

4 Ergebnisse

Alle Substanzen wurden mit Hilfe von Cremophor EL in isotoner Kochsalzlösung suspendiert. Es wurden mehrfach Kontrolluntersuchungen, sowohl mit Cremophor EL als auch mit anderen Lösungsvermittlern, durchgeführt. Eine Eigenwirkung des Lösungsvermittlers Cremophor EL konnte in diesen Untersuchungen mit verschiedenen Tiermodellen nicht nachgewiesen werden (persönliche Information Prof. Heidrun Fink).

4.1 Konflikt-Test

4.1.1 Einfluß unterschiedlicher Applikationen bei BgVV-Wistar-Ratten

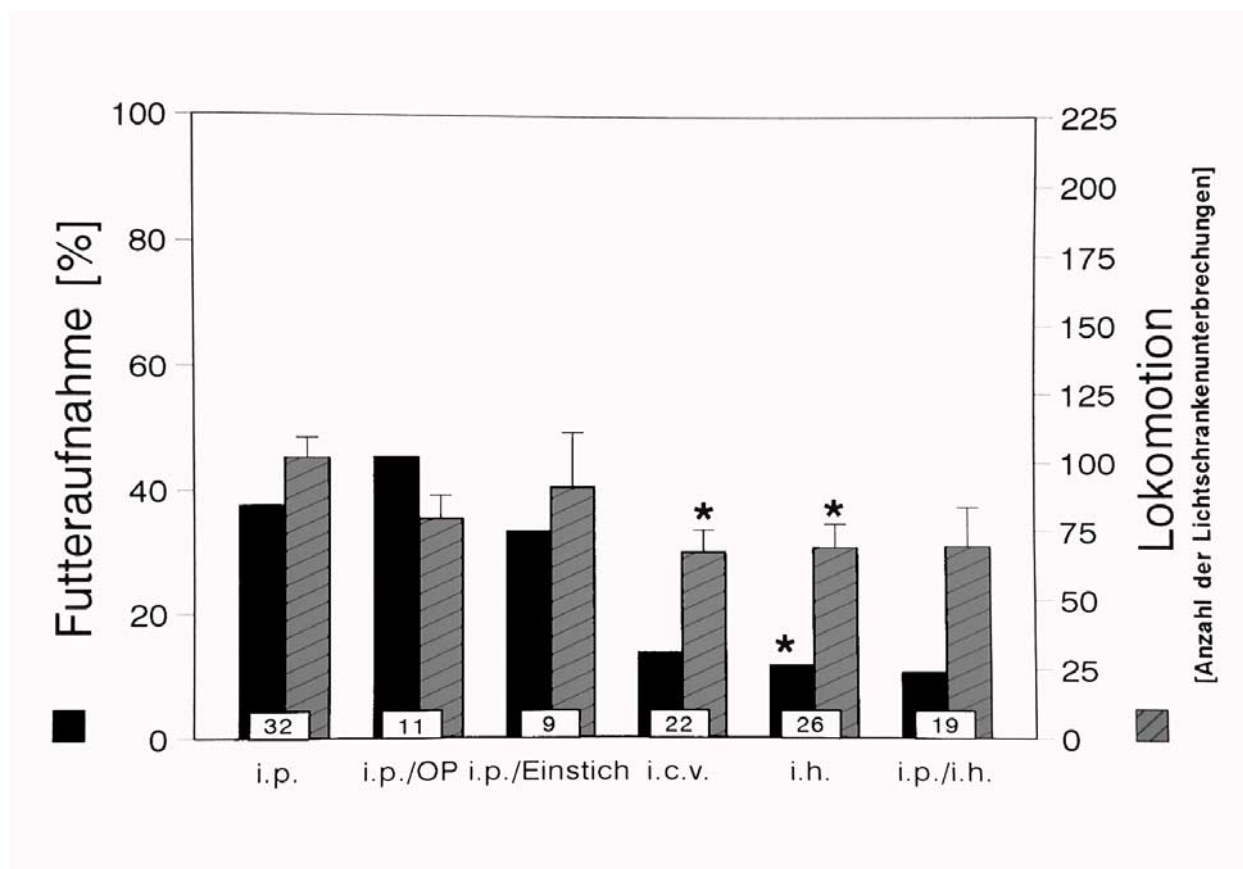


Abb. 4-1 Vergleich der Basalwerte von BgVV-Wistar-Ratten nach unterschiedlichen Manipulationen im Konflikt-Test. Die gefüllten Balken (y1-Achse) zeigen die Anzahl der Tiere in Prozent, die während der Versuchszeit Futter aufnehmen, die gestreiften Balken (y2-Achse) zeigen die lokomotorische Aktivität der Tiere als Mittelwert + SEM der Anzahl der Lichtschrankenunterbrechungen während der Versuchsdauer von 10 Minuten. Die Werte der ersten 5 Minuten sind in den Tabellen des Anhang C dargestellt. Die Anzahl der Tiere einer Versuchsgruppe (n) ist in den zugehörigen Balkenpaaren angegeben. Die Tiere erhalten das Vehikel intraperitoneal (i.p.), intraperitoneal nach vorausgegangener Operation mit Aufschrauben der Injektionsschablone (i.p./OP), mit zusätzlichem Einstich der Kanüle in den Hippokampus (i.p./Einstich) sowie intracerebroventrikulärer (i.c.v.), intrahippokampaler (i.h.) und kombinierter intraperitonealer und intrahippokampaler (i.p./i.h.) Applikation. Der Anteil der Tiere, die Futter aufnehmen und die lokomotorische Aktivität der einzelnen Applikations- bzw. Manipulationsgruppen werden mit der Gruppe verglichen, die das Vehikel intraperitoneal (i.p.) erhält. Unterschiede werden mit * für $p < 0,05$ gekennzeichnet. Exakte p-Werte siehe Text.

Dargestellt ist der Einfluß der verschiedenen Applikationsarten und der damit verbundenen Manipulationen der Tiere vor dem Versuch auf die Ausgangslagen von BgVV-Tieren im Konflikt-Test (Abb. 4-1). Nach i.p.-Applikation des Vehikels gingen 38 % der Tiere an das Futter. Erfolgte zwei Tage vor dem Versuch eine Operation mit Aufschrauben der Schablone ohne weitere Manipulation am Versuchstag (i.p./OP), so lag der Anteil der an das Futter gehenden Tiere bei 45 % ($p=0,73$). Auch bei Einstich der Kanüle in den Hippokampus am Versuchstag (i.p./Einstich) war der Prozentsatz der Tiere mit 33 nicht verändert. Die Lokomotion war bei diesen Gruppen ebenfalls nicht verändert.

Wurde jedoch Vehikel zentral appliziert, so sank der Anteil der futteraufnehmenden Tiere (i.c.v. 14 %, $p=0,07$; i.h. 12 %, $p=0,04$; i.p./i.h. 11 %, $p=0,05$). Die lokomotorische Aktivität der Tiere war nach zentraler Applikation von Vehikel ebenfalls erniedrigt.

4.1.2 Vergleich von BgVV- und Winkelmann-Wistar-Ratten

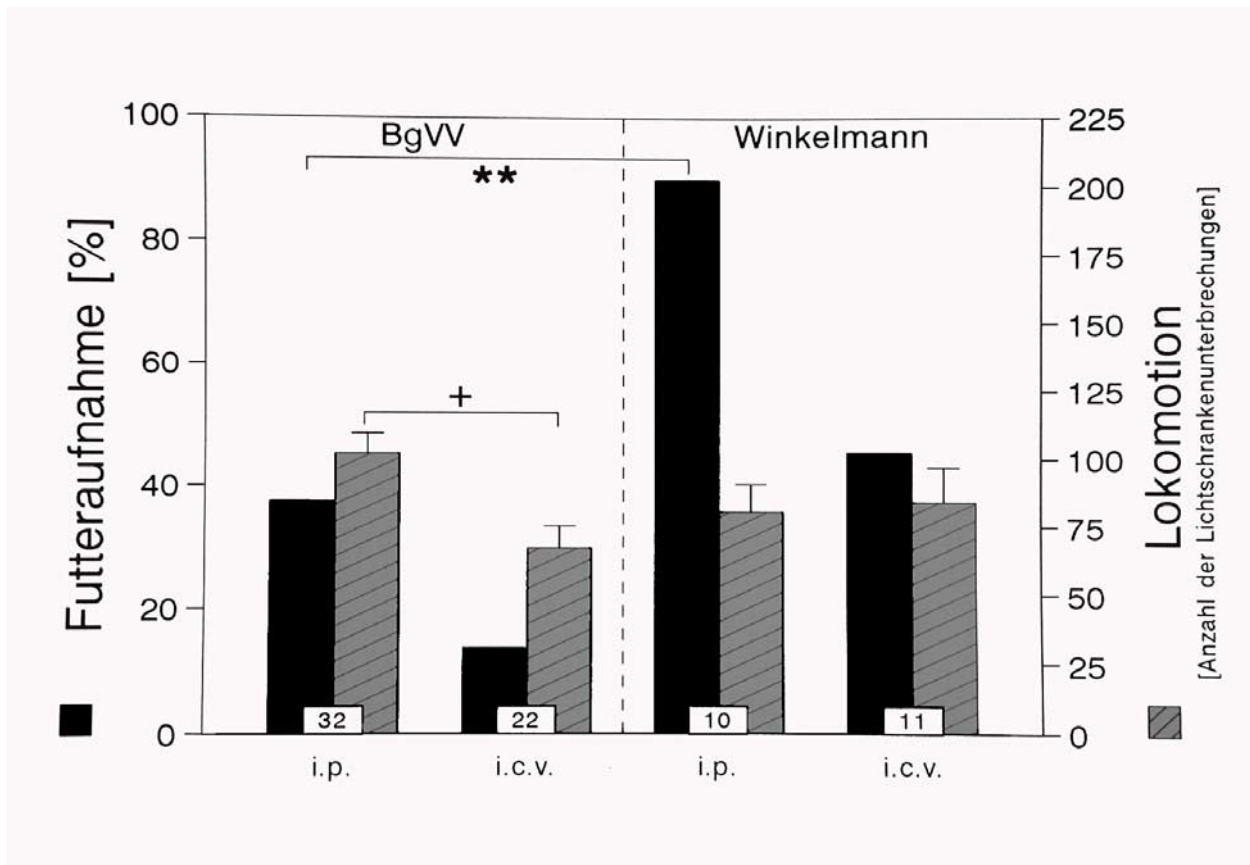


Abb. 4-2 Vergleich von Wistar-Ratten zweier verschiedener Züchter (BgVV und Winkelmann) im Konflikt-Test nach systemischer (i.p.) und zentraler Applikation (i.c.v.) von Vehikel. Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Dargestellt ist die unterschiedliche Ausgangslage von Wistar-Ratten zweier verschiedener Züchter im Konflikt-Test (Abb. 4-2). Bei intraperitonealer Applikation von Vehikel gingen 38 % der BgVV-Tiere während der Testdauer von 10 Minuten an das dargebotene Futter, wohingegen bei gleichen Versuchsbedingungen 90 % der Wistar-Ratten der Winkelmann-Versuchstier-

zuchtanstalt (Winkelmann-Wistar-Ratten) an das Futter gingen. Dieser Unterschied war mit $p < 0,01$ signifikant.

Die lokomotorische Aktivität war bei beiden Zuchtlinien etwa gleich groß.

Nach i.c.v.-Applikation von Vehikel war bei den Winkelmann-Tieren der Anteil der Tiere, die an das Futter gingen, mit 45 % ebenfalls größer als bei den BgVV-Tieren mit 14 %. Dieser Unterschied war mit $p = 0,08$ aber nicht signifikant. Die lokomotorische Aktivität war wiederum etwa gleich groß.

Nach i.c.v.-Applikation des Vehikels war der Anteil der Tiere, die an das Futter gingen, verglichen mit der i.p.-Applikation, sowohl bei den BgVV-Tieren ($p = 0,07$) als auch bei den Winkelmann-Wistar-Ratten ($p = 0,06$) erniedrigt. Die lokomotorische Aktivität war nach i.c.v.-Applikation verglichen mit der i.p.-Applikation nur bei den BgVV-Wistar-Ratten signifikant vermindert ($p < 0,05$), bei den Winkelmann-Tieren hingegen gleich groß.

Der Anteil der Tiere, die Futter aufnahmen, sowohl nach i.p.- als auch nach i.c.v.-Applikation, war bei den Winkelmann-Wistar-Ratten bei gleichbleibender lokomotorischer Aktivität höher, verglichen mit den BgVV-Tieren. Dies deutet auf ein niedrigeres Angstniveau der Winkelmann-Wistar-Ratten hin.

4.1.3 Systemische Applikationen bei BgVV-Wistar-Ratten

4.1.3.1 Standardpharmaka mit anxiolytischer Wirkung

4.1.3.1.1 Diazepam

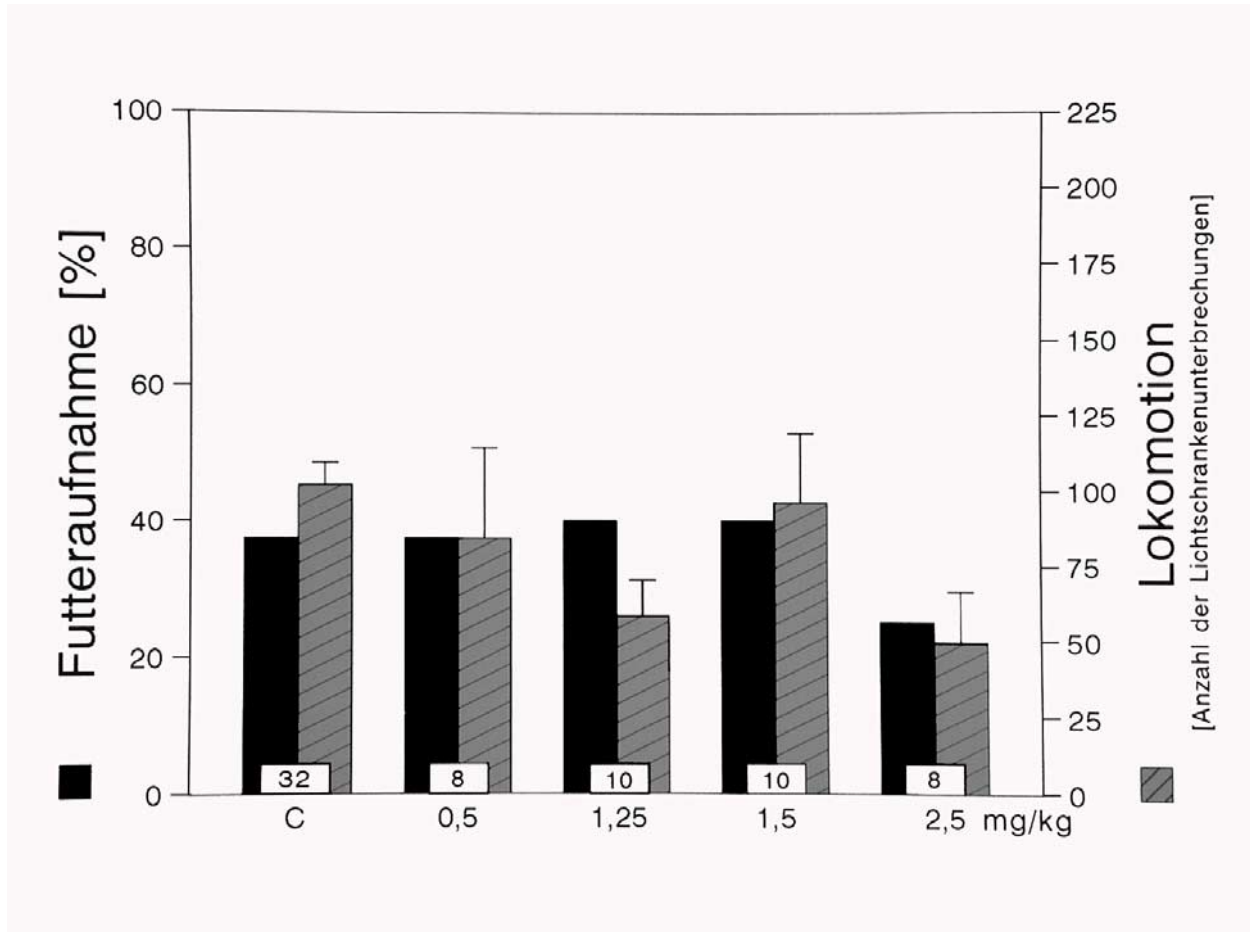


Abb. 4-3 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 25 Minuten nach i.p.-Applikation von Diazepam und Vehikel (C). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Der Anteil der futteraufnehmenden Tiere und die lokomotorische Aktivität der Tiere 25 Minuten nach der i.p.-Applikation von Diazepam ist in Abb. 4-3 dargestellt. In den Dosierungen von 0,5; 1,25 und 1,5 mg/kg i.p. führte Diazepam zu keiner Änderung sowohl des Anteils der Tiere, die Futter aufnahmen als auch der lokomotorischen Aktivität der Tiere. Nur in der höchsten Dosierung von 2,5 mg/kg waren sowohl der Anteil der Tiere, die Futter aufnahmen, leicht erniedrigt ($p=0,7$) als auch die Lokomotion der Tiere leicht gesenkt. Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Als Nebenwirkung konnte bei der Dosierung von 2,5 mg/kg eine Muskelrelaxation (Stufe 2-3) bei den Tieren festgestellt werden.

4.1.3.1.2 8-OH-DPAT

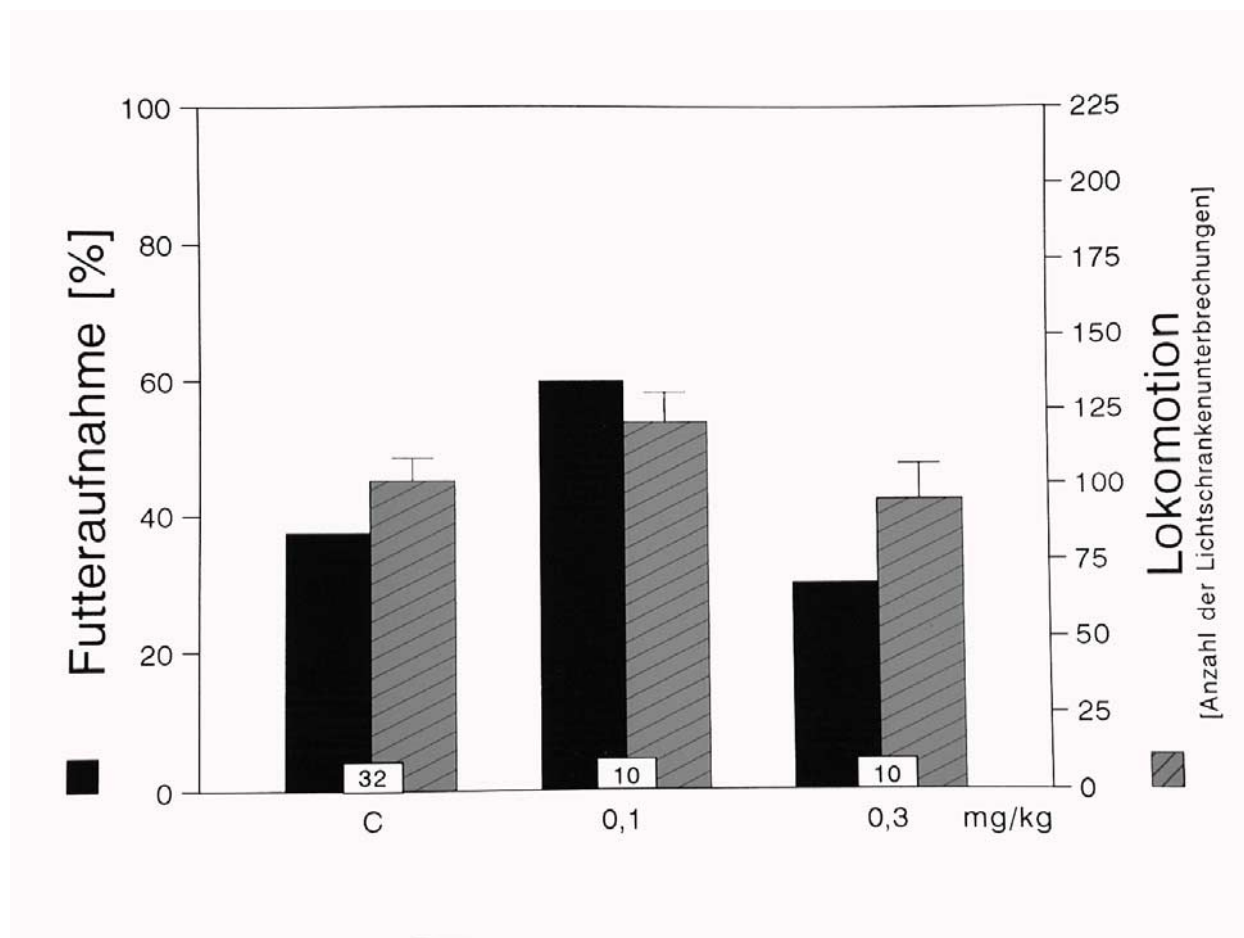


Abb. 4-4 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 25 Minuten nach i.p.-Applikation von 8-OH-DPAT und Vehikel (C). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Der Einfluß des 5-HT_{1a}-Agonisten 8-OH-DPAT auf das Verhalten von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test ist in Abb. 4-4 dargestellt. Die niedrige Dosierung von 0,1 mg/kg führte nur zu einer geringfügigen Erhöhung der Anzahl der Tiere, die Futter aufnehmen ($p=0,28$). Bei der höheren Dosierung von 0,3 mg/kg war der Anteil der futteraufnehmenden Tiere mit 30 % gegenüber der Kontrolle kaum verändert. Auch die lokomotorische Aktivität war bei beiden Dosierungen ähnlich der Kontrolle.

4.1.3.2 CCK-Antagonisten

4.1.3.2.1 L365.260

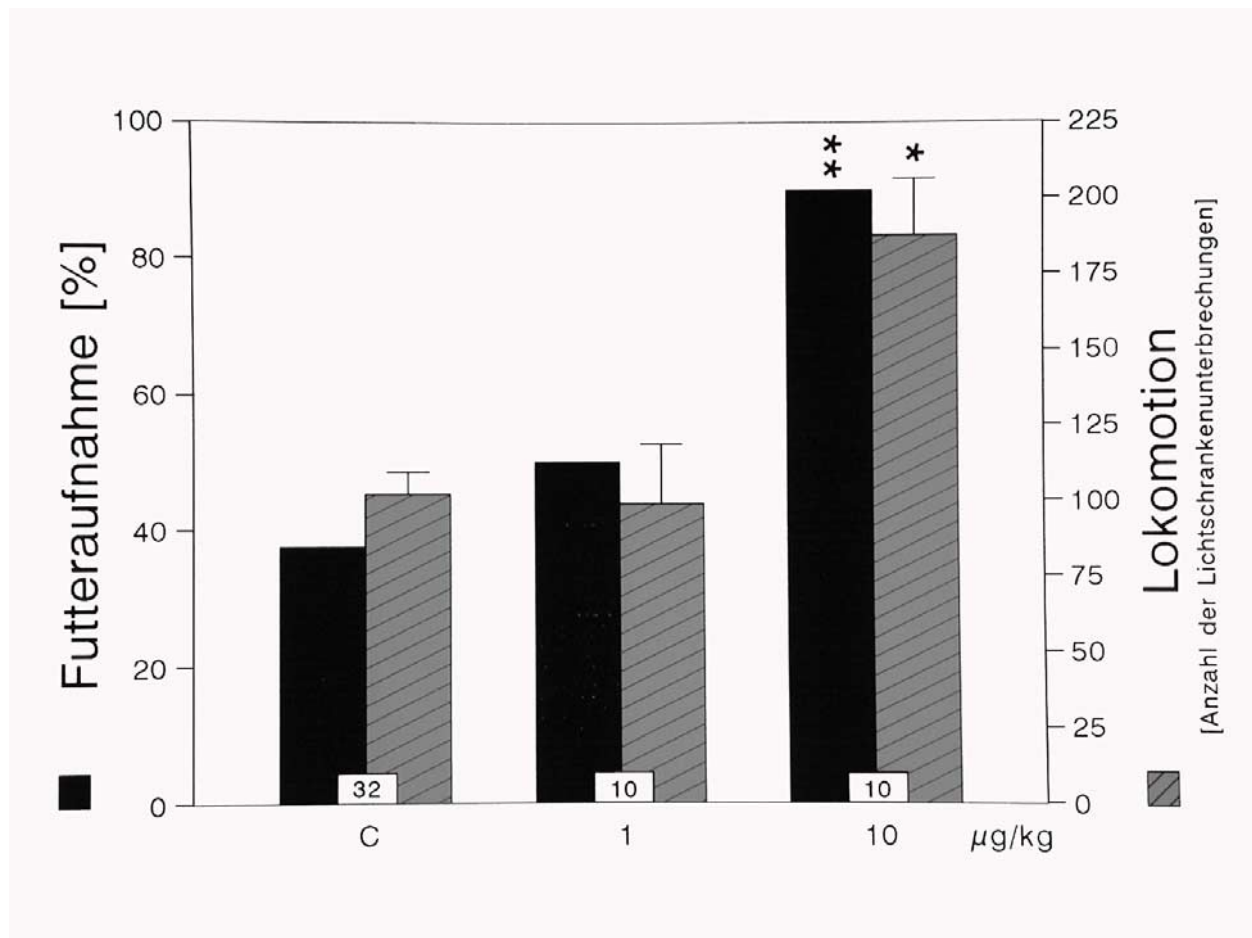


Abb. 4-5 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von B6VW-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 20 Minuten nach i.p.-Applikation von L365.260 und Vehikel (C). Signifikante Unterschiede der einzelnen Dosierungsgruppen gegenüber der Vehikelgruppe sind mit * für $p < 0,05$ und ** für $p < 0,01$ gekennzeichnet. Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Der selektive CCK_B-Rezeptor-Antagonist L365.260 (Abb. 4-5) führte nach intraperitonealer Applikation zu einer dosisabhängigen Erhöhung des Anteils der futteraufnehmenden Tiere. Von 38 % in der Kontrollgruppe auf 50 % ($p = 0,7$) und 90 % ($p < 0,01$) in den Dosierungen von 1 µg/kg und bei 10 µg/kg.

Die lokomotorische Aktivität der Tiere war nur in der höchsten Dosierung erhöht.

4.1.3.2.2 PD135.158

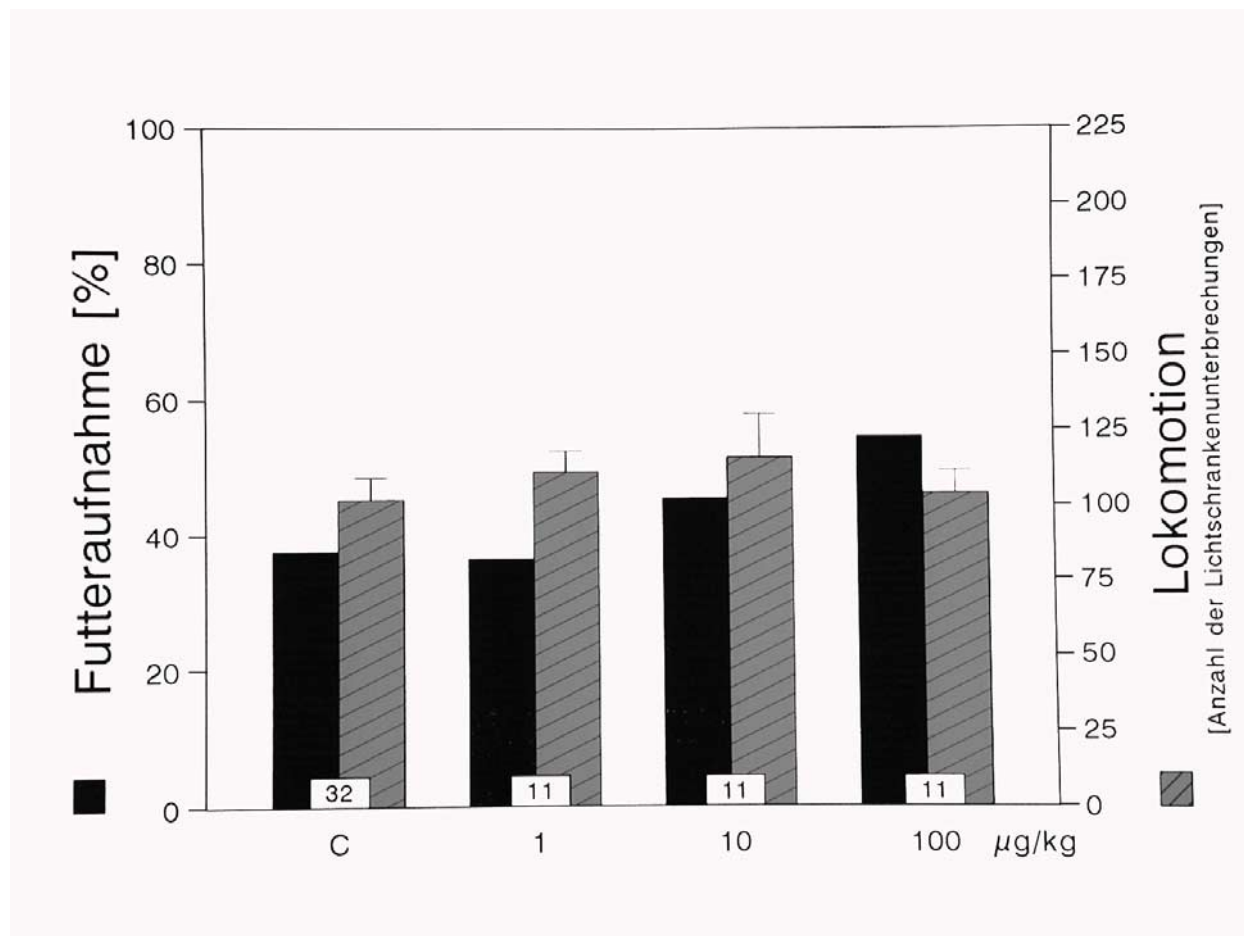


Abb. 4-6 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 20 Minuten nach i.p.-Applikation von PD135.158 und Vehikel (C). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Die Applikation von PD135.158 (Abb. 4-6), einem selektiven CCK_B -Rezeptor-Antagonisten mit höherer Selektivität zum CCK_B -Rezeptor als L365.260, führte nur zu einem leichten Anstieg der Anzahl der futteraufnehmenden Tiere von 38 % (C) auf 55 % ($p=0,48$) in der höchsten Dosierung von 100 µg/kg. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Die lokomotorische Aktivität der Tiere war nicht verändert.

4.1.3.3 CCK-Agonisten

4.1.3.3.1 BOC-CCK-4

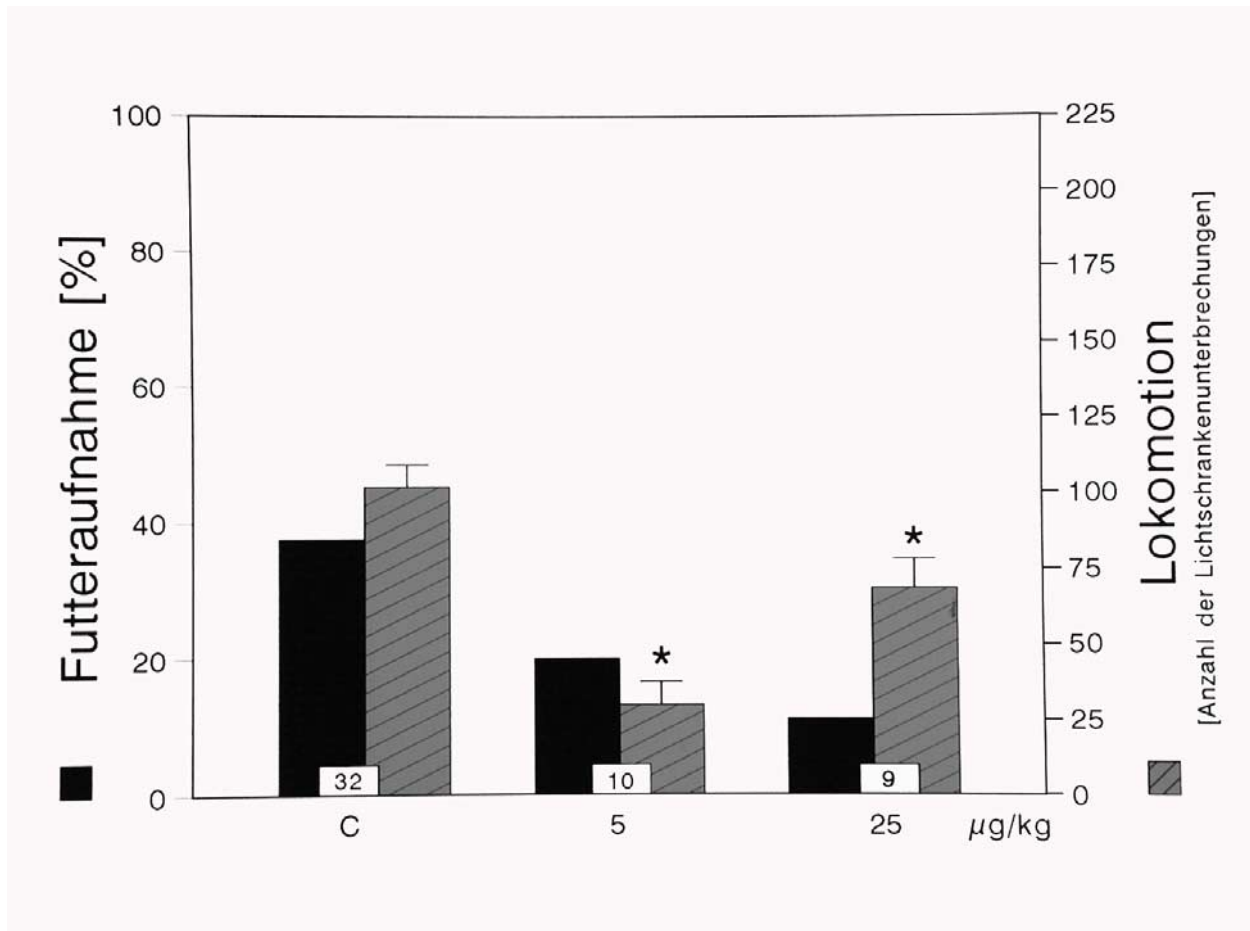


Abb. 4-7 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 10 Minuten nach i.p.-Applikation von BOC-CCK-4 und Vehikel (C). Signifikante Unterschiede der Dosierungsgruppen gegenüber der Vehikelgruppe sind mit * für $p < 0,05$ gekennzeichnet. Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Die Gabe des selektiven CCK_B -Rezeptor-Agonisten BOC-CCK-4 (Abb. 4-7) führte zu einer Reduktion des Anteils der Tiere, die Futter aufnahmen, von 38 % (C) auf 20 % (5 µg/kg, $p=0,45$) und 11 % (25 µg/kg, $p=0,23$). Dies spricht für eine anxiogene Wirksamkeit von BOC-CCK-4 in diesem Test unter diesen Bedingungen. Die lokomotorische Aktivität war signifikant ($p < 0,05$) vermindert, was bei der niedrigen Dosierung allerdings stärker ausgeprägt war als bei der hohen Dosierung. Da eine anxiogene Wirksamkeit wegen der niedrigen Basalwerte auch nicht eindeutig darstellbar war, wurde die Untersuchung bei Winkelmann-Wistar-Ratten überprüft (siehe 4.1.6.2). Hierbei wurden höhere Dosierungen verwendet.

4.1.3.3.2 CCK-8s

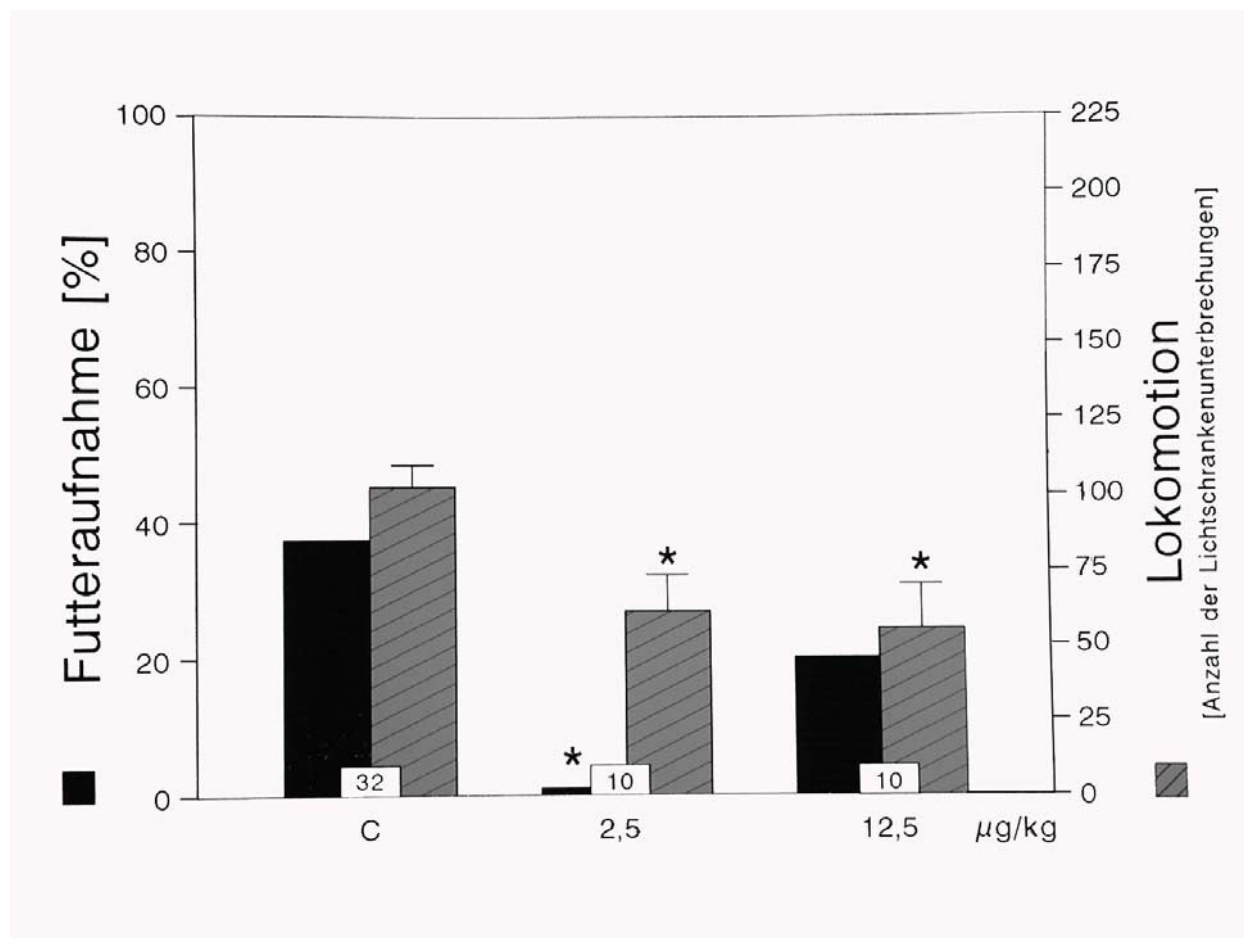


Abb. 4-8 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 20 Minuten nach i.p.-Applikation von CCK-8s und Vehikel (C). Signifikante Unterschiede der Dosierungsgruppen gegenüber der Vehikelgruppe sind mit * für $p < 0,05$ gekennzeichnet. Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Nach der Applikation des gemischten CCK_A - und CCK_B -Rezeptor-Agonisten CCK-8s (Abb.4-8) in der niedrigen Dosierung von 2,5 µg/kg ist kein Tier an das dargebotene Futter gegangen (0 %; $p < 0,05$). Die Lokomotion gegenüber den Kontrolltieren war ebenfalls herabgesetzt ($p < 0,05$). In der höheren Dosierung von 12,5 µg/kg ist der Anteil der futteraufnehmenden Tiere im Vergleich zur Kontrolle nur leicht auf 20 % ($p = 0,45$) gesenkt. Die lokomotorische Aktivität der Tiere war ähnlich wie bei der niedrigen Dosierung herabgesetzt ($p < 0,05$).

4.1.3.4 Simultane Gabe von CCK-Agonisten und CCK-Antagonisten

4.1.3.4.1 BOC-CCK-4 und L365.260

Bei den kombinierten Applikationen wurde der Antagonist entsprechend seiner VBZ vor dem Agonisten injiziert, um eine entsprechende Rezeptorbindung zu gewährleisten.

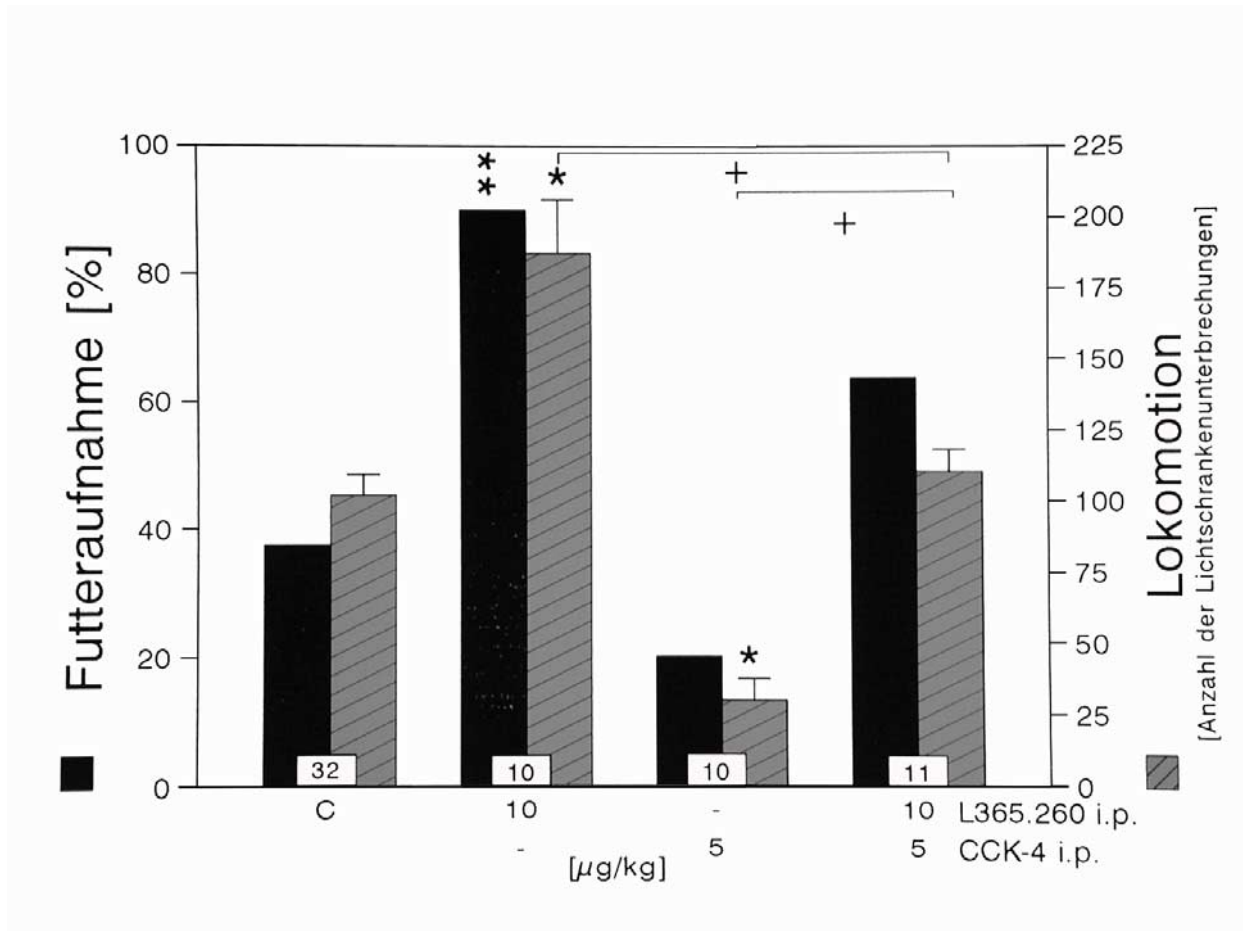


Abb. 4-9 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 20 Minuten nach i.p.-Applikation von L365.260, 10 Minuten nach i.p.-Applikation von BOC-CCK-4 sowie der kombinierten i.p.-Applikation der beiden Substanzen mit substanzspezifischen VBZ. Signifikante Unterschiede der einzelnen Dosierungsgruppen gegenüber der Vehikelgruppe sind mit * für $p < 0,05$ gekennzeichnet. Signifikante Unterschiede zwischen der kombinierten Gabe der Substanzen und der Einzelapplikation sind mit + für $p < 0,05$ markiert. Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Das Ergebnis der einzelnen und kombinierten Applikation von 10 µg/kg L365.260 und 5 µg/kg BOC-CCK-4 i.p. ist in Abb. 4-9 dargestellt. Bei der Einzelapplikation der Substanzen führte L365.260 zu einer signifikanten Erhöhung des Anteils der Tiere die Futter aufnehmen, (siehe Abb. 4-4) und BOC-CCK-4 zu einer Senkung des prozentualen Anteils (siehe Abb. 4-7).

Gab man den CCK_B-Rezeptor-Antagonisten L365.260 10 Minuten vor der Applikation des CCK_B-Rezeptor-Agonisten BOC-CCK-4 (Abb. 4-9), so lag der Anteil der futteraufnehmenden

Tiere mit 63,6 % ($p=0,17$) zwischen dem Wert nach alleiniger Gabe der beiden Substanzen. Die lokomotorische Aktivität der Tiere war analog verändert.

Vergleicht man das Ergebnis der kombinierten Applikation der Substanzen mit denen der Einzelapplikationen, so kam es gegenüber dem Antagonisten zu einer Senkung ($p=0,3$) (siehe Abb. 4-5) und gegenüber dem Agonisten (siehe Abb. 4-7) zu einer Steigerung ($p=0,08$) des Anteils der futteraufnehmenden Tiere. Die Lokomotion gegenüber der Kontrolle war nicht signifikant verändert. Der Antagonist wies eine signifikant höhere und der Agonist eine signifikant erniedrigte Lokomotion auf. Gegenüber den Einzelgaben der Substanzen war die Lokomotion des Agonisten signifikant erniedrigt und die des Antagonisten signifikant erhöht. Die Lokomotion liegt bei der kombinierten Gabe der Substanzen zwischen den Werten der Einzelapplikationen und zwar etwa auf dem Niveau der Kontrolle.

4.1.3.5 Zwischenergebnis der systemischen Applikationen bei BgVV-Wistar-Ratten

Die Ergebnisse der intraperitonealen Applikation des selektiven CCK_B-Rezeptor-Antagonisten L365.260 und von CCK-Agonisten bei BgVV-Wistar-Ratten zeigten, daß es unter den gewählten Versuchsbedingungen prinzipiell möglich ist, anxiogene und anxiolytische Wirkungen CCKerger Substanzen zu überprüfen.

Dabei ist die Wirkung des selektiven CCK_B-Rezeptor-Antagonisten L365.260 rezeptorvermittelt (siehe 4.1.3.2.1), dosisabhängig (siehe 4.1.3.2.1) und antagonisierbar (siehe 4.1.3.4).

Die fehlende Wirksamkeit von Standardpharmaka mit anxiolytischer Wirkung (siehe 4.1.3.2.1 und 4.1.3.1.2) in diesem Angstmodell zeigt, daß nicht jedes Tiermodell für die Untersuchung der komplexen Erscheinungsformen von 'Angst' gleichermaßen geeignet ist.

4.1.4 Zentrale Applikationen bei BgVV-Wistar-Ratten

4.1.4.1 CCK-Antagonisten

4.1.4.1.1 L365.260 i.c.v.

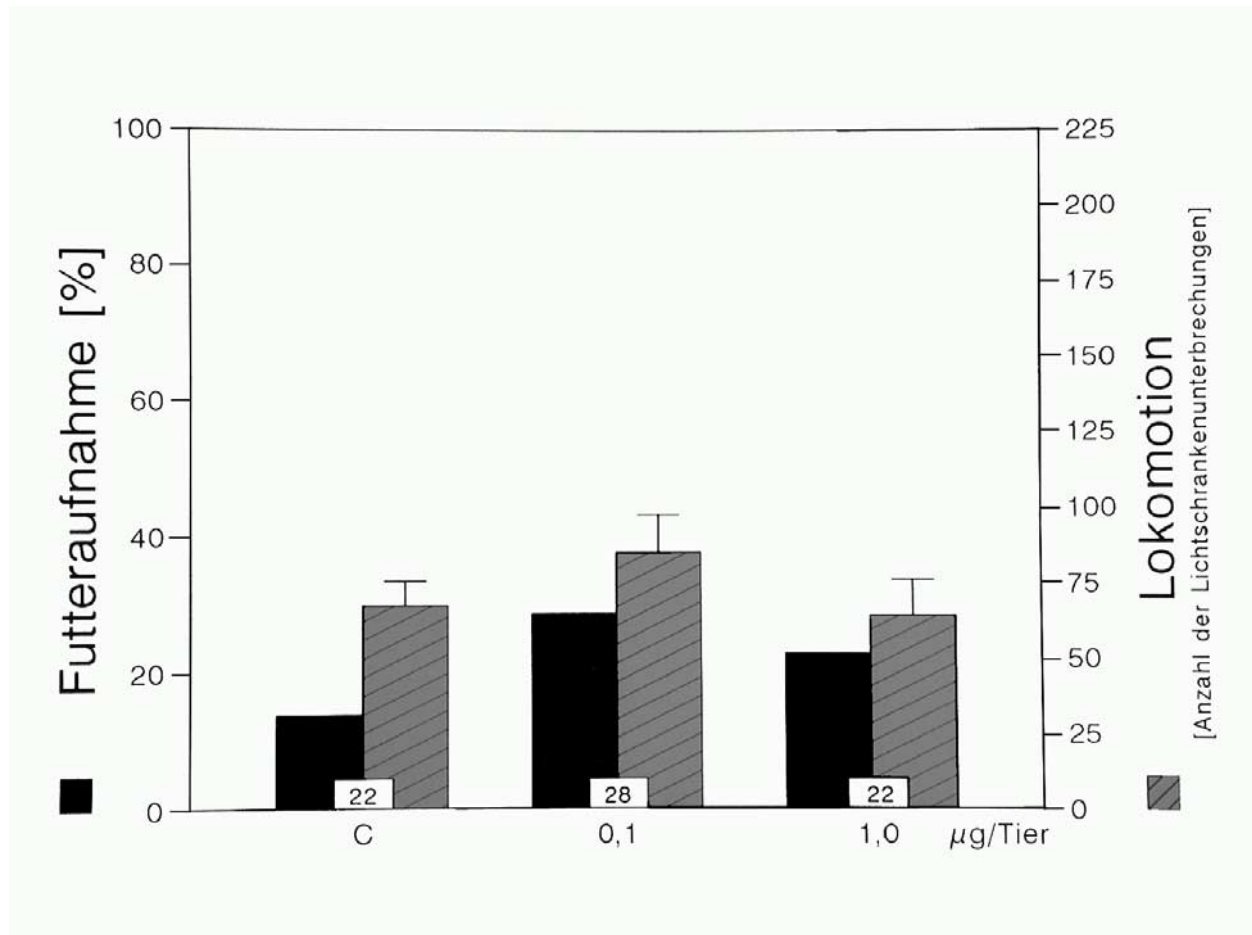


Abb. 4-10 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 5 Minuten nach Applikation von L365.260 und Vehikel (C) in den rechten Ventrikel. Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Die Abb. 4-10 zeigt, daß L365.260 nach i.c.v.-Applikation nur zu einer geringfügigen Erhöhung des prozentualen Anteils der Tiere, die Futter aufnahmen, führte. In der niedrigen Dosierung von 0,1 µg/Tier betrug der Anteil der Tiere, die Futter aufnahmen, ähnlich der Kontrolle (C) mit 13,64 %, 28,57 % ($p=0,7$) und in der hohen Dosierung 22,73 % ($p=0,3$). Die Lokomotion war ebenfalls nicht verändert.

4.1.4.1.2 L365.260 i.h.

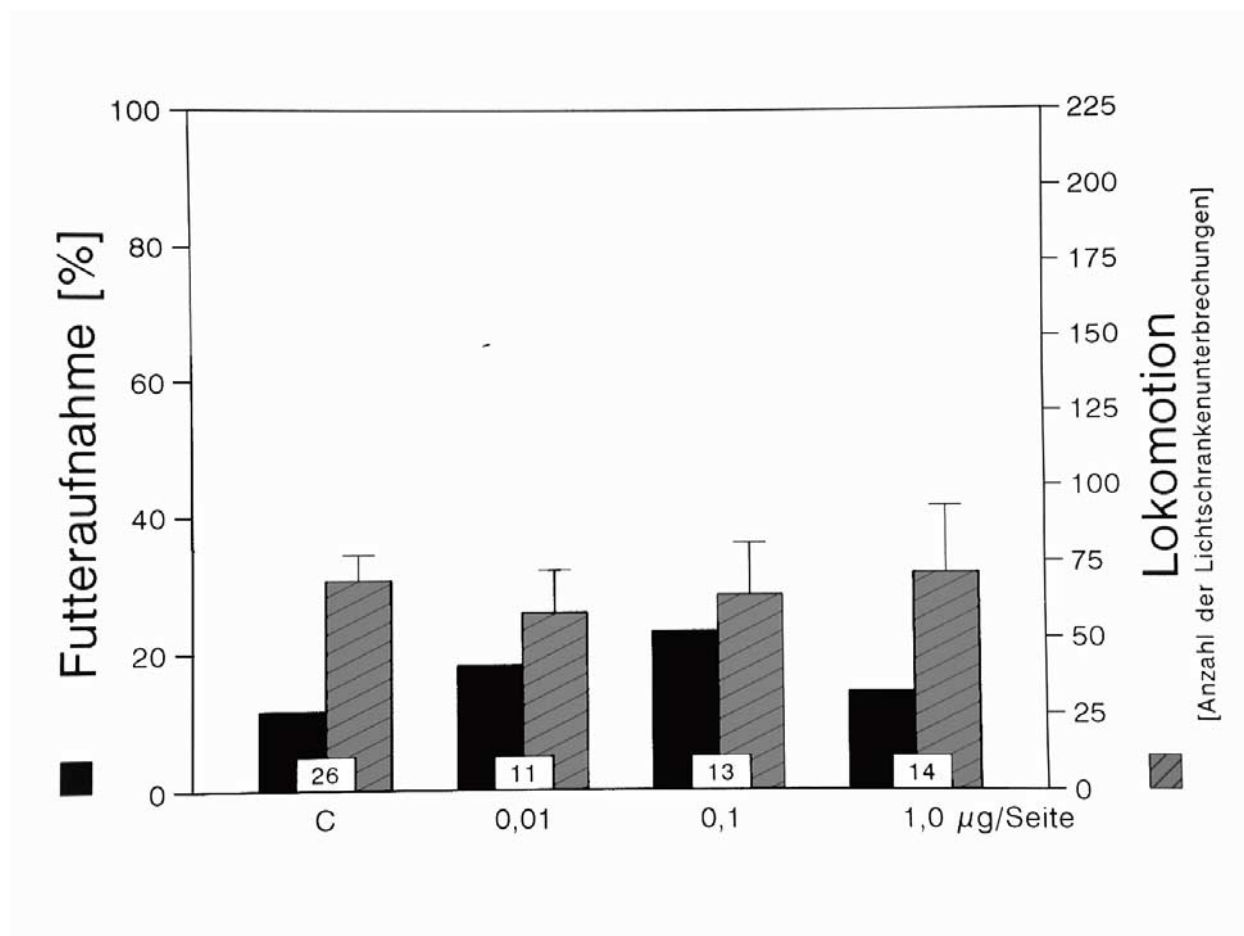


Abb. 4-11 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 5 Minuten nach bilateraler i.h.-Applikation von L365.260 und Vehikel (C). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Die i.h.-Gabe des selektiven CCK_B-Rezeptor-Antagonisten L365.260 führte in den Dosierungen von 0,01; 0,1 und 1,0 µg pro Hemisphäre nur zu einer leichten Erhöhung des Anteils der Tiere, die Futter aufnahmen (Abb. 4-11). Nach Applikation von L365.260 war in der Dosierung von 0,01 µg/Seite der Anteil der Tiere, die Futter aufnahmen, auf 18,2 % (p=0,6) und in einer Dosierung von 0,1 µg/Seite auf 23,1 % (p=0,4) angestiegen. In der höchsten Dosierung war der Wert für den Anteil der Tiere, die Futter aufnahmen, mit 14,3 Prozent gleich dem Wert der Kontrollgruppe (C) von 12 %. Die Lokomotion der Tiere war, verglichen mit der Kontrollgruppe, nicht verändert.

4.1.4.2 CCK-Agonisten

4.1.4.2.1 BOC-CCK-4 i.h.

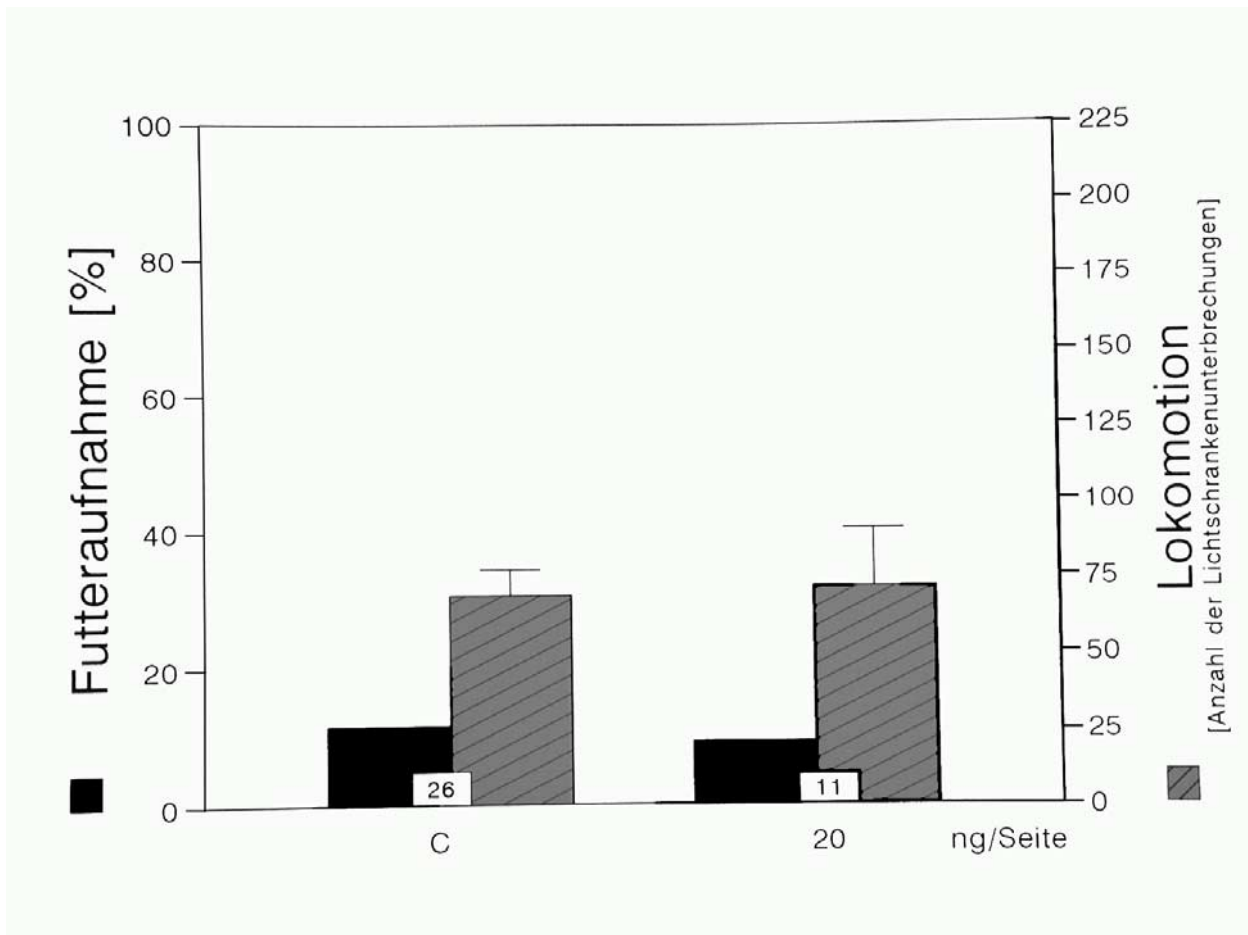


Abb. 4-12 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 5 Minuten nach i.h.-Applikation von BOC-CCK-4 und Vehikel (C). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Die Gabe von 20 ng BOC-CCK-4 (Abb. 4-12) bilateral in den Hippokampus bewirkte im Vergleich zur Kontrollgruppe (12 %) keine Verminderung des Anteils der Tiere, die Futter aufnahmen (9 %). Ebenso war die lokomotorische Aktivität der Tiere unverändert.

4.1.4.2.2 CCK-8s i.h.

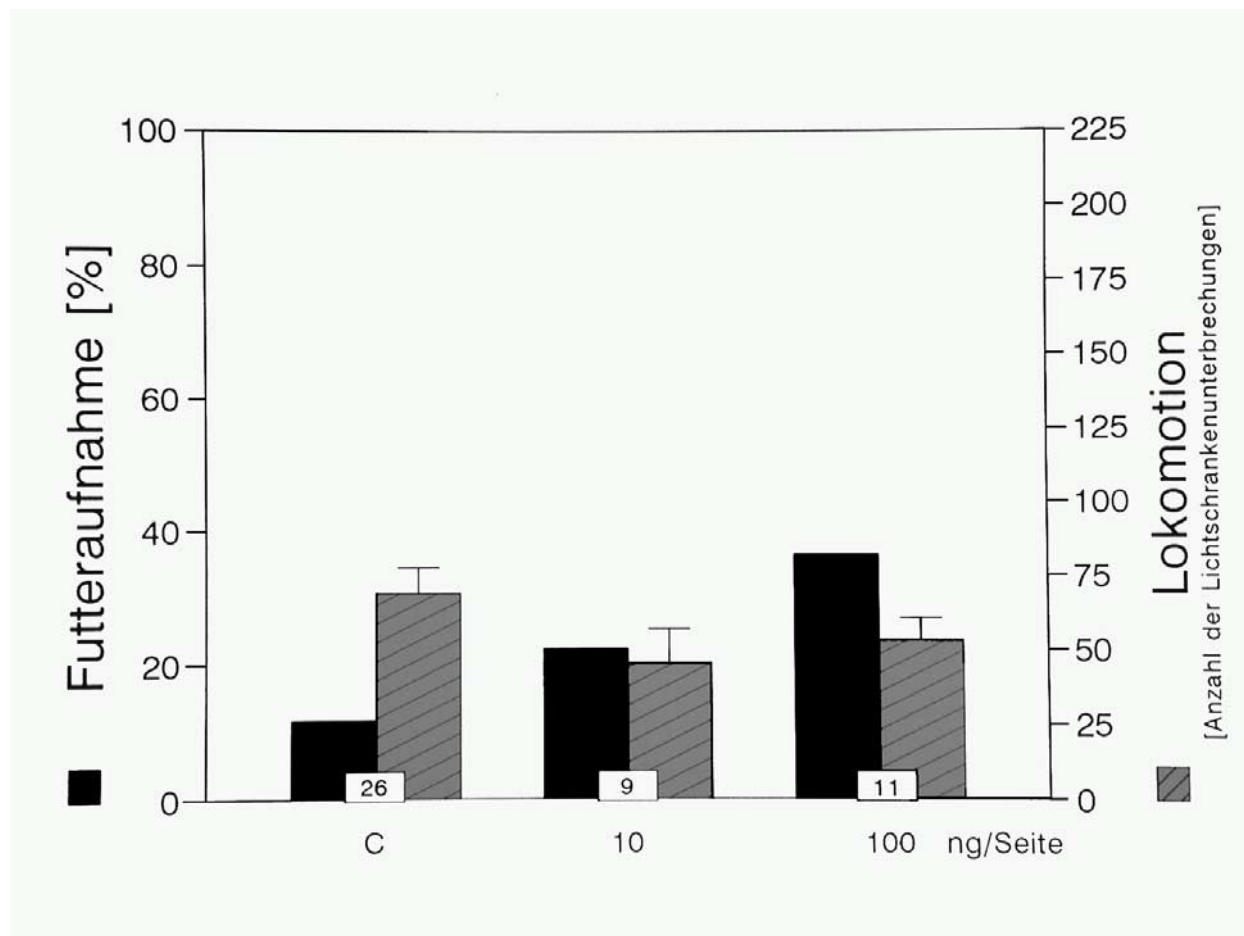


Abb. 4-13 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 5 Minuten nach bilateraler i.h.-Applikation von CCK-8s und Vehikel (C). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Darstellung des Ergebnis der bilateralen Applikation von CCK-8s in den Hippokampus (Abb. 4-13). Die Applikation von CCK-8s bilateral in den Hippokampus bewirkte im Vergleich zur Kontrolle (12 %) in einer Dosierung von 10 ng pro Hemisphäre nur eine tendenzielle Erhöhung des prozentualen Anteils der Tiere, die Futter aufnahmen, auf 22 % ($p=0,59$) und in der hohen Dosierung von 100 ng auf 36 % ($p=0,16$). Die lokomotorische Aktivität war bei beiden Dosierungen gleich der der Kontrolltiere.

4.1.4.3 Zwischenergebnis der zentralen Applikationen bei BgVV-Wistar-Ratten

Die Ergebnisse der zentralen Applikation zeigen, daß der selektive CCK_B-Rezeptor-Antagonist L365.260 nach i.c.v.- und i.h.-Applikation nur geringfügig anxiolytische Verhaltensmuster erzeugt.

Die CCK-Agonisten CCK-4 und CCK-8 bewirken keine bzw. nur eine geringfügige Änderung des Angststatus der Tiere.

4.1.5 Kombinierte systemische und zentrale Applikationen bei BgVV-Wistar-Ratten

4.1.5.1 CCK-Antagonisten

4.1.5.1.1 L365.260 i.p. und Vehikel i.h.

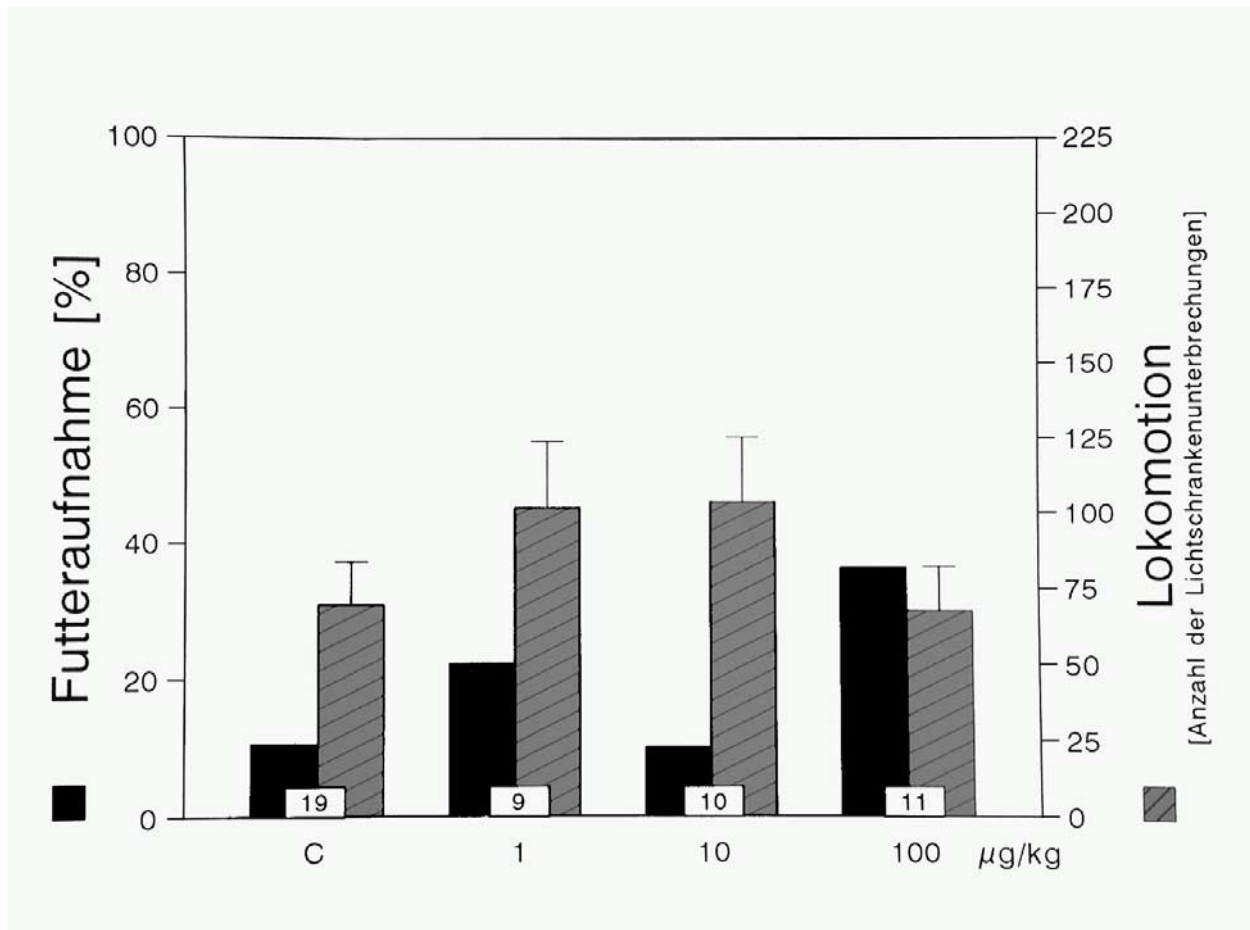


Abb. 4-14 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 5 Minuten nach kombinierter Applikation von L365.260 i.p. mit bilateraler i.h.-Applikation von Vehikel sowie die kombinierte i.p.- und i.h.-Applikation von Vehikel (C). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Die kombinierte Applikation von L365.260 i.p. und Vehikel i.h. führte nur zu einem geringfügig veränderten Verhalten der Tiere (Abb. 4-14).

Während in der Kontrollgruppe 11 % der Tiere Futter aufnehmen, stieg der prozentuale Anteil der futteraufnehmenden Tiere in der niedrigsten Dosierung von 1,0 µg/kg L365.260 i.p. auf 22,2 % ($p=0,57$). In der mittleren Dosierung von 10 µg/kg lag der Anteil bei 10 %. In der höchsten Dosierung von 100 µg/kg war der Anteil der Tiere, die Futter aufnahmen, leicht auf 36,4 % ($p=0,16$) erhöht.

Demgegenüber war die lokomotorische Aktivität bei den beiden niedrigen Dosierungen leicht erhöht und in der höchsten Dosierung ähnlich dem Wert der Kontrolle.

4.1.5.1.2 L365.260 100 mg/kg i.p. und Vehikel i.h. oder Operation zentral

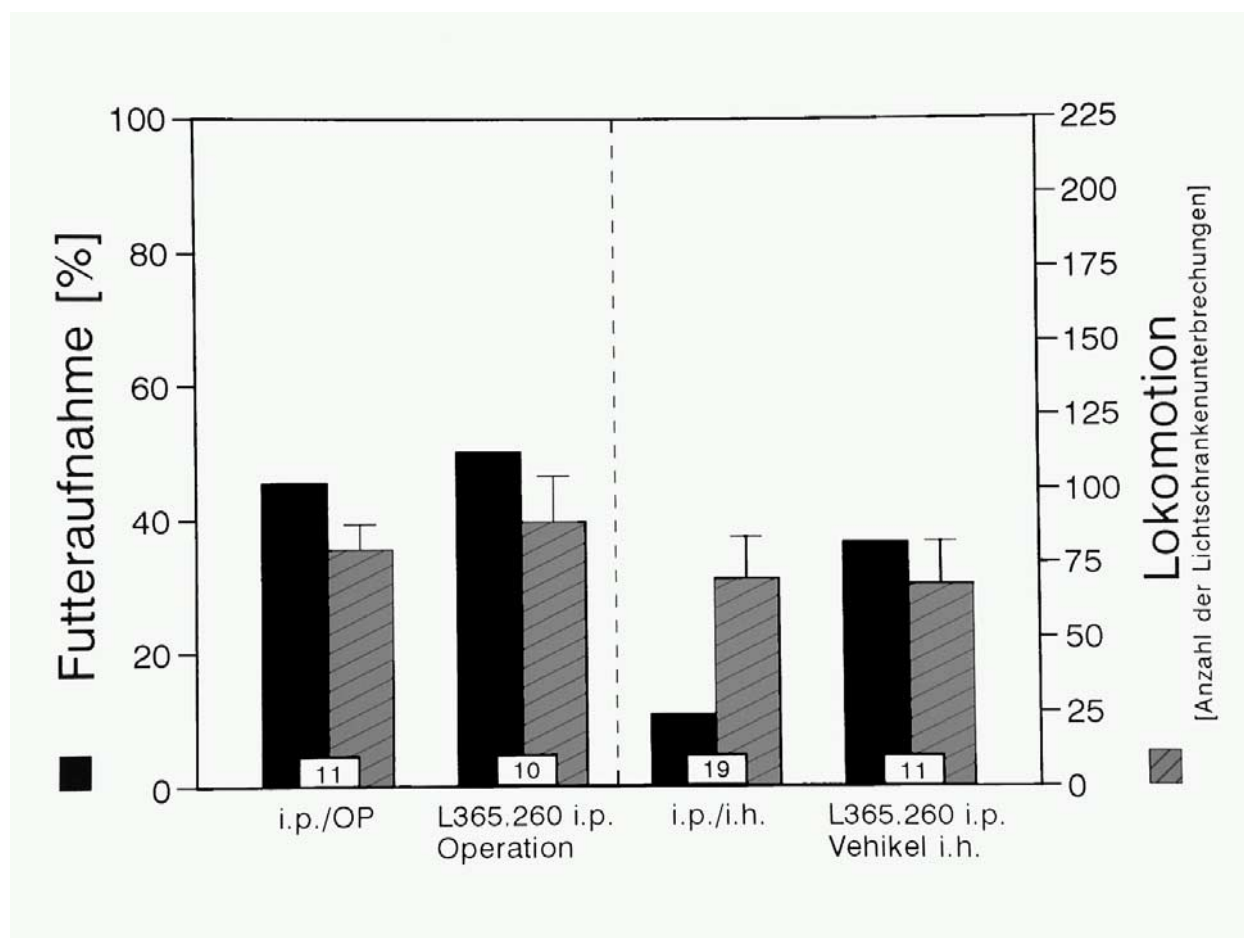


Abb. 4-15 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von B6V-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 20 Minuten nach Applikation von 100 µg/kg L365.260 i.p. bei vorhergehender Operation der Tiere (linke Hälfte), sowie nach i.h.-Applikation von Vehikel (rechte Hälfte). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Die Abb. 4-15 zeigt, daß die systemische Gabe von 100 µg/kg L365.260 nach vorausgegangener Operation (linke Diagrammhälfte der Abb. 4-15), verglichen mit der Kontrolle (45,5 %), zu keiner weiteren Steigerung des Anteils der Tiere, die Futter aufnahmen, führte (50 %). Die lokomotorische Aktivität der Tiere war ebenfalls unverändert.

Die Applikation von 100 µg/kg L365.260 i.p. kombiniert mit der i.h.-Gabe von Vehikel (rechte Diagrammhälfte) führte im Vergleich zur Kontrolle (12 %) dazu, daß sich der Anteil der futteraufnehmenden Tiere auf 36,4 % ($p=0,16$) erhöhte, während die Lokomotion auch hier unverändert war.

Die systemische Applikation des CCK_B-Rezeptor-Antagonisten L365.260 erhöhte im Vergleich zur jeweiligen Kontrolle den prozentualen Anteil der futteraufnehmenden Tiere nur bei zusätzlicher zentraler Vehikelapplikation.

4.1.5.1.3 PD135.158 i.p. und Vehikel i.h.

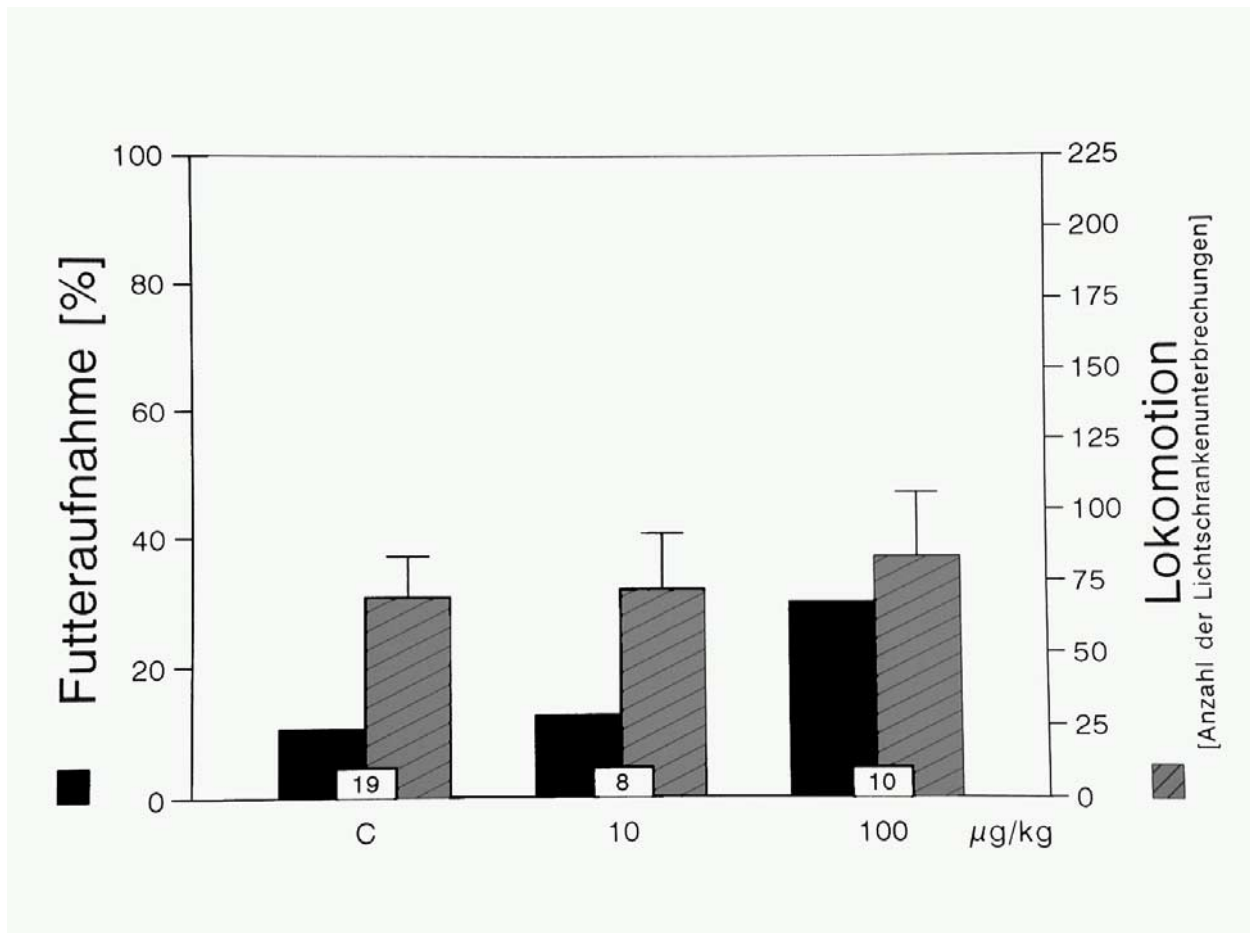


Abb. 4-16 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von B6VW-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 5 Minuten nach kombinierter Applikation von PD135.158 i.p. mit bilateraler i.h.-Applikation von Vehikel sowie die kombinierte i.p.- und i.h.-Applikation von Vehikel (C). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Die Applikation von PD135.158 i.p. kombiniert mit der i.h.-Applikation von Vehikel führte im Vergleich mit der Kontrolle (12 %) in der höchsten Dosierung von 100 µg/kg zu einer leichten Erhöhung des Anteils der futteraufnehmenden Tiere auf 30% ($p=0,3$) (Abb. 4-16). Bei 10 µg/kg, lag der Anteil der futteraufnehmenden Tiere mit 12,5 % auf dem Niveau der Kontrolle. Die lokomotorische Aktivität der Tiere war nicht verändert.

4.1.5.2 CCK-Agonisten

4.1.5.2.1 Vehikel i.p. und BOC-CCK-4 i.h.

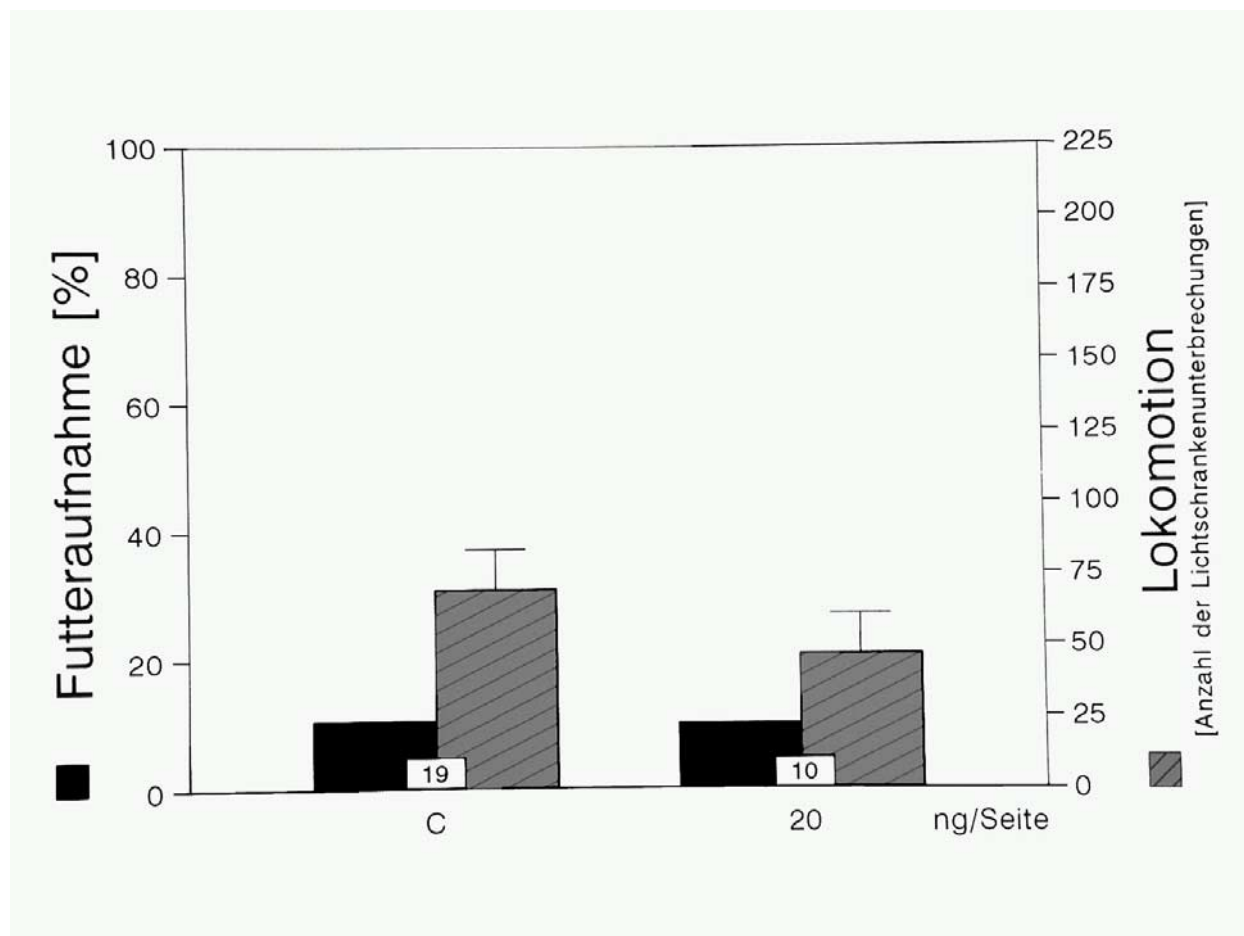


Abb. 4-17 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von BgVV-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 20 Minuten nach i.p.-Vorbehandlung mit Vehikel und 5 Minuten nach bilateraler i.h.-Applikation von BOC-CCK-4 sowie die kombinierte i.p.- und i.h.-Gabe von Vehikel (C). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Die kombinierte Applikation von Vehikel i.p. und 20 ng BOC-CCK-4 pro Hemisphäre i.h. führte (Abb. 4-17), verglichen mit der Kontrolle, zu keiner Veränderung des Anteils der Tiere, die Futter aufnahmen. Während 11 % der Kontrolltiere in der Versuchszeit Futter aufnahmen, lag der prozentuale Anteil in der Substanzgruppe bei 10 %. Die lokomotorische Aktivität der Tiere nahm gegenüber der Kontrolle leicht ab.

4.1.5.3 Zwischenergebnis der kombinierten systemischen und zentralen Applikationen bei BgVV-Wistar-Ratten

Wird die systemische Applikation des selektiven CCK_B-Rezeptor-Antagonisten L365.260 mit der i.h.-Applikation von Vehikel kombiniert, so ist erst bei einer hohen Dosierung von 100 µg/kg eine leichte Wirkung feststellbar. Bei Kombination der systemischen Applikation von L365.260 mit OP ohne intrahippokampale Applikation ist keine eindeutige Wirksamkeit feststellbar. Erst die i.h.-Applikation von Vehikel kombiniert mit der systemischen Applikation von L365.260 läßt

eine Erhöhung des Anteils der Futteraufnehmenden Tiere gegenüber der Kontrolle erkennen, die jedoch nicht signifikant ist.

4.1.6 Systemische und zentrale Applikationen bei Winkelmann-Wistar-Ratten

4.1.6.1 Standardpharmaka mit anxiogener Wirkung

4.1.6.1.1 M-CPP i.p.

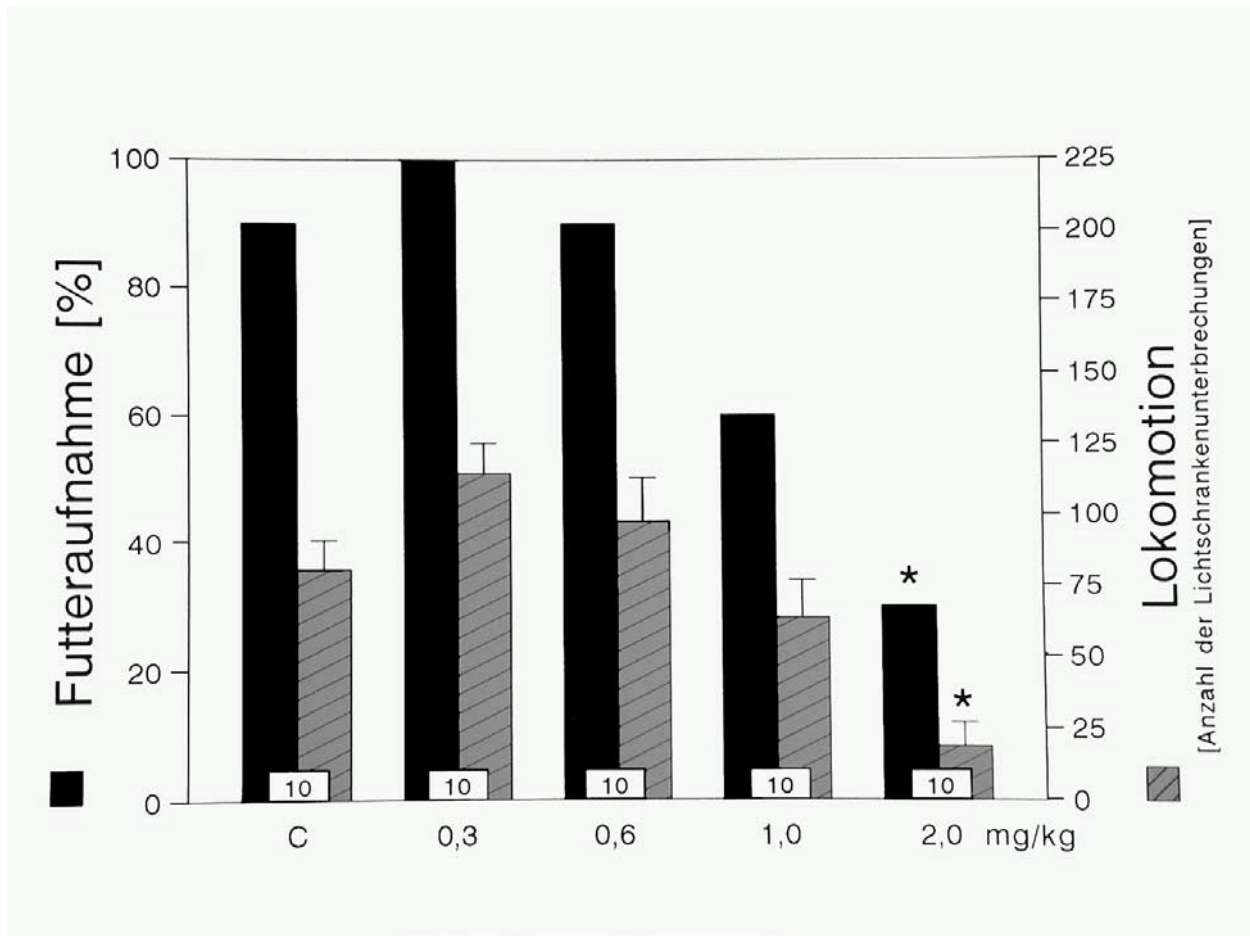


Abb. 4-18 Prozentualer Anteil der Futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von Winkelmann-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 20 Minuten nach i.p.-Applikation von m-CPP und Vehikel (C). Signifikante Unterschiede der einzelnen Dosierungsgruppen gegenüber der Vehikelgruppe sind mit * für $p < 0,05$ gekennzeichnet. Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Da eine anxiogene Wirksamkeit des nicht selektiven 5-HT-Agonisten m-CPP erwartet wurde, wurden für diesen Versuchsansatz Winkelmann-Wistar-Ratten verwendet, da sich diese Zuchtlinie weniger ängstlich (höheres Angstniveau oder Basalwert) zeigte (Abb. 4-18).

In niedrigen Dosierungen führte m-CPP zu keiner Veränderung des Anteils der Tiere, die Futter aufnahmen (0,3 mg/kg 100 %; 0,6 mg/kg 90 %). In der höheren Dosierung von 1,0 mg/kg war der Anteil der Tiere, die Futter aufnahmen, im Vergleich zur Kontrollgruppe (C) leicht reduziert (60 %, $p=0,2$). Bei der höchsten Dosierung von 2,0 mg/kg war der prozentuale Anteil der Tiere,

die Futter aufnahmen, signifikant auf 30 % ($p < 0,05$) gesenkt. Die lokomotorische Aktivität war nur bei der höchsten Dosierung signifikant herabgesetzt ($p < 0,05$). Weitere Nebenwirkungen wurden in der höchsten Dosierung nicht festgestellt.

4.1.6.2 CCK-Agonisten

4.1.6.2.1 BOC-CCK-4 i.p.

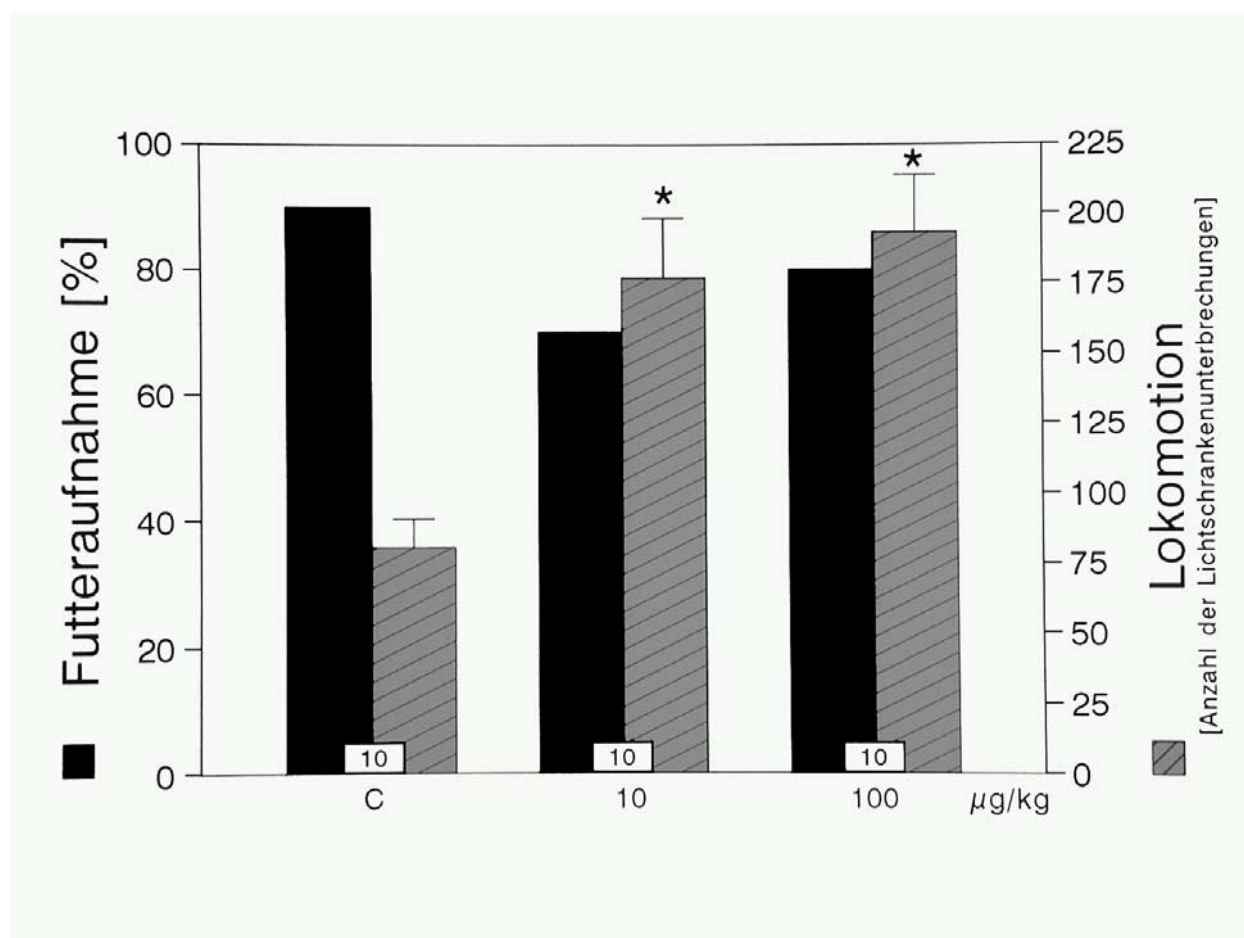


Abb. 4-19 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und die lokomotorische Aktivität von Winkelmann-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 10 Minuten nach i.p.-Applikation von BOC-CCK-4 und Vehikel (C). Signifikante Unterschiede der Dosierungsgruppen gegenüber der Vehikelgruppe sind mit * für $p < 0,05$ gekennzeichnet. Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Um die anxiogene Wirksamkeit des selektiven CCK_B-Rezeptor-Agonisten BOC-CCK-4 besser erfassen zu können, wurde ein Versuch mit Winkelmann-Wistar-Ratten durchgeführt. Wie in Abb. 4-1 gezeigt, haben Winkelmann-Wistar-Ratten ein ausgeprägteres Grundantwortverhalten (Basalwert) im Bezug auf Angst, d.h. weniger Angst. Bei Winkelmann-Wistar-Ratten war der Anteil der Tiere, die Futter aufnahmen, trotz höherer Dosierungen von BOC-CCK-4 (Abb. 4-19) nicht erniedrigt. Der Anteil der Tiere, die Futter aufnahmen, sank von 90 % der Kontrollgruppe bei 10 µg/kg auf 70 % ($p = 0,6$) und bei 100 µg/kg kaum auf 80 %. Die lokomotorische Aktivität war jedoch bei beiden Dosierungen signifikant erhöht.

4.1.6.2.2 BOC-CCK-4 i.c.v.

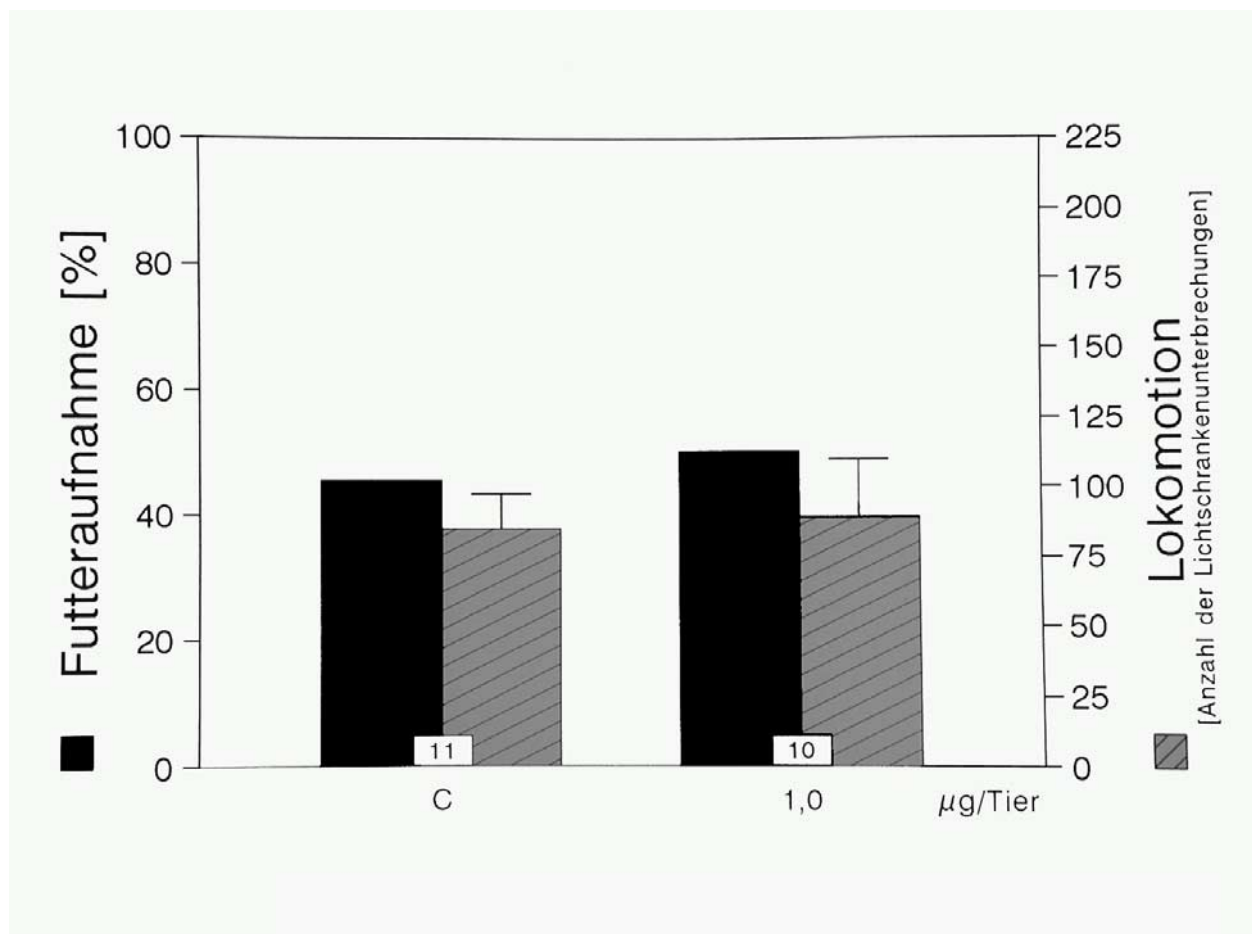


Abb. 4-20 Prozentualer Anteil der futteraufnehmenden Tiere und lokomotorische Aktivität von Winkelmann-Wistar-Ratten im Konflikt-Test 5 Minuten nach Applikation von BOC-CCK-4 und Vehikel (C) in den rechten Ventrikel. Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 4-1.

Die Abb. 4-20 zeigt, daß die Applikation von BOC-CCK-4, eines CCK_B -Rezeptor-Agonisten, bei i.c.v.-Applikation in einer Dosierung von 1,0 µg/Tier nicht zu einer Veränderung des Anteils der Tiere, die Futter aufnehmen, führte. Im Vergleich mit der Kontrolle (45,5 %) erhöhte sich der futteraufnehmende Tieranteil nach Substanzgabe nicht (50 %). Die Lokomotorische Aktivität der Tiere war ebenso nicht verändert.

4.1.6.3 Zwischenergebnis der systemischen und zentralen Applikationen bei Winkelmann-Wistar-Ratten

Die Ergebnisse der Applikationen bei Winkelmann-Wistar-Ratten zeigen, daß bei diesen Tieren mit einem stärker ausgeprägten Grundantwortverhalten im Bezug auf Angst (höherer Basalwert), der CCK-Agonist BOC-CCK-4 keine meßbare anxiogene Wirkung hat.

Das über das serotonerge Transmittersystem wirkende Standard-Anxiogenikum m-CPP zeigt dagegen eindeutige anxiogene Wirksamkeit.