

## **1 Einleitung**

Angstassoziierte Erkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Da jedoch nicht jeder betroffene Mensch einer Therapie bedarf, ist die Häufigkeit mit der sie auftreten, nicht genau bekannt. Allerdings leiden ungefähr 2-4 % der Bevölkerung an so starken Angstzuständen, daß diese die Routineabläufe ihres Lebens beeinflussen (Schweitzer und Adams, 1979). Die Therapie der verschiedenen Angstzustände gestaltet sich sehr schwierig. Neben psychotherapeutischen Ansätzen ist nur eine medikamentöse Therapie möglich, da die Entstehung der Angst und die neurobiologischen Mechanismen, die der Angst zugrunde liegen, nicht eindeutig geklärt sind. Insgesamt haben Medikamente, die pathologische Angstzustände lindern (Anxiolytika), einen Anteil von 40 % der weltweit eingenommenen Psychopharmaka. Trotzdem ist die medikamentöse Therapie bis heute unzureichend. Die Aufklärung von Wirkungsmechanismen von Pharmaka, die in Angstprozesse eingreifen bzw. anxiolytische Wirkung zeigen, soll zu der Verbesserung der Therapie beitragen. In der Tiermedizin wurde mit Clomicalm<sup>®</sup> (Clomipraminhydrochlorid, Novartis Tiergesundheit GmbH) erst kürzlich das erste Medikament zugelassen um angstassoziierte Verhaltensweisen zu therapieren. Dieses Medikament soll die Trennungsangst von Hunden mindern, wenn die menschliche Bezugsperson als sogenanntes Alpha-Tier, den Hund sich selbst überläßt.

Es gibt eine Reihe von klinisch gebräuchlichen Medikamenten, die an unterschiedlichen neuronalen Übertragungssystemen angreifen und einen Einfluß auf angstassoziierte Verhaltensweisen bei Mensch und Tier haben. Die im Anfang der sechziger Jahre in die klinische Praxis eingeführten Benzodiazepine (BDZ) (z.B. Medazepam, Diazepam, Clordiazepoxid) sind trotz ihrer Nebenwirkungen und Nachteile die am häufigsten verschriebenen Pharmaka bei Angstzuständen. Neue Therapieansätze haben sich in den letzten Jahren mit der Entwicklung von Pharmaka ergeben, die am serotonergen (5-HT) Transmittersystem angreifen. So werden zum Beispiel die partiellen 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptor-Agonisten, Ipsapiron und Buspiron beim Menschen zur Behandlung pathologischer Angstzustände eingesetzt. Ein anderer neuer Ansatz in der Angstforschung ist das cholecystokininerge Transmittersystem. Das ursprünglich nur als gastrointestinales Hormon angesehene Peptid Cholecystinin (CCK) wurde Mitte der 70er Jahre auch im zentralen Nervensystem (ZNS) nachgewiesen. Hier erfüllt es die Aufgabe eines Neurotransmitters (Bradwejn et al., 1992). Bis heute sind zwei Rezeptorsubtypen bekannt, der CCK<sub>A</sub>- und der CCK<sub>B</sub>-Rezeptor, die beide sowohl zentral als auch in der Peripherie, inklusive des Nervus vagus, vorkommen.

CCK ist an der Ausprägung von vielen Verhaltenseffekten, wie z.B. am Freßverhalten, Lernen und Gedächtnis, beteiligt aber auch an angstassoziierten Verhaltensweisen, deren Vermittlung über die einzelnen Rezeptorsubtypen erfolgt. Angst- und panikassoziierte Verhaltensweisen werden vor allem über den CCK<sub>B</sub>-Rezeptor vermittelt, was in Untersuchungen am Menschen und am Tier gezeigt wurde. Selektive Antagonisten des CCK<sub>B</sub>-Rezeptors stellen potentielle Anxiolytika dar und bieten einen neuen Therapieansatz. Offen ist bisher die Frage, ob die Modulation von Angst über periphere- oder zentrale Rezeptoren erfolgt (Bradwejn et al., 1991; Crawley und Corwin, 1994).

Tierexperimentell ist die Untersuchung der Angst in verschiedenen Modellen möglich. Da das Phänomen der Angst jedoch ein sehr komplexes Geschehen darstellt und die tierexperimentellen Tests (Angstmodelle) verschiedene Aspekte der Angst in den Verhaltensweisen naiver Tiere widerspiegeln, besteht ein Bedarf an der näheren Aufklärung der in die Tests einfließenden Faktoren, damit eine eindeutigere Interpretation von angstassoziierten Verhaltensweisen möglich wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde in zwei allgemein anerkannten Angstmodellen (Konflikt-Test und Elevated-plus-maze-Test) bei Ratten, unter Berücksichtigung der Zuchtlinie, der Einfluß von Substanzen geprüft, die am cholecystokinineren Übertragungssystem angreifen. Es sollte untersucht werden, ob der selektive CCK<sub>B</sub>-Rezeptor-Antagonist L365.260 anxiolytisch wirksam ist, und ob seine anxiolytische Wirkung über periphere oder zentrale Rezeptoren vermittelt wird. Hierzu wurden periphere und zentrale Applikationen, sowie Untersuchungen mit vagotomierten Tieren durchgeführt. Darüber hinaus sollte eine Methode entwickelt werden, die es erlaubt, eine in vivo Kontrolle des Operationserfolges bei vagotomierten Tieren bereits vor dem Verhaltenstest durchführen zu können. Hierdurch sollte eine, gegenüber den üblichen post mortem Untersuchungen an den Versuchstieren, schnellere und verlässlichere Versuchsauswertung ermöglicht werden.