survival rate and depression-like behavior of female OE animals following chronic 5-HT_{1A} receptor activation. An analysis of stress response, the measurement of stress hormone concentrations such as corticosterone in blood and the determination of basal brain 5-HT concentrations in female transgenic mice are required to strengthen this assumption.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- aan het Rot, M., K. A. Collins, J. W. Murrough, A. M. Perez, D. L. Reich, D. S. Charney, S. J. Mathew (2010). "Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression." *Biol Psychiatry* 67(2): 139-145.
- Aberg, M. A., N. D. Aberg, H. Hedbacker, J. Oscarsson, P. S. Eriksson (2000). "Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus." *J Neurosci* 20(8): 2896-2903.
- Ahlenius, S., K. Larsson, L. Svensson, S. Hjorth, A. Carlsson, P. Lindberg, H. Wikstrom, D. Sanchez, L. E. Arvidsson, U. Hacksell, J. L. Nilsson (1981). "Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior." *Pharmacol Biochem Behav* 15(5): 785-792.
- Albert, P. R., F. Vahid-Ansari, C. Luckhart (2014). "Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT_{1A} receptor expression." *Front Behav Neurosci* 8: 199.
- Alenina, N.F., K. Klempin (2015). "The role of serotonin in adult hippocampal neurogenesis." *Behav Brain Res* 277: 49-57.
- Allianz Deutschland AG, R.-W. I. f. W. e. V. (2011). Depression – wie die Krankheit unsere Seele belastet
- Altieri, S. C., A. L. Garcia-Garcia, E. D. Leonardo, A. M. Andrews (2013). "Rethinking 5-HT_{1A} receptors: emerging modes of inhibitory feedback of relevance to emotion-related behavior." *ACS Chem Neurosci* 4(1): 72-83.
- Altman, J.G., D. Das (1965). "Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats." *J Comp Neurol* 124(3): 319-335.
- Alvarez-Buylla, A.J., M. Garcia-Verdugo (2002). "Neurogenesis in adult subventricular zone." *J Neurosci* 22(3): 629-634.
- Anderson, I. M., M. Parry-Billings, E. A. Newsholme, J. R. Poortmans, P. J. Cowen (1990). "Decreased plasma tryptophan concentration in major depression: relationship to melancholia and weight loss." *J Affect Disord* 20(3): 185-191.
- Ansari, P. (2013). "Die Therapiegeschichte der Depression und die Einführung der antidepressiven medikamentösen Therapie in der BRD im Zeitraum von 1945-1970." 148-160.
- Antunes, M.G., B. Biala (2012). "The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications." *Cogn Process* 13(2): 93-110.
- Anyan, J.S., S. Amir (2018). "Too Depressed to Swim or Too Afraid to Stop? A Reinterpretation of the Forced Swim Test as a Measure of Anxiety-Like Behavior." *Neuropsychopharmacology* 43(5): 931-933.
- Arai, I., Y. Tsuyuki, H. Shiomoto, M. Satoh, S. Otomo (2000). "Decreased body temperature dependent appearance of behavioral despair in the forced swimming test in mice." *Pharmacol Res* 42(2): 171-176.
- Arango, V., M. D. Underwood, A. V. Gubbi, J. J. Mann (1995). "Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims." *Brain Res* 688(1-2): 121-133.
- Arnold, S. A.T., H. Hagg (2012). "Serotonin 1A receptor agonist increases species- and region-selective adult CNS proliferation, but not through CNTF." *Neuropharmacology* 63(7): 1238-1247.
- Assie, M. B., L. Bardin, A. L. Auclair, E. Carilla-Durand, R. Depoortere, W. Koek, M. S. Kleven, F. Colpaert, B. Vacher, A. Newman-Tancredi (2010). "F15599, a highly selective post-synaptic 5-HT_{1A} receptor agonist: in-vivo profile in behavioural models of antidepressant and serotonergic activity." *Int J Neuropsychopharmacol* 13(10): 1285-1298.
- Assie, M. B., H. Lomenech, V. Ravailhe, V. Faucillon, A. Newman-Tancredi (2006). "Rapid desensitization of somatodendritic 5-HT_{1A} receptors by chronic administration of the high-efficacy 5-HT_{1A} agonist, F13714: a microdialysis study in the rat." *Br J Pharmacol* 149(2): 170-178.

- Azmitia, E. C., P. J. Gannon, N. M. Kheck, P. M. Whitaker-Azmitia (1996). "Cellular localization of the 5-HT_{1A} receptor in primate brain neurons and glial cells." *Neuropsychopharmacology* 14(1): 35-46.
- Babiyak, M., J. A. Blumenthal, S. Herman, P. Khatri, M. Doraiswamy, K. Moore, W. E. Craighead, T. T. Baldewicz, K. R. Krishnan (2000). "Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months." *Psychosom Med* 62(5): 633-638.
- Banasr, M., M. Hery, R. Printemps, A. Daszuta (2004). "Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone." *Neuropsychopharmacology* 29(3): 450-460.
- Bangasser, D. A. K. R. Wiersielis (2018). "Sex differences in stress responses: a critical role for corticotropin-releasing factor." *Hormones (Athens)* 17(1): 5-13.
- Barha, C. K., S. E. Lieblich, L. A. Galea (2009). "Different forms of oestrogen rapidly upregulate cell proliferation in the dentate gyrus of adult female rats." *J Neuroendocrinol* 21(3): 155-166.
- Barnea, A. F. Nottebohm (1994). "Seasonal recruitment of hippocampal neurons in adult free-ranging black-capped chickadees." *Proc Natl Acad Sci U S A* 91(23): 11217-11221.
- Barnes, N. M. T. Sharp (1999). "A review of central 5-HT receptors and their function." *Neuropharmacology* 38(8): 1083-1152.
- Bechtholt, A. J., K. Smith, S. Gaughan, I. Lucki (2008). "Sucrose intake and fasting glucose levels in 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor mutant mice." *Physiol Behav* 93(4-5): 659-665.
- Becker, A., A. Bilkei-Gorzo, K. Michel, A. Zimmer (2010). "Exposure of mice to long-light: a new animal model to study depression." *Eur Neuropsychopharmacol* 20(11): 802-812.
- Berg, D. A., L. Belnoue, H. Song, A. Simon (2013). "Neurotransmitter-mediated control of neurogenesis in the adult vertebrate brain." *Development* 140(12): 2548-2561.
- Berger, M., J. A. Gray, B. L. Roth (2009). "The expanded biology of serotonin." *Annu Rev Med* 60: 355-366.
- Berman, R. M., A. Cappiello, A. Anand, D. A. Oren, G. R. Heninger, D. S. Charney, J. H. Krystal (2000). "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients." *Biol Psychiatry* 47(4): 351-354.
- Berry, A., V. Bellisario, S. Capoccia, P. Tirassa, A. Calza, E. Alleva, F. Cirulli (2012). "Social deprivation stress is a triggering factor for the emergence of anxiety- and depression-like behaviours and leads to reduced brain BDNF levels in C57BL/6J mice." *Psychoneuroendocrinology* 37(6): 762-772.
- Bert, B., H. Fink, H. Hortnagl, R. W. Veh, B. Davies, F. Theuring, H. Kusserow (2006). "Mice over-expressing the 5-HT_{1A} receptor in cortex and dentate gyrus display exaggerated locomotor and hypothermic response to 8-OH-DPAT." *Behav Brain Res* 167(2): 328-341.
- Bert, B., H. Fink, J. Rothe, J. Walstab, H. Bonisch (2008). "Learning and memory in 5-HT_{1A}-receptor mutant mice." *Behav Brain Res* 195(1): 78-85.
- Bert, B., J. P. Voigt, H. Kusserow, F. Theuring, A. Rex, H. Fink (2009). "Increasing the number of 5-HT_{1A}-receptors in cortex and hippocampus does not induce mnemonic deficits in mice." *Pharmacol Biochem Behav* 92(1): 76-81.
- Bevan, M. J. (2010). "The earliest knockouts." *J Immunol* 184(9): 4585-4586.
- Biedermann, S., J. Fuss, L. Zheng, A. Sartorius, C. Falfan-Melgoza, T. Demirakca, P. Gass, G. Ende, W. Weber-Fahr (2012). "In vivo voxel based morphometry: detection of increased hippocampal volume and decreased glutamate levels in exercising mice." *Neuroimage* 61(4): 1206-1212.
- Bischofberger, J. C. Schmidt-Hieber (2006). "Adulte Neurogenese im Hippokampus." *Neuroforum- Perspektiven der Hirnforschung* 3/06, 12. Jahrgang: 212-221.
- Blier, P. C. de Montigny (1987). "Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT_{1A} agonist gepirone: electrophysiological studies in the rat brain." *Synapse* 1(5): 470-480.

- Blier, P.C. de Montigny (1994). "Current advances and trends in the treatment of depression." *Trends Pharmacol Sci* 15(7): 220-226.
- Blier, P.N. M. Ward (2003). "Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression?" *Biol Psychiatry* 53(3): 193-203.
- Blumenthal, J. A., M. A. Babyak, K. A. Moore, W. E. Craighead, S. Herman, P. Khatri, R. Waugh, M. A. Napolitano, L. M. Forman, M. Appelbaum, P. M. Doraiswamy, K. R. Krishnan (1999). "Effects of exercise training on older patients with major depression." *Arch Intern Med* 159(19): 2349-2356.
- Bogdanova, O. V., S. Kanekar, K. E. D'Anici, P. F. Renshaw (2013). "Factors influencing behavior in the forced swim test." *Physiol Behav* 118: 227-239.
- Boldrini, M., C. A. Fulmore, A. N. Tartt, L. R. Simeon, I. Pavlova, V. Poposka, G. B. Rosoklija, A. Stankov, V. Arango, A. J. Dwork, R. Hen, J. J. Mann (2018). "Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging." *Cell Stem Cell* 22(4): 589-599 e585.
- Boldrini, M., M. D. Underwood, R. Hen, G. B. Rosoklija, A. J. Dwork, J. John Mann, V. Arango (2009). "Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus." *Neuropsychopharmacology* 34(11): 2376-2389.
- Borsini, F. (1995). "Role of the serotonergic system in the forced swimming test." *Neurosci Biobehav Rev* 19(3): 377-395.
- Bortolozzi, A., M. Amargos-Bosch, M. Toth, F. Artigas, A. Adell (2004). "In vivo efflux of serotonin in the dorsal raphe nucleus of 5-HT_{1A} receptor knockout mice." *J Neurochem* 88(6): 1373-1379.
- Bosker, F. J., C. A. Hartman, I. M. Nolte, B. P. Prins, P. Terpstra, D. Posthuma, T. van Veen, G. Willemsen, R. H. DeRijk, E. J. de Geus, W. J. Hoogendijk, P. F. Sullivan, B. W. Penninx, D. I. Boomsma, H. Snieder, W. A. Nolen (2011). "Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data." *Mol Psychiatry* 16(5): 516-532.
- Boutrel, B., C. Monaca, R. Hen, M. Hamon, J. Adrien (2002). "Involvement of 5-HT_{1A} receptors in homeostatic and stress-induced adaptive regulations of paradoxical sleep: studies in 5-HT_{1A} knock-out mice." *J Neurosci* 22(11): 4686-4692.
- Bremner, J. D., M. Narayan, E. R. Anderson, L. H. Staib, H. L. Miller, D. S. Charney (2000). "Hippocampal volume reduction in major depression." *Am J Psychiatry* 157(1): 115-118.
- Bremner, J. D., M. Vythilingam, E. Vermetten, V. Vaccarino, D. S. Charney (2004). "Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression." *Am J Psychiatry* 161(4): 637-645.
- Brezun, J. M.A. Daszuta (1999). "Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats." *Neuroscience* 89(4): 999-1002.
- Brezun, J. M.A. Daszuta (2000). "Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons." *European Journal of Neuroscience* 12(1): 391-396.
- Broadbent, N. J., L. R. Squire, R. E. Clark (2004). "Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(40): 14515-14520.
- Brosda, J., N. Muller, B. Berth, H. Fink (2015). "Modulatory Role of Postsynaptic 5-Hydroxytryptamine Type 1A Receptors in (+/-)-8-Hydroxy-N,N-dipropyl-2-aminotetralin-Induced Hyperphagia in Mice." *ACS Chem Neurosci*.
- Bruel-Jungerman, E., S. Laroche, C. Rampon (2005). "New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment." *Eur J Neurosci* 21(2): 513-521.
- Buller, K. M., J. A. Wixey, H. E. Reinebrant (2012). "Disruption of the serotonergic system after neonatal hypoxia-ischemia in a rodent model." *Neurol Res Int* 2012: 650382.
- C. Zhao, N. T., F.H. Gage (2013). *Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections, Chapter 38 – Synaptogenesis in the Adult CNS – Hippocampus*, Academic Press
- Cameron, H. A., C. S. Woolley, B. S. McEwen, E. Gould (1993). "Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat." *Neuroscience* 56(2): 337-344.

- Campbell, S., M. Marriott, C. Nahmias, G. M. MacQueen (2004). "Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis." *Am J Psychiatry* 161(4): 598-607.
- Campus, P., V. Colelli, C. Orsini, D. Sarra, S. Cabib (2015). "Evidence for the involvement of extinction-associated inhibitory learning in the forced swimming test." *Behav Brain Res* 278: 348-355.
- Cao, D., H. Lu, T. L. Lewis, L. Li (2007). "Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease." *J Biol Chem* 282(50): 36275-36282.
- Carli, M., C. Prontera, R. Samanin (1989). "Effect of 5-HT_{1A} agonists on stress-induced deficit in open field locomotor activity of rats: evidence that this model identifies anxiolytic-like activity." *Neuropharmacology* 28(5): 471-476.
- Caspi, A., K. Sugden, T. E. Moffitt, A. Taylor, I. W. Craig, H. Harrington, J. McClay, J. Mill, J. Martin, A. Braithwaite, R. Poulton (2003). "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene." *Science* 301(5631): 386-389.
- Chae, C. H., H. C. Lee, S. L. Jung, T. W. Kim, J. H. Kim, N. J. Kim, H. T. Kim (2012). "Swimming exercise increases the level of nerve growth factor and stimulates neurogenesis in adult rat hippocampus." *Neuroscience* 212: 30-37.
- Charnay, Y., L. Leger (2010). "Brain serotonergic circuitries." *Dialogues Clin Neurosci* 12(4): 471-487.
- Chatterjee, S. S., S. K. Bhattacharya, M. Wonnemann, A. Singer, W. E. Müller (1998). "Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts." *Life Sciences* 63(6): 499-510.
- Chiba, S., T. Numakawa, M. Ninomiya, M. C. Richards, C. Wakabayashi, H. Kunugi (2012). "Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 39(1): 112-119.
- Chourbaji, S., C. Zacher, C. Sanchis-Segura, C. Dormann, B. Vollmayr, P. Gass (2005). "Learned helplessness: validity and reliability of depressive-like states in mice." *Brain Res Brain Res Protoc* 16(1-3): 70-78.
- Chu, X., Y. Zhou, Z. Hu, J. Lou, W. Song, J. Li, X. Liang, C. Chen, S. Wang, B. Yang, L. Chen, X. Zhang, J. Song, Y. Dong, S. Chen, L. He, Q. Xie, X. Chen, W. Li (2016). "24-hour-restraint stress induces long-term depressive-like phenotypes in mice." *Sci Rep* 6: 32935.
- Cinini, S. M., G. F. Barnabe, N. Galvao-Coelho, M. A. de Medeiros, P. Perez-Mendes, M. B. Sousa, L. Covolan, L. E. Mello (2014). "Social isolation disrupts hippocampal neurogenesis in young non-human primates." *Front Neurosci* 8: 45.
- Cohen, S., J. R. W. Stackman, Jr. (2015). "Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review." *Behav Brain Res* 285: 105-117.
- Commons, K. G., A. B. Cholanians, J. A. Babb, D. G. Ehlinger (2017). "The Rodent Forced Swim Test Measures Stress-Coping Strategy, Not Depression-like Behavior." *ACS Chem Neurosci* 8(5): 955-960.
- Consolo, S., S. Ramponi, H. Ladinsky, G. Baldi (1996). "A critical role for D1 receptors in the 5-HT_{1A}-mediated facilitation of in vivo acetylcholine release in rat frontal cortex." *Brain Res* 707(2): 320-323.
- Cooney, G. M., K. Dwan, C. A. Greig, D. A. Lawlor, J. Rimer, F. R. Waugh, M. McMurdo, G. E. Mead (2013). "Exercise for depression." *Cochrane Database Syst Rev*(9): CD004366.
- Cooper, D. M., C. Londos (1982). "GTP-dependent stimulation and inhibition of adenylate cyclase." *Horiz Biochem Biophys* 6: 309-333.
- Coppen, A. (1967). "The biochemistry of affective disorders." *Br J Psychiatry* 113(504): 1237-1264.
- Coppen, A., E. G. Eccleston, M. Peet (1973). "Total and free tryptophan concentration in the plasma of depressive patients." *Lancet* 2(7820): 60-63.

- Coras, R., F. A. Siebzehnrubl, E. Pauli, H. B. Huttner, M. Njunting, K. Kobow, C. Villmann, E. Hahnen, W. Neuhuber, D. Weigel, M. Buchfelder, H. Stefan, H. Beck, D. A. Steindlerl. Blumcke (2010). "Low proliferation and differentiation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans." *Brain* 133(11): 3359-3372.
- Corey-Lisle, P. K., R. Nash, P. StangR. Swindle (2004). "Response, partial response, and nonresponse in primary care treatment of depression." *Arch Intern Med* 164(11): 1197-1204.
- Courtet, P.J. Lopez-Castroman (2017). "Antidepressants and suicide risk in depression." *World Psychiatry* 16(3): 317-318.
- Cox, R. F., E. MellerB. L. Waszczak (1993). "Electrophysiological evidence for a large receptor reserve for inhibition of dorsal raphe neuronal firing by 5-HT_{1A} agonists." *Synapse* 14(4): 297-304.
- Crabbe, J. C., D. WahlstenB. C. Dudek (1999). "Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment." *Science* 284(5420): 1670-1672.
- Creel, D. J., C. G. SummersR. A. King (1990). "Visual anomalies associated with albinism." *Ophthalmic Paediatr Genet* 11(3): 193-200.
- Cryan, J. F.C. Mombereau (2004). "In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice." *Mol Psychiatry* 9(4): 326-357.
- Dallaspezia, S.F. Benedetti (2011). "Chronobiological therapy for mood disorders." *Expert Rev Neurother* 11(7): 961-970.
- Dalvi, A.I. Lucki (1999). "Murine models of depression." *Psychopharmacology (Berl)* 147(1): 14-16.
- David, D. J., C. E. Renard, P. Jolliet, M. HascoetM. Bourin (2003). "Antidepressant-like effects in various mice strains in the forced swimming test." *Psychopharmacology (Berl)* 166(4): 373-382.
- de Kloet, E. R., M. JoelsF. Holsboer (2005). "Stress and the brain: from adaptation to disease." *Nat Rev Neurosci* 6(6): 463-475.
- de Kloet, E. R.M. L. Molendijk (2016). "Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism." *Neural Plast* 2016: 6503162.
- de Montigny, C.P. Blier (1991). "Desensitization of terminal 5-HT autoreceptors by 5-HT reuptake blockers." *Arch Gen Psychiatry* 48(5): 483-484.
- De Vry, J., R. Schreiber, C. Melon, M. DalmusK. R. Jentsch (2004). "5-HT_{1A} receptors are differentially involved in the anxiolytic- and antidepressant-like effects of 8-OH-DPAT and fluoxetine in the rat." *Eur Neuropsychopharmacol* 14(6): 487-495.
- Delgado, P. L. (2000). "Depression: the case for a monoamine deficiency." *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 6: 7-11.
- Denninger, J. K., B. M. SmithE. D. Kirby (2018). "Novel Object Recognition and Object Location Behavioral Testing in Mice on a Budget." *J Vis Exp*(141).
- Denny, C. A., N. S. Burghardt, D. M. Schachter, R. HenM. R. Drew (2012). "4- to 6-week-old adult-born hippocampal neurons influence novelty-evoked exploration and contextual fear conditioning." *Hippocampus* 22(5): 1188-1201.
- Detke, M. J., M. Rickelsl. Lucki (1995). "Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants." *Psychopharmacology (Berl)* 121(1): 66-72.
- DGPPN, B., KBV, AWMF (2017). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Kurzfassung, 2. Auflage Version 1.
- DGPPN, B., KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für die Leitliniengruppe (2009). Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, .
- Diaz, S. L., N. Narboux-Neme, S. Trowbridge, S. Scotto-Lomassese, F. B. Kleine Borgmann, S. Jessberger, B. Giros, L. Maroteaux, E. DenerisP. Gaspar (2013). "Paradoxical increase in survival of newborn neurons in the dentate gyrus of mice with constitutive depletion of serotonin." *Eur J Neurosci* 38(5): 2650-2658.

- Dimeo, F., M. Bauer, I. Varahram, G. Proest, U. Halter (2001). "Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study." *Br J Sports Med* 35(2): 114-117.
- Doetsch, F., J. M. Garcia-Verdugo, A. Alvarez-Buylla (1997). "Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain." *J Neurosci* 17(13): 5046-5061.
- Done, C. J. T. Sharp (1994). "Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic activity by 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat." *Neuropharmacology* 33(3-4): 411-421.
- Drevets, W. C., E. Frank, J. C. Price, D. J. Kupfer, D. Holt, P. J. Greer, Y. Huang, C. Gautier, C. Mathis (1999). "PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression." *Biol Psychiatry* 46(10): 1375-1387.
- Drugan, R. C., P. T. Hibl, K. J. Kelly, K. F. Dady, M. W. Hale, C. A. Lowry (2013). "Prior cold water swim stress alters immobility in the forced swim test and associated activation of serotonergic neurons in the rat dorsal raphe nucleus." *Neuroscience* 253: 221-234.
- Dupret, D., J. M. Revest, M. Koehl, F. Ichas, F. De Giorgi, P. Costet, D. N. Abrous, P. V. Piazza (2008). "Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis." *PLoS One* 3(4): e1959.
- El-Brolosy, M. A. D. Y. R. Stainier (2017). "Genetic compensation: A phenomenon in search of mechanisms." *PLoS Genet* 13(7): e1006780.
- Encinas, J. M., A. Vaahtokari, G. Enikolopov (2006). "Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(21): 8233-8238.
- Eriksson, P. S., E. Perfilieva, T. Bjork-Eriksson, A. M. Alborn, C. Nordborg, D. A. Peterson, F. H. Gage (1998). "Neurogenesis in the adult human hippocampus." *Nat Med* 4(11): 1313-1317.
- Eriksson, T. M., E. Elvander-Tottie, J. C. Budd, B. Sjogren, P. Svenningsson, S. O. Ogren (2007). "5-HT₇ receptors interact with NMDA and 5-HT_{1A} receptor-dependent emotional learning and exploratory activity in mice." *European Neuropsychopharmacology* 17: S270-S270.
- Ferrari, A. J., F. J. Charlson, R. E. Norman, S. B. Patten, G. Freedman, C. J. Murray, T. Vos, H. A. Whiteford (2013). "Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010." *PLoS Med* 10(11): e1001547.
- Fiest, K. M., J. Dykeman, S. B. Patten, S. Wiebe, G. G. Kaplan, C. J. Maxwell, A. G. Bulloch, N. Jette (2013). "Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis." *Neurology* 80(6): 590-599.
- Fink, K. B. M. Gothert (2007). "5-HT receptor regulation of neurotransmitter release." *Pharmacol Rev* 59(4): 360-417.
- Frazer, A. S. Benmansour (2002). "Delayed pharmacological effects of antidepressants." *Mol Psychiatry* 7 Suppl 1: S23-28.
- Frey, B. N., I. Skelin, Y. Sakai, M. Nishikawa, M. Diksic (2010). "Gender differences in alpha-[(11)C]MTrp brain trapping, an index of serotonin synthesis, in medication-free individuals with major depressive disorder: a positron emission tomography study." *Psychiatry Res* 183(2): 157-166.
- Frotscher, M. W. Kahle (2013). *Taschenatlas Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane*. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Fukuda, S., F. Kato, Y. Tozuka, M. Yamaguchi, Y. Miyamoto, T. Hisatsune (2003). "Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus." *J Neurosci* 23(28): 9357-9366.
- Gage, F. H. (2000). "Mammalian neural stem cells." *Science* 287(5457): 1433-1438.
- Gelenberg, A. J. C. L. Chesen (2000). "How fast are antidepressants?" *J Clin Psychiatry* 61(10): 712-721.
- Girgus, J. S. K. T. Yang (2015). "Gender and depression." *Current Opinion in Psychology* 4: 53-60.
- Glikmann-Johnston, Y., M. M. Saling, J. Chen, G. O'Keefe, S. Gong, H. Tochon-Danguy, R. Mulligan, D. C. Reutens (2015). "Hippocampal 5-HT_{1A} receptor binding is related to object-location memory in humans." *Brain Structure & Function* 220(1): 559-570.

- Gobbi, G., D. L. Murphy, K. Lesch, P. Blier (2001). "Modifications of the serotonergic system in mice lacking serotonin transporters: an in vivo electrophysiological study." *J Pharmacol Exp Ther* 296(3): 987-995.
- Golden, R. N., A. D. Heine, R. D. Ekstrom, J. M. Bebchuk, M. E. Leatherman, J. C. Garbutt (2002). "A longitudinal study of serotonergic function in depression." *Neuropsychopharmacology* 26(5): 653-659.
- Goldman, S. A., F. Nottebohm (1983). "Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain." *Proc Natl Acad Sci U S A* 80(8): 2390-2394.
- Gomez-Merino, D., F. Bequet, M. Berthelot, M. Chennaoui, C. Y. Guezennec (2001). "Site-dependent effects of an acute intensive exercise on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in rat brain." *Neurosci Lett* 301(2): 143-146.
- Goncalves, J. T., S. T. Schafer, F. H. Gage (2016). "Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior." *Cell* 167(4): 897-914.
- Gonzalez, M. M., G. Aston-Jones (2008). "Light deprivation damages monoamine neurons and produces a depressive behavioral phenotype in rats." *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(12): 4898-4903.
- Gorman, J. M. (1996). "Comorbid depression and anxiety spectrum disorders." *Depress Anxiety* 4(4): 160-168.
- Gothert, M. (1982). "Modulation of Serotonin Release in the Brain Via Pre-Synaptic Receptors." *Trends in Pharmacological Sciences* 3(11): 437-439.
- Gotlib, I. H., J. Joormann (2010). "Cognition and depression: current status and future directions." *Annu Rev Clin Psychol* 6: 285-312.
- Gotlib, I. H., J. Joormann, K. L. Minor, J. Hallmayer (2008). "HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression." *Biol Psychiatry* 63(9): 847-851.
- Gould, E. (1999). "Serotonin and hippocampal neurogenesis." *Neuropsychopharmacology* 21(2 Suppl): 46S-51S.
- Gould, E., H. A. Cameron, D. C. Daniels, C. S. Woolley, B. S. McEwen (1992). "Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus." *J Neurosci* 12(9): 3642-3650.
- Gould, E., P. Tanapat, B. S. McEwen, G. Flugge, E. Fuchs (1998). "Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(6): 3168-3171.
- Gould, N. F., M. K. Holmes, B. D. Fantie, D. A. Luckenbaugh, D. S. Pine, T. D. Gould, N. Burgess, H. K. Manji, C. A. Zarate, Jr. (2007). "Performance on a virtual reality spatial memory navigation task in depressed patients." *Am J Psychiatry* 164(3): 516-519.
- Gratzner, H. G. (1982). "Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication." *Science* 218(4571): 474-475.
- Gray, J., B. Roth (2007). *Serotonin Systems*.
- Greeson, J. M., B. Sanford, D. A. Monti (2001). "St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature." *Psychopharmacology (Berl)* 153(4): 402-414.
- Group, U. E. R. (2003). "Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis." *Lancet* 361(9360): 799-808.
- Guaiana, G., S. Gupta, D. Chiodo, S. J. Davies, K. Haederle, M. Koesters (2013). "Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression." *Cochrane Database Syst Rev*(12): CD008851.
- Günther, L., J. Rothe, A. Rex, J. P. Voigt, M. J. Millan, H. Fink, B. Bert (2011). "5-HT(1A)-receptor over-expressing mice: genotype and sex dependent responses to antidepressants in the forced swim-test." *Neuropharmacology* 61(3): 433-441.
- Haddjeri, N., P. Blier, C. de Montigny (1998). "Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT_{1A} receptors." *J Neurosci* 18(23): 10150-10156.
- Halaris, A. (2009). "Comorbidity between depression and cardiovascular disease." *Int Angiol* 28(2): 92-99.

- Haleem, D. J. (1992). "Sex-Differences in Neurochemical and Behavioral-Effects of 8-Hydroxy-2-(Di-Normal-Propylamino) Tetralin." *Life Sciences* 50(24): PI221-PI226.
- Hall, H., C. Lundkvist, C. Halldin, L. Farde, V. W. Pike, J. A. McCarron, A. Fletcher, I. A. Cliffe, T. Barf, H. Wikstrom G. Sedvall (1997). "Autoradiographic localization of 5-HT1A receptors in the post-mortem human brain using [3H]WAY-100635 and [11C]way-100635." *Brain Res* 745(1-2): 96-108.
- Hammond, R. S., L. E. Tull R. W. Stackman (2004). "On the delay-dependent involvement of the hippocampus in object recognition memory." *Neurobiol Learn Mem* 82(1): 26-34.
- Hancock, A., C. Priester, E. Kidder J. R. Keith (2009). "Does 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) disrupt cell proliferation and neuronal maturation in the adult rat hippocampus in vivo?" *Behav Brain Res* 199(2): 218-221.
- Hartley, T., C. M. Bird, D. Chan, L. Cipolotti, M. Husain, F. Vargha-Khadem N. Burgess (2007). "The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans." *Hippocampus* 17(1): 34-48.
- Hartley, T., E. A. Maguire, H. J. Spiers N. Burgess (2003). "The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans." *Neuron* 37(5): 877-888.
- Hayes, N. L. R. S. Nowakowski (2002). "Dynamics of cell proliferation in the adult dentate gyrus of two inbred strains of mice." *Brain Res Dev Brain Res* 134(1-2): 77-85.
- Healy, D. (2015). "Serotonin and depression." *BMJ* 350: h1771.
- Hedlund, P. B., L. Kelly, C. Mazur, T. Lovenberg, J. G. Sutcliffe P. Bonaventure (2004). "8-OH-DPAT acts on both 5-HT1A and 5-HT7 receptors to induce hypothermia in rodents." *European Journal of Pharmacology* 487(1-3): 125-132.
- Heisler, L. K., H. M. Chu, T. J. Brennan, J. A. Danao, P. Bajwa, L. H. Parsons L. H. Tecott (1998). "Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT1A receptor mutant mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(25): 15049-15054.
- Hendriksen, H., S. M. Korte, B. Olivier R. S. Oosting (2015). "The olfactory bulbectomy model in mice and rat: one story or two tails?" *Eur J Pharmacol* 753: 105-113.
- Hensler, J. G. (2002). "Differential regulation of 5-HT1A receptor-G protein interactions in brain following chronic antidepressant administration." *Neuropsychopharmacology* 26(5): 565-573.
- Hensler, J. G. (2003). "Regulation of 5-HT1A receptor function in brain following agonist or antidepressant administration." *Life Sci* 72(15): 1665-1682.
- Hesselgrave, N. R. V. Parsey (2013). "Imaging the serotonin 1A receptor using [11C]WAY100635 in healthy controls and major depression." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368(1615): 20120004.
- Hill, A. S., A. Sahay R. Hen (2015). "Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors." *Neuropsychopharmacology* 40(10): 2368-2378.
- Hillegaart, V., M. L. Wadenberg S. Ahlenius (1989). "Effects of 8-OH-DPAT on motor activity in the rat." *Pharmacol Biochem Behav* 32(3): 797-800.
- Hirvonen, J., H. Karlsson, J. Kajander, A. Lepola, J. Markkula, H. Rasi-Hakala, K. Nagren, J. K. Salminen J. Hietala (2008). "Decreased brain serotonin 5-HT1A receptor availability in medication-naive patients with major depressive disorder: an in-vivo imaging study using PET and [carbonyl-11C]WAY-100635." *Int J Neuropsychopharmacol* 11(4): 465-476.
- Ho, Y. C. S. Wang (2010). "Adult neurogenesis is reduced in the dorsal hippocampus of rats displaying learned helplessness behavior." *Neuroscience* 171(1): 153-161.
- Holick, K. A., D. C. Lee, R. Hen S. C. Dulawa (2008). "Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor." *Neuropsychopharmacology* 33(2): 406-417.
- Hollis, F. M. Kabbaj (2014). "Social defeat as an animal model for depression." *ILAR J* 55(2): 221-232.

Literaturverzeichnis

- Holmes, A., R. J. Yang, K. P. Lesch, J. N. Crawley, D. L. Murphy (2003). "Mice lacking the serotonin transporter exhibit 5-HT(1A) receptor-mediated abnormalities in tests for anxiety-like behavior." *Neuropsychopharmacology* 28(12): 2077-2088.
- Howland, R. H. (2007). "Agomelatine: a novel atypical antidepressant." *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 45(12): 13-17.
- Hoyer, D., J. P. Hannon, G. R. Martin (2002). "Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors." *Pharmacol Biochem Behav* 71(4): 533-554.
- Hueston, C. M., J. F. Cryan, Y. M. Nolan (2017). "Stress and adolescent hippocampal neurogenesis: diet and exercise as cognitive modulators." *Transl Psychiatry* 7(4): e1081.
- Iaria, G., M. Petrides, A. Dagher, B. Pike, V. D. Bohbot (2003). "Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice." *J Neurosci* 23(13): 5945-5952.
- Ibi, D., K. Takuma, H. Koike, H. Mizoguchi, K. Tsuritani, Y. Kuwahara, H. Kamei, T. Nagai, Y. Yoneda, T. Nabeshima, K. Yamada (2008). "Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice." *J Neurochem* 105(3): 921-932.
- Ieraci, A., A. Mallei, M. Popoli (2016). "Social Isolation Stress Induces Anxious-Depressive-Like Behavior and Alterations of Neuroplasticity-Related Genes in Adult Male Mice." *Neural Plast* 2016: 6212983.
- Invernizzi, R., L. Pozzi, S. Garattini, R. Samanin (1992). "Tianeptine increases the extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens by a serotonin-independent mechanism." *Neuropharmacology* 31(3): 221-227.
- Ishihara, L. C. Brayne (2006). "A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease." *Acta Neurol Scand* 113(4): 211-220.
- Jacobs, B. L., H. van Praag, F. H. Gage (2000). "Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression." *Mol Psychiatry* 5(3): 262-269.
- Jacobsen, J. P., I. O. Medvedev, M. G. Caron (2012). "The 5-HT deficiency theory of depression: perspectives from a naturalistic 5-HT deficiency model, the tryptophan hydroxylase 2Arg439His knockin mouse." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367(1601): 2444-2459.
- Jacobson, L. R. Sapolsky (1991). "The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis." *Endocr Rev* 12(2): 118-134.
- Jacobson, L. H. J. F. Cryan (2007). "Feeling strained? Influence of genetic background on depression-related behavior in mice: a review." *Behav Genet* 37(1): 171-213.
- Jessberger, S., R. E. Clark, N. J. Broadbent, G. D. Clemenson, Jr., A. Consiglio, D. C. Lie, L. R. Squire, F. H. Gage (2009). "Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats." *Learn Mem* 16(2): 147-154.
- Jick, H., J. A. Kaye, S. S. Jick (2004). "Antidepressants and the risk of suicidal behaviors." *JAMA* 292(3): 338-343.
- Jin, K., Y. Zhu, Y. Sun, X. O. Mao, L. Xie, D. A. Greenberg (2002). "Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo." *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(18): 11946-11950.
- Joormann, J. I. H. Gotlib (2010). "Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition." *Cogn Emot* 24(2): 281-298.
- Jovanovic, H., J. Lundberg, P. Karlsson, A. Cerin, T. Saijo, A. Varrone, C. Halldin, A. L. Nordstrom (2008). "Sex differences in the serotonin 1A receptor and serotonin transporter binding in the human brain measured by PET." *Neuroimage* 39(3): 1408-1419.
- Jovanovic, H., A. Perski, H. Berglund, I. Savic (2011). "Chronic stress is linked to 5-HT1A receptor changes and functional disintegration of the limbic networks." *Neuroimage* 55(3): 1178-1188.
- Kaplan, M. S. J. W. Hinds (1977). "Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs." *Science* 197(4308): 1092-1094.

- Kara, N. Z., Y. Stukalin H. Einat (2018). "Revisiting the validity of the mouse forced swim test: Systematic review and meta-analysis of the effects of prototypic antidepressants." *Neurosci Biobehav Rev* 84: 1-11.
- Karlsson, A., C. Pettersson, S. Sundell, L. E. Arvidsson U. Hacksell (1988). "Improved Preparation, Chromatographic-Separation and X-Ray Crystallographic Determination of the Absolute-Configuration of the Enantiomers of 8-Hydroxy-2-(Dipropylamino)Tetralin (8-Oh Dpat)." *Acta Chemica Scandinavica Series B-Organic Chemistry and Biochemistry* 42(4): 231-236.
- Kasper, S.B. S. McEwen (2008). "Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine." *CNS Drugs* 22(1): 15-26.
- Kaufman, J., C. DeLorenzo, S. Choudhury R. V. Parsey (2016). "The 5-HT1A receptor in Major Depressive Disorder." *Eur Neuropsychopharmacol* 26(3): 397-410.
- Kaufman, J., G. M. Sullivan, J. Yang, R. T. Ogden, J. M. Miller, M. A. Oquendo, J. J. Mann, R. V. Parsey C. DeLorenzo (2015). "Quantification of the Serotonin 1A Receptor Using PET: Identification of a Potential Biomarker of Major Depression in Males." *Neuropsychopharmacology* 40(7): 1692-1699.
- Keith Franklin, G. P. (2008). *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. Oxford, UK, Elsevier.
- Kelly, A., S. Laroche S. Davis (2003). "Activation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in hippocampal circuitry is required for consolidation and reconsolidation of recognition memory." *J Neurosci* 23(12): 5354-5360.
- Kempermann, G., E. P. Brandon F. H. Gage (1998a). "Environmental stimulation of 129/SvJ mice causes increased cell proliferation and neurogenesis in the adult dentate gyrus." *Curr Biol* 8(16): 939-942.
- Kempermann, G., E. J. Chesler, L. Lu, R. W. Williams F. H. Gage (2006). "Natural variation and genetic covariance in adult hippocampal neurogenesis." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(3): 780-785.
- Kempermann, G. F. Gage (1999a). "Neue Nervenzellen im erwachsenen Gehirn." *Spectrum der Wissenschaft* 7/1999: 32-38.
- Kempermann, G. F. H. Gage (1999b). "Experience-dependent regulation of adult hippocampal neurogenesis: effects of long-term stimulation and stimulus withdrawal." *Hippocampus* 9(3): 321-332.
- Kempermann, G., S. Jessberger, B. Steiner G. Kronenberg (2004). "Milestones of neuronal development in the adult hippocampus." *Trends Neurosci* 27(8): 447-452.
- Kempermann, G., H. G. Kuhn F. H. Gage (1997a). "Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(19): 10409-10414.
- Kempermann, G., H. G. Kuhn F. H. Gage (1997b). "More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment." *Nature* 386(6624): 493-495.
- Kempermann, G., H. G. Kuhn F. H. Gage (1998b). "Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus." *J Neurosci* 18(9): 3206-3212.
- Kempermann, G., H. Song F. H. Gage (2015). "Neurogenesis in the Adult Hippocampus." *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7(9): a018812.
- Kerling, A., U. Tegtbur, E. Gutzlaff, M. Kuck, L. Borchert, Z. Ates, A. von Bohlen, H. Frieling, K. Huper, D. Hartung, U. Schweiger K. G. Kahl (2015). "Effects of adjunctive exercise on physiological and psychological parameters in depression: a randomized pilot trial." *J Affect Disord* 177: 1-6.
- Khan, A., A. E. Brodhead, K. A. Schwartz, R. L. Kolts W. A. Brown (2005). "Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials." *J Clin Psychopharmacol* 25(4): 318-324.
- Khawam, E. A., G. Laurencic D. A. Malone, Jr. (2006). "Side effects of antidepressants: an overview." *Cleve Clin J Med* 73(4): 351-353, 356-361.
- Kia, H. K., M. C. Miquel, M. J. Brisorgueil, G. Daval, M. Riad, S. El Mestikawy, M. Hamon D. Verge (1996). "Immunocytochemical localization of serotonin 1A receptors in the rat central nervous system." *J Comp Neurol* 365(2): 289-305.

- Kim, E. J., B. Pellman J. J. Kim (2015). "Stress effects on the hippocampus: a critical review." *Learn Mem* 22(9): 411-416.
- Kim, J. J.D. M. Diamond (2002). "The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories." *Nat Rev Neurosci* 3(6): 453-462.
- Klein, C., S. J. Butt, R. P. Machold, J. E. Johnson G. Fishell (2005). "Cerebellum- and forebrain-derived stem cells possess intrinsic regional character." *Development* 132(20): 4497-4508.
- Klemenhausen, K. C., J. A. Gordon, D. J. David, R. Hen C. T. Gross (2006). "Increased fear response to contextual cues in mice lacking the 5-HT1A receptor." *Neuropsychopharmacology* 31(1): 101-111.
- Klempin, F., H. Babu, D. De Pietri Tonelli, E. Alarcon, K. Fabel G. Kempermann (2010). "Oppositional effects of serotonin receptors 5-HT1a, 2, and 2c in the regulation of adult hippocampal neurogenesis." *Front Mol Neurosci* 3.
- Klempin, F., D. Beis, V. Mosienko, G. Kempermann, M. Bader N. Alenina (2013). "Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis." *J Neurosci* 33(19): 8270-8275.
- Knieps, F.H. H. Pfaff (2017). BKK Gesundheitsreport 2017
- Koek, W., B. Vacher, C. Cosi, M. B. Assie, J. F. Patoiseau, P. J. Pauwels F. C. Colpaert (2001). "5-HT1A receptor activation and antidepressant-like effects: F 13714 has high efficacy and marked antidepressant potential." *Eur J Pharmacol* 420(2-3): 103-112.
- Kokras, N., K. Antoniou, H. G. Mikail, V. Kafetzopoulos, Z. Papadopoulou-Daifoti C. Dalla (2015). "Forced swim test: What about females?" *Neuropharmacology*.
- Kondo, M.S. Shimada (2015). "Serotonin and exercise-induced brain plasticity." *Neurotransmitter* 2015.
- Kriegebaum, C., L. Gutknecht, A. Schmitt, K. P. Lesch A. Reif (2010). "[Serotonin now: Part 1. Neurobiology and developmental genetics]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 78(6): 319-331.
- Krishnan, V.E. J. Nestler (2008). "The molecular neurobiology of depression." *Nature* 455(7215): 894-902.
- Krogh, J., M. Nordentoft, J. A. Sterne D. A. Lawlor (2011). "The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *J Clin Psychiatry* 72(4): 529-538.
- Kronenberg, G., A. Bick-Sander, E. Bunk, C. Wolf, D. Ehninger G. Kempermann (2006). "Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus." *Neurobiol Aging* 27(10): 1505-1513.
- Kronenberg, G., K. Reuter, B. Steiner, M. D. Brandt, S. Jessberger, M. Yamaguchi G. Kempermann (2003). "Subpopulations of proliferating cells of the adult hippocampus respond differently to physiologic neurogenic stimuli." *J Comp Neurol* 467(4): 455-463.
- Kudielka, B. M.C. Kirschbaum (2005). "Sex differences in HPA axis responses to stress: a review." *Biol Psychol* 69(1): 113-132.
- Kuhn, H. G., H. Dickinson-Anson F. H. Gage (1996). "Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation." *J Neurosci* 16(6): 2027-2033.
- Kuhn, H. G., J. Winkler, G. Kempermann, L. J. Thal F. H. Gage (1997). "Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain." *J Neurosci* 17(15): 5820-5829.
- Kusserow, H., B. Davies, H. Hortnagl, I. Voigt, T. Stroh, B. Bert, D. R. Deng, H. Fink, R. W. Veh F. Theuring (2004). "Reduced anxiety-related behaviour in transgenic mice overexpressing serotonin 1A receptors." *Brain Res Mol Brain Res* 129(1-2): 104-116.
- Kuwagata, M., T. Ogawa, T. Nagata S. Shioda (2007). "The evaluation of early embryonic neurogenesis after exposure to the genotoxic agent 5-bromo-2'-deoxyuridine in mice." *Neurotoxicology* 28(4): 780-789.
- Kvam, S., C. L. Kleppe, I. H. Nordhus A. Hovland (2016). "Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis." *Journal of Affective Disorders* 202: 67-86.

- Lacivita, E., P. Di Pilato, P. De Giorgio, N. A. Colabufo, F. Berardi, R. PerroneM. Leopoldo (2012). "The therapeutic potential of 5-HT_{1A} receptors: a patent review." *Expert Opin Ther Pat* 22(8): 887-902.
- Lagali, P. S., C. P. CorcoranD. J. Picketts (2010). "Hippocampus development and function: role of epigenetic factors and implications for cognitive disease." *Clin Genet* 78(4): 321-333.
- Lam, R. W., S. H. Kennedy, R. S. McIntyreA. Khullar (2014). "Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Effects on Psychosocial Functioning and Implications for Treatment." *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie* 59(12): 649-654.
- Lamers, F., P. van Oppen, H. C. Comijs, J. H. Smit, P. Spinhoven, A. J. van Balkom, W. A. Nolen, F. G. Zitman, A. T. BeekmanB. W. Penninx (2011). "Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA)." *J Clin Psychiatry* 72(3): 341-348.
- Lapin, I. P. (1995). "Only controls: effect of handling, sham injection, and intraperitoneal injection of saline on behavior of mice in an elevated plus-maze." *J Pharmacol Toxicol Methods* 34(2): 73-77.
- Lavado, A., G. Jeffery, V. Tovar, P. de la VillaL. Montoliu (2006). "Ectopic expression of tyrosine hydroxylase in the pigmented epithelium rescues the retinal abnormalities and visual function common in albinos in the absence of melanin." *J Neurochem* 96(4): 1201-1211.
- Le Poul, E., N. Laaris, E. Doucet, A. M. Laporte, M. HamonL. Lanfumey (1995). "Early desensitization of somato-dendritic 5-HT_{1A} autoreceptors in rats treated with fluoxetine or paroxetine." *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 352(2): 141-148.
- Lee, J. H., H. J. Kim, J. G. Kim, V. Ryu, B. T. Kim, D. W. KangJ. W. Jahng (2007). "Depressive behaviors and decreased expression of serotonin reuptake transporter in rats that experienced neonatal maternal separation." *Neurosci Res* 58(1): 32-39.
- Lee, R. S., D. F. Hermens, M. A. PorterM. A. Redoblado-Hodge (2012). "A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder." *J Affect Disord* 140(2): 113-124.
- Leger, M., A. Quiedeville, V. Bouet, B. Haelewyn, M. Boulouard, P. Schumann-BardT. Freret (2013). "Object recognition test in mice." *Nat Protoc* 8(12): 2531-2537.
- Lehner, B., B. Sandner, J. Marschallinger, C. Lehner, T. Furtner, S. Couillard-Despres, F. J. Rivera, G. Brockhoff, H. C. Bauer, N. WeidnerL. Aigner (2011). "The dark side of BrdU in neural stem cell biology: detrimental effects on cell cycle, differentiation and survival." *Cell Tissue Res* 345(3): 313-328.
- Lemoine, P., C. GuilleminaultE. Alvarez (2007). "Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine." *J Clin Psychiatry* 68(11): 1723-1732.
- Lesch, K. P. (1991). "5-HT_{1A} receptor responsivity in anxiety disorders and depression." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 15(6): 723-733.
- Leuner, B., E. R. GlasperE. Gould (2009). "Thymidine analog methods for studies of adult neurogenesis are not equally sensitive." *J Comp Neurol* 517(2): 123-133.
- Levone, B. R., J. F. CryanO. F. O'Leary (2015). "Role of adult hippocampal neurogenesis in stress resilience." *Neurobiol Stress* 1: 147-155.
- Lim, D. A.A. Alvarez-Buylla (2016). "The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis." *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8(5).
- Linthorst, A. C., C. FlachskammJ. M. Reul (2008). "Water temperature determines neurochemical and behavioural responses to forced swim stress: an in vivo microdialysis and biotelemetry study in rats." *Stress* 11(2): 88-100.
- Liu, M. Y., C. Y. Yin, L. J. Zhu, X. H. Zhu, C. Xu, C. X. Luo, H. Chen, D. Y. ZhuQ. G. Zhou (2018). "Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice." *Nat Protoc* 13(7): 1686-1698.
- Liu, W., T. Ge, Y. Leng, Z. Pan, J. Fan, W. YangR. Cui (2017). "The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex." *Neural Plast* 2017: 6871089.

- Lois, C.A. Alvarez-Buylla (1993). "Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia." *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(5): 2074-2077.
- Lois, C., J. M. Garcia-Verdugo, A. Alvarez-Buylla (1996). "Chain migration of neuronal precursors." *Science* 271(5251): 978-981.
- Lopez, J. F., D. T. Chalmers, K. Y. Little, S. J. Watson (1998). "A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin_{1A}, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression." *Biol Psychiatry* 43(8): 547-573.
- Luo, X., Y. Shui, F. Wang, R. Yamamoto, N. Kato (2017). "Impaired retention of depression-like behavior in a mouse model of Alzheimer's disease." *IBRO Rep* 2: 81-86.
- Luscombe, G. P., K. F. Martin, L. J. Hutchins, J. Gosden, D. J. Heal (1993). "Mediation of the antidepressant-like effect of 8-OH-DPAT in mice by postsynaptic 5-HT_{1A} receptors." *Br J Pharmacol* 108(3): 669-677.
- Machado-Vieira, R., G. Salvatore, N. Diazgranados, C. A. Zarate, Jr. (2009). "Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action." *Pharmacol Ther* 123(2): 143-150.
- Madsen, T. M., A. Treschow, J. Bengzon, T. G. Bolwig, O. Lindvall, A. Tingstrom (2000). "Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy." *Biol Psychiatry* 47(12): 1043-1049.
- Maguire, E. A., R. S. Frackowiak, C. D. Frith (1997). "Recalling routes around London: activation of the right hippocampus in taxi drivers." *J Neurosci* 17(18): 7103-7110.
- Malberg, J. E., R. S. Duman (2003). "Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment." *Neuropsychopharmacology* 28(9): 1562-1571.
- Malberg, J. E., A. J. Eisch, E. J. Nestler, R. S. Duman (2000). "Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus." *J Neurosci* 20(24): 9104-9110.
- Mandyam, C. D., G. C. Harburg, A. J. Eisch (2007). "Determination of key aspects of precursor cell proliferation, cell cycle length and kinetics in the adult mouse subgranular zone." *Neuroscience* 146(1): 108-122.
- Manev, H., T. Uz, N. R. Smalheiser, R. Manev (2001). "Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain in vivo and in neural cultures in vitro." *Eur J Pharmacol* 411(1-2): 67-70.
- Mannoury la Cour, C., S. El Mestikawy, N. Hanoun, M. Hamon, L. Lanfumey (2006). "Regional differences in the coupling of 5-hydroxytryptamine-1A receptors to G proteins in the rat brain." *Mol Pharmacol* 70(3): 1013-1021.
- Marlatt, M. W., M. C. Potter, P. J. Lucassen, H. van Praag (2012). "Running throughout middle-age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C57BL/6J mice." *Dev Neurobiol* 72(6): 943-952.
- Martin, P., R. J. Beninger, M. Hamon, A. J. Puech (1990). "Antidepressant-like action of 8-OH-DPAT, a 5-HT_{1A} agonist, in the learned helplessness paradigm: evidence for a postsynaptic mechanism." *Behav Brain Res* 38(2): 135-144.
- Mauskopf, J. A., G. E. Simon, A. Kalsekar, C. Nimsch, E. Dunayevich, A. Cameron (2009). "Nonresponse, partial response, and failure to achieve remission: humanistic and cost burden in major depressive disorder." *Depress Anxiety* 26(1): 83-97.
- McEwen, B. S., S. Chattarji, D. M. Diamond, T. M. Jay, L. P. Reagan, P. Svenningsson, E. Fuchs (2010). "The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation." *Mol Psychiatry* 15(3): 237-249.
- McEwen, B. S., A. M. Magarinos, L. P. Reagan (2002). "Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets." *Eur Psychiatry* 17 Suppl 3: 318-330.
- McEwen, B. S., C. Nasca, J. D. Gray (2016). "Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex." *Neuropsychopharmacology* 41(1): 3-23.

- Meeusen, R., K. Thorre, F. Chaouloff, S. Sarre, K. De Meirleir, G. Ebinger, Y. Michotte (1996). "Effects of tryptophan and/or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food-deprived rats." *Brain Res* 740(1-2): 245-252.
- Meijer, O. C., T. J. Cole, W. Schmid, G. Schutz, M. Joels, E. R. De Kloet (1997). "Regulation of hippocampal 5-HT_{1A} receptor mRNA and binding in transgenic mice with a targeted disruption of the glucocorticoid receptor." *Brain Res Mol Brain Res* 46(1-2): 290-296.
- Meller, E., M. Goldstein, K. Bohmaker (1990). "Receptor reserve for 5-hydroxytryptamine_{1A}-mediated inhibition of serotonin synthesis: possible relationship to anxiolytic properties of 5-hydroxytryptamine_{1A} agonists." *Mol Pharmacol* 37(2): 231-237.
- Meltzer, C. C., J. C. Price, C. A. Mathis, M. A. Butters, S. K. Ziolko, E. Moses-Kolko, S. Mazumdar, B. H. Mulsant, P. R. Houck, B. J. Lopresti, L. A. Weissfeld, C. F. Reynolds (2004). "Serotonin 1A receptor binding and treatment response in late-life depression." *Neuropsychopharmacology* 29(12): 2258-2265.
- Meltzer, H. (1989). "Serotonergic dysfunction in depression." *Br J Psychiatry Suppl*(8): 25-31.
- Milak, M. S., S. Pantazatos, R. Rashid, F. Zanderigo, C. DeLorenzo, N. Hesselgrave, R. T. Ogden, M. A. Oquendo, S. T. Mulhern, J. M. Miller, A. K. Burke, R. V. Parsey, J. J. Mann (2018). "Higher 5-HT_{1A} autoreceptor binding as an endophenotype for major depressive disorder identified in high risk offspring - A pilot study." *Psychiatry Res Neuroimaging* 276: 15-23.
- Millan, M. J., A. Gobert, F. Lejeune, A. Dekeyne, A. Newman-Tancredi, V. Pasteau, J. M. Rivet, D. Cussac (2003). "The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways." *J Pharmacol Exp Ther* 306(3): 954-964.
- Miller, B. H., L. E. Schultz, A. Gulati, M. D. Cameron, M. T. Pletcher (2008). "Genetic regulation of behavioral and neuronal responses to fluoxetine." *Neuropsychopharmacology* 33(6): 1312-1322.
- Miller, J. M., K. G. Brennan, T. R. Ogden, M. A. Oquendo, G. M. Sullivan, J. J. Mann, R. V. Parsey (2009). "Elevated serotonin 1A binding in remitted major depressive disorder: evidence for a trait biological abnormality." *Neuropsychopharmacology* 34(10): 2275-2284.
- Mirescu, C.E. Gould (2006). "Stress and adult neurogenesis." *Hippocampus* 16(3): 233-238.
- Miyake, A., Y. Kitamura, I. Miyazaki, M. Asanuma, T. Sendo (2014). "Effects of (+)-8-OH-DPAT on the duration of immobility during the forced swim test and hippocampal cell proliferation in ACTH-treated rats." *Pharmacol Biochem Behav* 122: 240-245.
- Moreno, F. A., A. J. Gelenberg, G. R. Heninger, R. L. Potter, K. M. McKnight, J. Allen, A. P. Phillips, P. L. Delgado (1999). "Tryptophan depletion and depressive vulnerability." *Biol Psychiatry* 46(4): 498-505.
- Morimoto, M., N. Morita, H. Ozawa, K. Yokoyama, M. Kawata (1996). "Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study." *Neurosci Res* 26(3): 235-269.
- Murrough, J. W., D. V. Iosifescu, L. C. Chang, R. K. Al Jurdi, C. E. Green, A. M. Perez, S. Iqbal, S. Pillemer, A. Foulkes, A. Shah, D. S. Charney, S. J. Mathew (2013a). "Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial." *Am J Psychiatry* 170(10): 1134-1142.
- Murrough, J. W., A. M. Perez, S. Pillemer, J. Stern, M. K. Parides, M. aan het Rot, K. A. Collins, S. J. Mathew, D. S. Charney, D. V. Iosifescu (2013b). "Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression." *Biol Psychiatry* 74(4): 250-256.
- Nabkasorn, C., N. Miyai, A. Sootmongkol, S. Junprasert, H. Yamamoto, M. Arita, K. Miyashita (2006). "Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms." *Eur J Public Health* 16(2): 179-184.
- Nautiyal, K. M.R. Hen (2017). "Serotonin receptors in depression: from A to B." *F1000Res* 6: 123.

Literaturverzeichnis

- Nemeroff, C. B., E. Widerlov, G. Bissette, H. Walleus, I. Karlsson, K. Eklund, C. D. Kilts, P. T. Loosen, W. Vale (1984). "Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients." *Science* 226(4680): 1342-1344.
- Newman-Tancredi, A., J. C. Martel, M. B. Assie, J. Buritova, E. Laresse, C. Cosi, P. Heusler, L. Bruins Slot, F. C. Colpaert, B. Vacher, D. Cussac (2009). "Signal transduction and functional selectivity of F15599, a preferential post-synaptic 5-HT_{1A} receptor agonist." *Br J Pharmacol* 156(2): 338-353.
- Ng, Q. X., N. Venkatanarayanan, C. Y. Ho (2017). "Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis." *J Affect Disord* 210: 211-221.
- Nishizawa, S., C. Benkelfat, S. N. Young, M. Leyton, S. Mzengeza, C. de Montigny, P. Blier, M. Diksic (1997). "Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(10): 5308-5313.
- Noto, B., F. Klempin, N. Alenina, M. Bader, H. Fink, S. E. Sander (2016). "Increased adult neurogenesis in mice with a permanent overexpression of the postsynaptic 5-HT_{1A} receptor." *Neurosci Lett* 633: 246-251.
- Ogawa, S., T. Fujii, N. Koga, H. Hori, T. Teraishi, K. Hattori, T. Noda, T. Higuchi, N. Motohashi, H. Kunugi (2014). "Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis." *J Clin Psychiatry* 75(9): e906-915.
- Overstreet, D. H., R. C. Commissaris, R. De La Garza, 2nd, S. E. File, D. J. Knapp, L. S. Seiden (2003). "Involvement of 5-HT_{1A} receptors in animal tests of anxiety and depression: evidence from genetic models." *Stress* 6(2): 101-110.
- Overstreet, D. H., G. Wegener (2013). "The flinders sensitive line rat model of depression--25 years and still producing." *Pharmacol Rev* 65(1): 143-155.
- Ownby, R. L., E. Crocco, A. Acevedo, V. John, D. Loewenstein (2006). "Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis." *Arch Gen Psychiatry* 63(5): 530-538.
- Page, M. E., M. J. Detke, A. Dalvi, L. G. Kirby, L. Lucki (1999). "Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test." *Psychopharmacology (Berl)* 147(2): 162-167.
- Palmer, T. D., A. R. Willhoite, F. H. Gage (2000). "Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis." *J Comp Neurol* 425(4): 479-494.
- Park, S. K., M. D. Nguyen, A. Fischer, M. P. Luke, B. Affar, P. B. Dieffenbach, H. C. Tseng, Y. Shi, L. H. Tsai (2005). "Par-4 links dopamine signaling and depression." *Cell* 122(2): 275-287.
- Parks, C. L., P. S. Robinson, E. Sibille, T. Shen, M. Toth (1998). "Increased anxiety of mice lacking the serotonin_{1A} receptor." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(18): 10734-10739.
- Parsey, R. V., M. A. Oquendo, R. T. Ogden, D. M. Olivet, N. Simpson, Y. Y. Huang, R. L. Van Heertum, V. Arango, J. J. Mann (2006). "Altered serotonin 1A binding in major depression: a [¹¹C]WAY100635 positron emission tomography study." *Biol Psychiatry* 59(2): 106-113.
- Parsey, R. V., M. A. Oquendo, N. R. Simpson, R. T. Ogden, R. Van Heertum, V. Arango, J. J. Mann (2002). "Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding potential measured by PET using [¹¹C]WAY-100635." *Brain Res* 954(2): 173-182.
- Pazos, A., A. Probst, J. M. Palacios (1987). "Serotonin receptors in the human brain--III. Autoradiographic mapping of serotonin-1 receptors." *Neuroscience* 21(1): 97-122.
- Pazos, A., V. R., Aguilera, A., Haberzettl, R., Castro, E., Diaz, A., Fink, H., Bert, B., Brosda, J. & Valdzian, E. M. (2012). Overexpression of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors and hippocampal functionality. 8th FENS Forum of Neuroscience, Barcelona – 14.07.-18.07.2012.
- Pereira, A. C., D. E. Huddleston, A. M. Brickman, A. A. Sosunov, R. Hen, G. M. McKhann, R. Sloan, F. H. Gage, T. R. Brown, S. A. Small (2007). "An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(13): 5638-5643.
- Perera, T. D., S. Park, Y. Nemirovskaya (2008). "Cognitive role of neurogenesis in depression and antidepressant treatment." *Neuroscientist* 14(4): 326-338.

- Petit-Demouliere, B., F. ChenuM. Bourin (2005). "Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity." *Psychopharmacology (Berl)* 177(3): 245-255.
- Petreanu, L.A. Alvarez-Buylla (2002). "Maturation and death of adult-born olfactory bulb granule neurons: role of olfaction." *J Neurosci* 22(14): 6106-6113.
- Pham, K., J. Nacher, P. R. HofB. S. McEwen (2003). "Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus." *Eur J Neurosci* 17(4): 879-886.
- Piccinelli, M.G. Wilkinson (2000). "Gender differences in depression. Critical review." *Br J Psychiatry* 177: 486-492.
- Pilar-Cuellar, F., R. Vidal, A. Diaz, E. Garro-Martinez, R. Linge, E. Castro, R. Haberzettl, H. Fink, B. Bert, J. Brosda, B. Romero, B. Crespo-FacorroA. Pazos (2017). "Enhanced Stress Response in 5-HT_{1A} Overexpressing Mice: Altered HPA Function and Hippocampal Long-Term Potentiation." *ACS Chem Neurosci*.
- Pittenger, C.R. S. Duman (2008). "Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms." *Neuropsychopharmacology* 33(1): 88-109.
- Popova, N. K.V. S. Naumenko (2013). "5-HT_{1A} receptor as a key player in the brain 5-HT system." *Reviews in the Neurosciences* 24(2): 191-204.
- Porsolt, R. D., M. Le PichonM. Jalfre (1977). "Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments." *Nature* 266(5604): 730-732.
- Price, J. L.W. C. Drevets (2012). "Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders." *Trends Cogn Sci* 16(1): 61-71.
- Price, R. B., D. V. Iosifescu, J. W. Murrough, L. C. Chang, R. K. Al Jurdi, S. Z. Iqbal, L. Soleimani, D. S. Charney, A. L. FoulkesS. J. Mathew (2014). "Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression." *Depress Anxiety* 31(4): 335-343.
- Prow, M. R., K. F. MartinD. J. Heal (1996). "8-OH-DPAT-induced mydriasis in mice: a pharmacological characterisation." *Eur J Pharmacol* 317(1): 21-28.
- Pytliak, M., V. Vargova, V. MechirovaM. Felsoci (2011). "Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications." *Physiol Res* 60(1): 15-25.
- Quera-Salva, M. A., G. Hajak, P. Philip, J. Montplaisir, S. Keufer-Le Gall, J. LaredoC. Guilleminault (2011). "Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients." *Int Clin Psychopharmacol* 26(5): 252-262.
- Radley, J. J.B. L. Jacobs (2002). "5-HT_{1A} receptor antagonist administration decreases cell proliferation in the dentate gyrus." *Brain Res* 955(1-2): 264-267.
- Ramboz, S., R. Oosting, D. A. Amara, H. F. Kung, P. Blier, M. Mendelsohn, J. J. Mann, D. BrunnerR. Hen (1998). "Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(24): 14476-14481.
- Raymond, J. R., Y. V. Mukhin, T. W. GettysM. N. Garnovskaya (1999). "The recombinant 5-HT_{1A} receptor: G protein coupling and signalling pathways." *Br J Pharmacol* 127(8): 1751-1764.
- Recamier-Carballo, S., E. Estrada-CamarenaC. Lopez-Rubalcava (2017). "Maternal separation induces long-term effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor levels on the frontal cortex, amygdala, and hippocampus: differential effects after a stress challenge." *Behav Pharmacol* 28(7): 545-557.
- Reger, M. L., D. A. HovdaC. C. Giza (2009). "Ontogeny of Rat Recognition Memory measured by the novel object recognition task." *Dev Psychobiol* 51(8): 672-678.
- Reveley, M. A., V. Glover, M. SandlerA. Coppen (1981). "Increased platelet monoamine oxidase activity in affective disorders." *Psychopharmacology (Berl)* 73(3): 257-260.
- Rex, A.H. Fink (2006). "Effects of 8-OH-DPAT on hippocampal NADH fluorescence in vivo in anaesthetized rats." *J Neurosci Res* 83(4): 551-556.
- Rhodes, J. S., H. van Praag, S. Jeffrey, I. Girard, G. S. Mitchell, T. Garland, Jr.F. H. Gage (2003). "Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running." *Behav Neurosci* 117(5): 1006-1016.

- Richardson-Jones, J. W., C. P. Craige, B. P. Guiard, A. Stephen, K. L. Metzger, H. F. Kung, A. M. Gardier, A. Dranovsky, D. J. David, S. G. Beck, R. HenE. D. Leonardo (2010). "5-HT_{1A} autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants." *Neuron* 65(1): 40-52.
- Richardson-Jones, J. W., C. P. Craige, T. H. Nguyen, H. F. Kung, A. M. Gardier, A. Dranovsky, D. J. David, B. P. Guiard, S. G. Beck, R. HenE. D. Leonardo (2011). "Serotonin-1A autoreceptors are necessary and sufficient for the normal formation of circuits underlying innate anxiety." *J Neurosci* 31(16): 6008-6018.
- Robinson, R. G.R. E. Jorge (2016). "Post-Stroke Depression: A Review." *Am J Psychiatry* 173(3): 221-231.
- Rola, R., J. Raber, A. Rizk, S. Otsuka, S. R. VandenBerg, D. R. MorhardtJ. R. Fike (2004). "Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice." *Exp Neurol* 188(2): 316-330.
- Rossi, C., A. Angelucci, L. Costantin, C. Braschi, M. Mazzantini, F. Babbini, M. E. Fabbri, L. Tessarollo, L. Maffei, N. BerardiM. Caleo (2006). "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment." *European Journal of Neuroscience* 24(7): 1850-1856.
- Rothe, J. (2008). Funktionen des postsynaptischen Serotonin_{1A}-Rezeptors: Wirkungen von Antidepressiva, Freie Universität Berlin.
- Roy, T.C. E. Lloyd (2012). "Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review." *J Affect Disord* 142 Suppl: S8-21.
- Roychowdhury, S., H. HaasE. G. Anderson (1994). "5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptor colocalization on hippocampal pyramidal cells." *Neuropharmacology* 33(3-4): 551-557.
- Ryabinin, A. E., Y. M. WangD. A. Finn (1999). "Different levels of Fos immunoreactivity after repeated handling and injection stress in two inbred strains of mice." *Pharmacol Biochem Behav* 63(1): 143-151.
- Sachs, B. D., J. R. NiM. G. Caron (2014). "Sex differences in response to chronic mild stress and congenital serotonin deficiency." *Psychoneuroendocrinology* 40: 123-129.
- Sahay, A.R. Hen (2007). "Adult hippocampal neurogenesis in depression." *Nat Neurosci* 10(9): 1110-1115.
- Sakai, Y., M. Nishikawa, M. Leyton, C. Benkelfat, S. N. YoungM. Diksic (2006). "Cortical trapping of alpha-[(11)C]methyl-I-tryptophan, an index of serotonin synthesis, is lower in females than males." *Neuroimage* 33(3): 815-824.
- Samuels, B. A., C. Anacker, A. Hu, M. R. Levinstein, A. Pickenhagen, T. Tsetsenis, N. Madronal, Z. R. Donaldson, L. J. Drew, A. Dranovsky, C. T. Gross, K. F. TanakaR. Hen (2015). "5-HT_{1A} receptors on mature dentate gyrus granule cells are critical for the antidepressant response." *Nat Neurosci* 18(11): 1606-1616.
- Santarelli, L., M. Saxe, C. Gross, A. Surget, F. Battaglia, S. Dulawa, N. Weisstaub, J. Lee, R. Duman, O. Arancio, C. BelzungR. Hen (2003). "Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants." *Science* 301(5634): 805-809.
- Sapolsky, R. M. (1996). "Why stress is bad for your brain." *Science* 273(5276): 749-750.
- Sargent, P. A., K. H. Kjaer, C. J. Bench, E. A. Rabiner, C. Messa, J. Meyer, R. N. Gunn, P. M. GrasbyP. J. Cowen (2000). "Brain serotonin_{1A} receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment." *Arch Gen Psychiatry* 57(2): 174-180.
- Sarnyai, Z., E. L. Sibille, C. Pavlides, R. J. Fenster, B. S. McEwenM. Toth (2000a). "Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin(1A) receptors." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97(26): 14731-14736.
- Sarnyai, Z., E. L. Sibille, C. Pavlides, R. J. Fenster, B. S. McEwenM. Toth (2000b). "Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin(1A) receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(26): 14731-14736.
- Savitz, J., I. LuckiW. C. Drevets (2009). "5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder." *Prog Neurobiol* 88(1): 17-31.

- Schauwecker, P. E. (2006). "Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of two strains of adult mice." *Brain Res* 1120(1): 83-92.
- Schmaal, L., D. J. Veltman, T. G. van Erp, P. G. Samann, T. Frodl, N. Jahanshad, E. Loehrer, H. Tiemeier, A. Hofman, W. J. Niessen, M. W. Vernooij, M. A. Ikram, K. Wittfeld, H. J. Grabe, A. Block, K. Hegenscheid, H. Volzke, D. Hoehn, M. Czisch, J. Lagopoulos, S. N. Hatton, I. B. Hickie, R. Goya-Maldonado, B. Kramer, O. Gruber, B. Couvy-Duchesne, M. E. Renteria, L. T. Strike, N. T. Mills, G. I. de Zubicaray, K. L. McMahon, S. E. Medland, N. G. Martin, N. A. Gillespie, M. J. Wright, G. B. Hall, G. M. MacQueen, E. M. Frey, A. Carballo, L. S. van Velzen, M. J. van Tol, N. J. van der Wee, I. M. Veer, H. Walter, K. Schnell, E. Schramm, C. Normann, D. Schoepf, C. Konrad, B. Zurowski, T. Nickson, A. M. McIntosh, M. Pappmeyer, H. C. Whalley, J. E. Sussmann, B. R. Godlewska, P. J. Cowen, F. H. Fischer, M. Rose, B. W. Penninx, P. M. Thompson D. P. Hibar (2016). "Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group." *Mol Psychiatry* 21(6): 806-812.
- Schoenfeld, T. J.E. Gould (2012). "Stress, stress hormones, and adult neurogenesis." *Exp Neurol* 233(1): 12-21.
- Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D., Klauber, J. (2018). "Arzneiverordnungs-Report 2018." 733-761.
- Scoville, W. B.B. Milner (1957). "Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20(1): 11-21.
- Sekerkova, G., E. Ilijic E. Mugnaini (2004). "Bromodeoxyuridine administered during neurogenesis of the projection neurons causes cerebellar defects in rat." *J Comp Neurol* 470(3): 221-239.
- Semkovska, M.D. M. McLoughlin (2010). "Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis." *Biol Psychiatry* 68(6): 568-577.
- Senst, L., D. Baimoukhametova, T. L. Sterley J. S. Bains (2016). "Sexually dimorphic neuronal responses to social isolation." *Elife* 5.
- Sheline, Y. I., M. H. Gado H. C. Kraemer (2003). "Untreated depression and hippocampal volume loss." *Am J Psychiatry* 160(8): 1516-1518.
- Sheline, Y. I., B. L. Mittler M. A. Mintun (2002). "The hippocampus and depression." *Eur Psychiatry* 17 Suppl 3: 300-305.
- Sheline, Y. I., M. Sanghavi, M. A. Mintun M. H. Gado (1999). "Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression." *J Neurosci* 19(12): 5034-5043.
- Sheline, Y. I., P. W. Wang, M. H. Gado, J. G. Csernansky M. W. Vannier (1996). "Hippocampal atrophy in recurrent major depression." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(9): 3908-3913.
- Shelton, D. J.C. B. Kirwan (2013). "A possible negative influence of depression on the ability to overcome memory interference." *Behav Brain Res* 256: 20-26.
- Shen, Q., S. K. Goderie, L. Jin, N. Karanth, Y. Sun, N. Abramova, P. Vincent, K. Pumiglia S. Temple (2004). "Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells." *Science* 304(5675): 1338-1340.
- Shors, T. J., D. A. Townsend, M. Zhao, Y. Kozorovitskiy E. Gould (2002). "Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning." *Hippocampus* 12(5): 578-584.
- Simon, L. V.M. Keenaghan (2018). Serotonin Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL).
- Singh, A.S. K. Kar (2017). "How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms." *Clin Psychopharmacol Neurosci* 15(3): 210-221.
- Singh, N. A., K. M. Clements M. A. Singh (2001). "The efficacy of exercise as a long-term antidepressant in elderly subjects: a randomized, controlled trial." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(8): M497-504.
- Smeraldi, E.D. Delmonte (2013). "Agomelatine in depression." *Expert Opin Drug Saf* 12(6): 873-880.

- Smith, M. L. (1988). "Recall of spatial location by the amnesic patient H.M." *Brain Cogn* 7(2): 178-183.
- Snyder, J. S., N. S. Hong, R. J. McDonald, J. M. Wojtowicz (2005). "A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory." *Neuroscience* 130(4): 843-852.
- Snyder, J. S., A. Soumier, M. Brewer, J. Pickel, H. A. Cameron (2011). "Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour." *Nature* 476(7361): 458-461.
- Song, C. B., E. Leonard (2005). "The olfactory bulbectomised rat as a model of depression." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29(4-5): 627-647.
- Song, H., C. F. Stevens, F. H. Gage (2002). "Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells." *Nature* 417(6884): 39-44.
- Sorrells, S. F., M. F. Paredes, A. Cebrian-Silla, K. Sandoval, D. Qi, K. W. Kelley, D. James, S. Mayer, J. Chang, K. I. Augustine, E. F. Chang, A. J. Gutierrez, A. R. Kriegstein, G. W. Mathern, M. C. Oldham, E. J. Huang, J. M. Garcia-Verdugo, Z. Yang, A. Alvarez-Buylla (2018). "Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults." *Nature* 555(7696): 377-381.
- Sotelo, C., B. Cholley, S. El Mestikawy, H. Gozlan, M. Hamon (1990). "Direct Immunohistochemical Evidence of the Existence of 5-HT_{1A} Autoreceptors on Serotonergic Neurons in the Midbrain Raphe Nuclei." *Eur J Neurosci* 2(12): 1144-1154.
- Soumier, A., M. Banasr, L. Kerkerian-Le Goff, A. Daszuta (2010). "Region- and phase-dependent effects of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor activation on adult neurogenesis." *Eur Neuropsychopharmacol* 20(5): 336-345.
- Spalding, K. L., O. Bergmann, K. Alkass, S. Bernard, M. Salehpour, H. B. Huttner, E. Bostrom, I. Westerlund, C. Vial, B. A. Buchholz, G. Possnert, D. C. Mash, H. Druid, J. Frisen (2013). "Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans." *Cell* 153(6): 1219-1227.
- Spohrer, B. (1996). "Berichte aus der Pharmazie - Die Beobachtung am Krankenbett ein Weg zu neuen Arzneimitteln." 38-53.
- Sprouse, J., L. Reynolds, X. Li, J. Braselton, A. Schmidt (2004). "8-OH-DPAT as a 5-HT₇ agonist: phase shifts of the circadian biological clock through increases in cAMP production." *Neuropharmacology* 46(1): 52-62.
- Sprouse, J., S. G. K. Aghajanian (1988). "Responses of hippocampal pyramidal cells to putative serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonists: a comparative study with dorsal raphe neurons." *Neuropharmacology* 27(7): 707-715.
- Sramek, J. J., M. F. Murphy, N. R. Cutler (2016). "Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression." *Dialogues Clin Neurosci* 18(4): 447-457.
- Stahl, S. (1994). "Is Serotonin Receptor down-Regulation Linked to the Mechanism of Action of Antidepressant Drugs." *Psychopharmacology Bulletin* 30(1): 39-43.
- Stockmeier, C. A., L. A. Shapiro, G. E. Dilley, T. N. Kolli, L. Friedman, G. Rajkowska (1998). "Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity." *J Neurosci* 18(18): 7394-7401.
- Stranahan, A. M., D. Khalil, E. Gould (2006). "Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis." *Nat Neurosci* 9(4): 526-533.
- Stroth, N., M. Niso, N. A. Colabufo, R. Perrone, P. Svenningsson, E. Lacivita, M. Leopoldo (2015). "Arylpiperazine agonists of the serotonin 5-HT_{1A} receptor preferentially activate cAMP signaling versus recruitment of beta-arrestin-2." *Bioorg Med Chem* 23(15): 4824-4830.
- Suga, H., K. Asakura, S. Kobayashi, M. Nojima, S. Sasaki, D. Three-generation Study of Women on G. Health Study (2018). "Association between habitual tryptophan intake and depressive symptoms in young and middle-aged women." *J Affect Disord* 231: 44-50.
- Sullivan, P. F., M. C. Neale, K. S. Kendler (2000). "Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis." *Am J Psychiatry* 157(10): 1552-1562.

- Sun, N. N., L. Z. ShaQ. Xu (2015). "Establishment of a chronic restraint stress model of depression with C57BL/6J mice." *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 37(1): 8-11.
- Szczepankiewicz, A., A. Leszczynska-Rodziewicz, J. Pawlak, A. Rajewska-Rager, M. Dmitrzak-Weglarz, M. Wilkosc, M. SkibinskaJ. Hauser (2011). "Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with major depression and predominance of depression in the course of bipolar disorder." *J Affect Disord* 134(1-3): 138-144.
- Talbot, J. N., E. M. Jutkiewicz, S. M. Graves, C. F. Clemans, M. R. Nicol, R. M. Mortensen, X. Y. Huang, R. R. NeubigJ. R. Traynor (2010). "RGS inhibition at G alpha(i2) selectively potentiates 5-HT1A-mediated antidepressant effects." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(24): 11086-11091.
- Tanapat, P., N. B. Hastings, A. J. ReevesE. Gould (1999). "Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat." *J Neurosci* 19(14): 5792-5801.
- Taupin, P. (2007). "BrdU immunohistochemistry for studying adult neurogenesis: paradigms, pitfalls, limitations, and validation." *Brain Res Rev* 53(1): 198-214.
- Thiele, S., T. S. Spehl, L. Frings, F. Braun, M. Ferch, A. H. Rezvani, L. L. Furlanetti, P. T. Meyer, V. A. CoenenM. D. Dobrossy (2016). "Long-term characterization of the Flinders Sensitive Line rodent model of human depression: Behavioral and PET evidence of a dysfunctional entorhinal cortex." *Behav Brain Res* 300: 11-24.
- Thom J, K. R., Born S et al. (2017). "12-Monats-Prävalenz der selbstberichteten ärztlich diagnostizierten Depression in Deutschland." *Journal of Health Monitoring* 2(3): 72-80.
- Thomsen, K. R. (2015). "Measuring anhedonia: impaired ability to pursue, experience, and learn about reward." *Front Psychol* 6: 1409.
- van Praag, H., B. R. Christie, T. J. SejnowskiF. H. Gage (1999a). "Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(23): 13427-13431.
- van Praag, H., G. KempermannF. H. Gage (1999b). "Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus." *Nat Neurosci* 2(3): 266-270.
- van Praag, H., A. F. Schinder, B. R. Christie, N. Toni, T. D. PalmerF. H. Gage (2002). "Functional neurogenesis in the adult hippocampus." *Nature* 415(6875): 1030-1034.
- Vega-Rivera, N. M., A. Fernandez-Guasti, G. Ramirez-RodriguezE. Estrada-Camarena (2014). "Forced swim and chronic variable stress reduced hippocampal cell survival in OVX female rats." *Behav Brain Res* 270: 248-255.
- Verma, R., Y. P. BalharaC. S. Gupta (2011). "Gender differences in stress response: Role of developmental and biological determinants." *Ind Psychiatry J* 20(1): 4-10.
- Videbech, P.B. Ravnkilde (2004). "Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies." *Am J Psychiatry* 161(11): 1957-1966.
- Vollmayr, B.P. Gass (2013). "Learned helplessness: unique features and translational value of a cognitive depression model." *Cell Tissue Res* 354(1): 171-178.
- Wagstaff, A. J., D. OrmrodC. M. Spencer (2001). "Tianeptine: a review of its use in depressive disorders." *CNS Drugs* 15(3): 231-259.
- Wahlsten, D., P. Metten, T. J. Phillips, S. L. Boehm, 2nd, S. Burkhart-Kasch, J. Dorow, S. Doerksen, C. Downing, J. Fogarty, K. Rodd-Henricks, R. Hen, C. S. McKinnon, C. M. Merrill, C. Nolte, M. Schalomon, J. P. Schlumbohm, J. R. Sibert, C. D. Wenger, B. C. DudekJ. C. Crabbe (2003). "Different data from different labs: lessons from studies of gene-environment interaction." *J Neurobiol* 54(1): 283-311.
- Wang, J. W., D. J. David, J. E. Monckton, F. BattagliaR. Hen (2008). "Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells." *J Neurosci* 28(6): 1374-1384.
- Wedzony, K., A. ChocykM. Mackowiak (2008). "A search for colocalization of serotonin 5-HT2A and 5-HT1A receptors in the rat medial prefrontal and entorhinal cortices--immunohistochemical studies." *J Physiol Pharmacol* 59(2): 229-238.
- West, A. P. (1990). "Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 14(6): 863-877.

- WHO (2008). "The global burden of disease: 2004 update."
- WHO (2017). "Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva WHO 2017; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO."
- Wieland, S.I. Lucki (1990). "Antidepressant-Like Activity of 5-HT_{1A} Agonists Measured with the Forced Swim Test." *Psychopharmacology* 101(4): 497-504.
- Willner, P. (1984). "The validity of animal models of depression." *Psychopharmacology (Berl)* 83(1): 1-16.
- Willner, P. (1997). "Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation." *Psychopharmacology (Berl)* 134(4): 319-329.
- Willner, P. (2005). "Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS." *Neuropsychobiology* 52(2): 90-110.
- Winocur, G., J. M. Wojtowicz, M. Sekeres, J. S. Snyder, S. Wang (2006). "Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function." *Hippocampus* 16(3): 296-304.
- Woelk, H., G. Burkard, J. Grunwald (1994). "Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients." *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7 Suppl 1: S34-38.
- Wong, M. L., M. A. Kling, P. J. Munson, S. Listwak, J. Licinio, P. Prolo, B. Karp, I. E. McCutcheon, T. D. Geraciotti, Jr., M. D. DeBellis, K. C. Rice, D. S. Goldstein, J. D. Veldhuis, G. P. Chrousos, E. H. Oldfield, S. M. McCann, P. W. Gold (2000). "Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone." *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(1): 325-330.
- Wu, J., G. L. Kramer, M. Kram, M. Steciuk, I. L. Crawford, F. Petty (1999). "Serotonin and learned helplessness: a regional study of 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} receptors and the serotonin transport site in rat brain." *J Psychiatr Res* 33(1): 17-22.
- Wu, J. C. W. E. Bunney (1990). "The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis." *Am J Psychiatry* 147(1): 14-21.
- Wu, Z. Y. Fang (2014). "Comorbidity of depressive and anxiety disorders: challenges in diagnosis and assessment." *Shanghai Arch Psychiatry* 26(4): 227-231.
- Yang, Y., Y. Cui, K. Sang, Y. Dong, Z. Ni, S. Ma, H. Hu (2018). "Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression." *Nature* 554(7692): 317-322.
- Yau, J. L., T. Olsson, J. Noble, J. R. Seckl (1999). "Serotonin receptor subtype gene expression in the hippocampus of aged rats following chronic amitriptyline treatment." *Brain Res Mol Brain Res* 70(2): 282-287.
- Yohn, C. N., M. M. Gergues, B. A. Samuels (2017). "The role of 5-HT receptors in depression." *Mol Brain* 10(1): 28.
- Youdim, M. B., D. Edmondson, K. F. Tipton (2006). "The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors." *Nat Rev Neurosci* 7(4): 295-309.
- Yu, T., M. Guo, J. Garza, S. Rendon, X. L. Sun, W. Zhang, X. Y. Lu (2011). "Cognitive and neural correlates of depression-like behaviour in socially defeated mice: an animal model of depression with cognitive dysfunction." *Int J Neuropsychopharmacol* 14(3): 303-317.
- Zarate, C. A., Jr., J. B. Singh, P. J. Carlson, N. E. Brutsche, R. Ameli, D. A. Luckenbaugh, D. S. Charney, H. K. Manji (2006). "A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression." *Arch Gen Psychiatry* 63(8): 856-864.
- Zhe, D., H. Fang, S. Yuxiu (2008). "Expressions of hippocampal mineralocorticoid receptor (MR) and glucocorticoid receptor (GR) in the single-prolonged stress-rats." *Acta Histochem Cytochem* 41(4): 89-95.
- Zigova, T., V. Pencea, S. J. Wiegand, M. B. Luskin (1998). "Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb." *Mol Cell Neurosci* 11(4): 234-245.

9 ANHANG

Chemikalien, Antikörper, Seren

Bezeichnung	Hersteller
Ammonium-Nickelsulfat Hexahydrat	Sigma Aldrich, München
Borsäure	Carl Roth, Karlsruhe
Bovines Serumalbumin (BSA)	Sigma Aldrich, München
BrdU (5-Brom-2'-Deoxyuridin, Broxuridin)	Abcam, Cambridge
DAB (3,3'-Diaminobenzidin-Tetrahydrochlorid)	Sigma Aldrich, München
Esel IgG anti-Ratte IgG (Sekundärantikörper)	Dianova, Deutschland
Eselserum	Biozol, Eching
Gelatine	Carl Roth, Karlsruhe
Glycerin 86 %	Carl Roth, Karlsruhe
Glucose, wasserfrei	Merck, Darmstadt
MgCl(H ₂ O) ₆	Carl Roth, Karlsruhe
Narkodorm® (Pentobarbital 182,3 mg/ml)	CP-Pharma, Burgdorf
NaCl	Merck, Darmstadt
NaH ₂ PO ₄	Carl Roth, Karlsruhe
Na ₂ HPO ₄	Carl Roth, Karlsruhe
NaOH 10M	Sigma Aldrich, München
Paraformaldehyd	Carl Roth, Karlsruhe
Ratte anti-BrdU (Primärantikörper)	BioRad Laboratories, USA
Roti-Histokitt® (Eindeckmedium)	Carl Roth, Karlsruhe
Salzsäure 32 %	Merck, Darmstadt
Sucrose 99,5 %	Sigma Aldrich, München
Xylolersatzmedium (XEM)	Carl Roth, Karlsruhe
Tissue-tec® (Einbettmedium)	Sakura Finetek, Torrance
TRIS	Carl Roth, Karlsruhe
Triton X-100	Merck, Darmstadt
Trizma-Base	Sigma Aldrich, München
Vectastain ABC-Kit®	Vector Laboratories, Burlingame
Wasserstoffperoxid 30 % (H ₂ O ₂)	Carl Roth, Karlsruhe

Anhang

Lösungen

Bezeichnung

Boratpuffer 0,1 M

Herstellung

0,67g Borsäure

100 ml Aqua dest.

mit NaOH auf pH 8,5 einstellen

BrdU-Lösung (10mg BrdU/ml)

30 mg BrdU

3 ml 0,9 % NaCl

30 Minuten rühren bei 37 °C, Lösung filtrieren

DAB 1 %

10 Tabletten DAB (10 mg/Tablette)

12 µl H₂O₂

10 ml TBS

Lagerung bei -20 °C

DAB-Nickel-Lösung

312,5 µl DAB 1 %

0,27 g Ammonium-Nickelsulfat Hexahydrat

10 ml TBS, Lösung filtrieren

2,5 µl H₂O₂ zugeben

Gelatine-Lösung

3,5 g Gelatine

0,35 g Chrom-Kaliumsulfat

ad 500 ml Aqua dest.

auf 60 °C erhitzen, Lösung filtrieren

bei 4 - 8 °C lagern

Glucose-Lösung 30 %

30 g Glucose

ad 100 ml 0,1 M PBS

H₂O₂ 0,6 %

2 ml H₂O₂ 30 %

100 ml TBS

Kryoprotektionsmedium

42,8 g Sucrose

0,7 g MgCl(H₂O)₆

2,25 g NaCl

250 ml 0,1 M PO₄

Anhang

	ad 500 ml mit Glycerin 86 % bei 4 - 8 °C lagern
Paraformaldehyd 4 % (PFA)	40 g Paraformaldehyd 500 ml Aqua dest. auf 60 °C erhitzen einige Tropfen NaOH, Lösung filtrieren 500 ml 0,2 M PO ₄ zufügen
Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS)	9 g NaCl 100 ml 0,1 M PO ₄ ad 1 L Aqua dest.
Phosphatpuffer (PO ₄) 0,1 M	22,8 g Na ₂ HPO ₄ 4,99 g NaH ₂ PO ₄ ad 2 L Aqua dest. mit NaOH auf pH 7,4 einstellen
Salzsäure 2 N	22,81 ml Salzsäure 32 % 77,22 ml Aqua dest.
TRIS-gepufferte Salzlösung (TBS)	9 g NaCl 13,22 g TRIS 1,94 g Trizma-Base ad 1 L Aqua dest. mit Salzsäure auf pH 7,6 einstellen
TBS+	3 ml Eselserum 1 ml 10 % Triton X-100 96 ml TBS
Triton X-100 10 %	20 ml TritonX-100 180 ml Aqua dest.

Geräte

Bezeichnung	Hersteller
High-definition color camera head DS-Fi1c®	Nikon, Düsseldorf
Inkubationsschüttler Typ VX 2®	Janke + Kunkel, Staufen
Inkubator 1000 mit Schüttler Duomax 1030®	Heidolph, Schwabach
Lichtmikroskop Axioskop HBO 50/AC®	Carl Zeiss, Oberkochen
Magnetrührer RET basic®	IKA Labortechnik, Staufen
Microtiterplatten CytoOne 24-well-Plate	Starlab, Hamburg
Microtiterplatten CytoOne 48-well-Plate	Starlab, Hamburg
Objekträger	Carl Roth, Karlsruhe
PC-use control unit DS-U3®	Nikon, Düsseldorf
Schlauchpumpe mit variabler Drehzahl	Fisher Scientific, Schwerte
Schlittenmikrotom Microm HM 400 R®	Microm, Walldorf

Tabelle 10: Anzahl BrdU+ Zellen (MW ± SE) nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation bzw. Vehikel-Gabe von WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀) zum Zeitpunkt der Zellproliferation. Die Anzahl der Tiere beträgt n = 12/Gruppe (6♂ / 6♀).

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Vehikel	838,67 ± 56,05	812,67 ± 80,81	915,33 ± 35,77	1106,00 ± 74,65
	825,67 ± 47,05		1010,67 ± 48,82	
8-OH-DPAT	912,67 ± 107,26	892,67 ± 56,03	832,00 ± 72,77	948,00 ± 70,00
	902,67 ± 57,77		890,00 ± 51,22	

Tabelle 11: Anzahl BrdU+ Zellen (MW ± SE) nach chronischer 5-HT_{1A}R-Stimulation bzw. Vehikel-Gabe von WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀) zum Zeitpunkt des Zellsurvivals. Die Anzahl der Tiere beträgt n = 12/Gruppe (6♂ / 6♀).

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Vehikel	404,00 ± 50,50	366,00 ± 19,97	426,67 ± 49,45	348,67 ± 34,74
	385,00 ± 26,52		387,67 ± 31,12	
8-OH-DPAT	419,33 ± 29,53	402,00 ± 28,22	365,33 ± 41,27	276,00 ± 34,53
	410,67 ± 19,65		320,67 ± 28,97	

Anhang

Tabelle 12: Zurückgelegte Distanz (MW ± SE) im Kilometern nach freiwilligem Laufradtraining von WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt n = 12/Gruppe (6♂ / 6♀).

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Proliferation	42,92 ± 13,51	103,03 ± 34,27	34,82 ± 5,24	36,38 ± 11,09
	72,97 ± 19,76		35,60 ± 5,85	
Survival	27,72 ± 11,57	103,35 ± 15,06	15,82 ± 6,71	37,76 ± 9,86
	65,54 ± 14,56		27,79 ± 6,83	

Tabelle 13: Anzahl BrdU+ Zellen (MW ± SE) nach freiwilligem Laufradtraining (FLT) bzw. ohne Laufradzugang von WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀) zum Zeitpunkt der Zellproliferation. Die Anzahl der Tiere beträgt n = 12/Gruppe (6♂ / 6♀).

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	878,67 ± 71,40	905,33 ± 42,74	1208,67 ± 124,00	1111,33 ± 152,87
	892,00 ± 39,88		1160 ± 94,98	
FLT	1700,00 ± 353,64	1703,33 ± 340,12	2012,67 ± 253,63	2025,33 ± 299,64
	1701,67 ± 233,91		2019,00 ± 187,16	

Tabelle 14: Anzahl BrdU+ Zellen (MW ± SE) nach freiwilligem Laufradtraining (FLT) bzw. ohne Laufradzugang von WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀) zum Zeitpunkt des Zellsurvivals. Die Anzahl der Tiere beträgt n = 12/Gruppe (6♂ / 6♀). In der ♂ OE-Gruppe mit Laufradzugang ist n = 5.

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Proliferation	423,33 ± 31,45	516,67 ± 69,50	488,00 ± 38,24	480,67 ± 23,97
	470,00 ± 39,00		484,33 ± 21,54	
Survival	730,67 ± 194,46	1116,00 ± 113,95	660,80 ± 73,36	754,67 ± 55,42
	923,33 ± 122,14		712,00 ± 45,11	

Anhang

Tabelle 15: Immobilitätszeiten (MW ± SE) in Sekunden im Forced swim-Test von unbehandelten / Vehikel-behandelten / 8-OH-DPAT-behandelten WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt n = 20/Gruppe (10♂ / 10♀). In der ♂ 8-OH-DPAT-behandelten OE-Gruppe ist n = 9.

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	143,09 ± 31,51	134,06 ± 26,92	147,40 ± 25,84	163,18 ± 19,23
	138,58 ± 20,20		155,29 ± 15,78	
Vehikel	124,29 ± 22,64	124,59 ± 22,04	127,75 ± 22,11	151,28 ± 17,35
	124,44 ± 15,38		139,52 ± 13,94	
8-OH-DPAT	134,15 ± 25,32	124,90 ± 26,52	117,79 ± 13,97	169,41 ± 20,76
	129,53 ± 17,88		144,96 ± 13,83	

Tabelle 16: Schwimmzeiten (MW ± SE) in Sekunden im Forced swim-Test von unbehandelten / Vehikel-behandelten / 8-OH-DPAT-behandelten WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt n = 20/Gruppe (10♂ / 10♀). In der ♂ 8-OH-DPAT-behandelten OE-Gruppe ist n = 9.

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	137,36 ± 26,43	152,57 ± 22,04	152,85 ± 21,41	149,23 ± 14,37
	144,97 ± 16,84		151,04 ± 12,56	
Vehikel	132,94 ± 26,09	161,00 ± 20,10	179,00 ± 22,27	154,38 ± 18,07
	146,97 ± 16,35		166,69 ± 14,24	
8-OH-DPAT	150,22 ± 27,12	147,38 ± 25,51	175,96 ± 13,27	146,93 ± 19,82
	148,80 ± 18,12		160,68 ± 12,33	

Anhang

Tabelle 17: *Strugglezeiten (MW ± SE) in Sekunden im Forced swim-Test von unbehandelten / Vehikel-behandelten / 8-OH-DPAT-behandelten WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt n = 20/Gruppe (10♂ / 10♀). In der ♂ 8-OH-DPAT-behandelten OE-Gruppe ist n = 9.*

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	79,55 ± 9,75	73,37 ± 10,31	59,75 ± 6,63	47,59 ± 8,39
	76,46 ± 6,95		53,67 ± 5,39	
Vehikel	102,77 ± 7,19	74,41 ± 13,62	53,25 ± 6,51	54,34 ± 8,14
	88,59 ± 8,17		53,80 ± 5,07	
8-OH-DPAT	75,63 ± 7,56	87,72 ± 10,73	66,26 ± 10,09	43,66 ± 4,92
	81,68 ± 6,54		54,36 ± 5,91	

Tabelle 18: *Sucrose-Lösung-Konsum (MW ± SE) an Tag 2 in Prozent im Sucrose Präferenz-Test von unbehandelten / Vehikel-behandelten / 8-OH-DPAT-behandelten WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt n = 20/Gruppe (10♂ / 10♀).*

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	66,56 ± 3,56	66,24 ± 2,37	63,08 ± 3,52	57,57 ± 2,58
	66,40 ± 2,08		60,18 ± 2,19	
Vehikel	65,34 ± 1,69	60,68 ± 2,73	57,88 ± 3,70	57,21 ± 4,29
	63,01 ± 1,65		57,55 ± 2,76	
8-OH-DPAT	64,49 ± 3,77	63,89 ± 3,34	55,05 ± 3,49	57,40 ± 2,50
	64,19 ± 2,45		56,23 ± 2,11	

Tabelle 19: *Sucrose-Lösung-Konsum (MW ± SE) an Tag 3 in Prozent im Sucrose Präferenz-Test von unbehandelten / Vehikel-behandelten / 8-OH-DPAT-behandelten WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt n = 20/Gruppe (10♂ / 10♀).*

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	64,38 ± 4,90	65,99 ± 3,42	63,76 ± 4,31	56,54 ± 3,46
	65,18 ± 2,91		60,15 ± 2,82	
Vehikel	68,30 ± 2,90	62,63 ± 3,38	51,01 ± 7,08	63,69 ± 4,19
	65,46 ± 2,26		57,35 ± 4,26	
8-OH-DPAT	59,84 ± 5,33	66,93 ± 3,87	56,16 ± 3,56	52,37 ± 2,24
	63,57 ± 3,26		54,26 ± 2,09	

Anhang

Table 20: Sucrose-Lösung-Konsum (MW ± SE) an Tag 4 in Prozent im Sucrose Präferenz-Test von unbehandelten / Vehikel-behandelten / 8-OH-DPAT-behandelten WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt n = 20/Gruppe (10♂ / 10♀).

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	72,87 ± 4,44	78,47 ± 2,26	67,84 ± 5,73	61,04 ± 4,81
	75,67 ± 2,51		64,44 ± 3,73	
Vehikel	72,55 ± 6,29	67,58 ± 4,56	69,71 ± 4,63	69,73 ± 3,85
	70,07 ± 3,80		69,72 ± 2,93	
8-OH-DPAT	73,68 ± 3,18	75,74 ± 2,38	63,72 ± 5,56	69,99 ± 4,72
	74,71 ± 1,95		66,85 ± 3,62	

Table 21: Sucrose-Lösung-Konsum (MW ± SE) an Tag 5 in Prozent im Sucrose Präferenz-Test von unbehandelten / Vehikel-behandelten / 8-OH-DPAT-behandelten WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt n = 20/Gruppe (10♂ / 10♀).

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	66,85 ± 7,42	71,36 ± 4,96	69,89 ± 5,11	67,55 ± 3,94
	69,10 ± 4,38		68,72 ± 3,15	
Vehikel	73,16 ± 4,22	61,92 ± 5,40	64,24 ± 6,17	69,62 ± 3,68
	67,54 ± 3,57		66,93 ± 3,55	
8-OH-DPAT	72,52 ± 4,11	76,65 ± 4,33	63,19 ± 3,39	60,13 ± 6,34
	74,58 ± 2,95		61,66 ± 3,51	

Table 22: Sucrose-Lösung-Konsum (MW ± SE) an Tag 6 in Prozent im Sucrose Präferenz-Test von unbehandelten / Vehikel-behandelten / 8-OH-DPAT-behandelten WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt n = 20/Gruppe (10♂ / 10♀).

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	74,33 ± 5,47	78,95 ± 3,46	68,17 ± 6,08	67,37 ± 5,19
	76,64 ± 3,19		67,77 ± 3,89	
Vehikel	77,58 ± 1,84	63,43 ± 6,88	62,64 ± 7,02	78,85 ± 3,32
	70,51 ± 3,83		70,74 ± 4,21	
8-OH-DPAT	79,01 ± 2,63	80,42 ± 1,18	64,93 ± 5,42	63,47 ± 6,60
	79,71 ± 1,41		64,20 ± 4,16	

Anhang

Tabelle 23: Discrimination Index ($MW \pm SE$) im Novel object recognition-Test von unbehandelten / Vehikel-behandelten / 8-OH-DPAT-behandelten WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt $n = 20/Gruppe$ (10♂ / 10♀).

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	$0,00 \pm 0,15$	$0,29 \pm 0,08$	$-0,01 \pm 0,15$	$0,29 \pm 0,12$
	$0,14 \pm 0,09$		$0,14 \pm 0,10$	
Vehikel	$0,04 \pm 0,10$	$0,09 \pm 0,12$	$0,06 \pm 0,15$	$0,17 \pm 0,15$
	$0,07 \pm 0,07$		$0,12 \pm 0,10$	
8-OH-DPAT	$0,27 \pm 0,10$	$-0,17 \pm 0,05$	$0,07 \pm 0,17$	$0,05 \pm 0,18$
	$0,05 \pm 0,08$		$0,06 \pm 0,12$	

Tabelle 24: Discrimination Index ($MW \pm SE$) im Novel object location-Test von unbehandelten / Vehikel-behandelten / 8-OH-DPAT-behandelten WT- und OE-Tieren beider Geschlechter (♂ / ♀). Die Anzahl der Tiere beträgt $n = 20/Gruppe$ (10♂ / 10♀).

	WT		OE	
	♂	♀	♂	♀
Kontrolle	$0,17 \pm 0,09$	$0,12 \pm 0,10$	$-0,06 \pm 0,13$	$-0,08 \pm 0,11$
	$0,14 \pm 0,07$		$-0,07 \pm 0,08$	
Vehikel	$-0,02 \pm 0,09$	$0,07 \pm 0,12$	$0,04 \pm 0,13$	$-0,09 \pm 0,15$
	$0,02 \pm 0,07$		$-0,02 \pm 0,10$	
8-OH-DPAT	$-0,04 \pm 0,15$	$0,29 \pm 0,10$	$-0,26 \pm 0,20$	$-0,08 \pm 0,20$
	$0,13 \pm 0,09$		$-0,17 \pm 0,14$	

PUBLIKATIONEN

Teilveröffentlichungen der Dissertation erfolgten in den hier aufgeführten Posterpräsentationen und Vorträgen:

Poster:

- "Immunohistochemical analysis of adult neurogenesis in chronic 5-HT_{1A} receptor-stimulated mice."
E.-M. Löken, B. Noto, H. Fink, S. E. Sander
German Pharm-Tox Summit (82. DGPT-Jahrestagung), 29.02. - 03.03.2016, Berlin,
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2016) 389(Suppl 1): S. 63
<https://doi.org/10.1007/s00210-016-1213-y>

- "Effects of voluntary wheel running and chronic administration of 8-OH-DPAT on adult neurogenesis in mice with an overexpression of the postsynaptic serotonin_{1A} receptor"
E.-M. Löken, S. E. Sander, B. Noto, H. Fink
47th European Brain & Behaviour Society Meeting, 08. - 11.09.2017, Bilbao – Spanien,
Abstracts Book S. 117

Vorträge:

- "Effect of chronic 5-HT_{1A} receptor stimulation and voluntary wheel running on adult neurogenesis in mice with an overexpression of the postsynaptic serotonin_{1A} receptor"
E.-M. Löken, B. Noto, H. Fink, S. E. Sander
26. VETPHARM-Symposium, 06. - 07.10.2016, München

- "Influence of chronic 8-OH-DPAT administration and voluntary wheel running on adult neurogenesis in mice with an overexpression of the postsynaptic serotonin_{1A} receptor"
E.-M. Löken, H. Fink, S. E. Sander, B. Noto
2nd German Pharm-Tox Summit (83. DGPT-Jahrestagung), 06. – 09.03.2017,
Heidelberg, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2017) 390(Suppl1): S. 9
<https://doi.org/10.1007/s00210-017-1354-7>

Danksagung

DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen, die mich während der Zeit der Promotion begleitet und ertragen haben, herzlich bedanken. Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei...

...Prof. Dr. Heidrun Fink für die Möglichkeit zur Bearbeitung dieses interessanten Dissertationsthemas, für ihre hervorragende Unterstützung, auch in schwierigen Zeiten, für die sehr gute Betreuung, fachliche Kompetenz und ihr Vertrauen während der gesamten Zeit.

...Frau Dr. Svenja Sander für die tolle Begleitung durch wissenschaftliche und private Hochs und Tiefs, sowie für ihre Geduld und Bereitschaft stets meine Fragen zu beantworten und Texte Korrektur zu lesen.

...allen Kolleginnen und Kollegen am Institut für Pharmakologie und Toxikologie für die gute Zusammenarbeit und vor allem bei Alexandra Wistel, Sabine Jacobs und Carmen Bohnwagner. Frau Gundula Jäger, der guten Seele des Instituts, danke ich für ihre stets aufheiternde Art. Bettina Noto danke ich für die Begleitung in meiner Anfangszeit und auch meine Kollegin und Mitdotorandin Katharina Hohlbaum stand mir immer mit Rat und Tat und aufmunternden Worten zur Seite.

...allen Tierpflegerinnen und Tierpflegern des Instituts und besonders bei Corinna Koch und Sindy Schulz für die sorgsame Betreuung der Mäuse.

...der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Johanna Plendl vom Institut für Veterinär-Anatomie der Freien Universität Berlin für die Bereitstellung des Lichtmikroskops. Insbesondere Dr. Carsten Hopperdietzel stand mir bei Fragen bezüglich des Mikroskops stets kompetent zur Seite.

...Frau Dr. Friederike Klempin und Dr. Natalia Alenina vom MDC Berlin-Buch für die freundliche Leihgabe der Laufräder.

...der Berliner Graduiertenförderung nach dem Nachwuchsförderungsgesetz (NaFöG) für die Gewährung eines Promotionsstipendiums, welches die Erstellung der Dissertation in dieser Form erst ermöglichte.

...meiner großartigen Familie und all meinen Freunden, dass ihr mich mit äußerst viel Geduld und Liebe begleitet und somit einen wesentlichen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet habt. Danke Roland, dass du meine Launen ausgehalten und immer für die nötige Ablenkung gesorgt hast. Danke an meinen Papa, der mich mit seiner Neugier auf das Leben angesteckt hat, die ich gemeinsam mit ihm immer in mir tragen werde. Und Danke meiner Mama und meiner Schwester Christiane mit Familie, dass ihr sowohl in schweren als auch in schwerelosen Zeiten immer für mich da seid und mich mit allerlei schönen Dingen bei Laune haltet.

Selbstständigkeitserklärung

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen Anspruch genommen habe.

Berlin, den 19.03.2020

Eva-Maria Löken



9 783967 2905 16

mbvberlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-051-6