

6 Zusammenfassung

Die Aufklärung der neurobiologischen Vorgänge im Angstgeschehen ist Grundlage für die Entwicklung von pharmakologischen Therapieansätzen. Die Rolle der beteiligten neuronalen Transmittersysteme ist dabei von besonderem Interesse. Das Neuropeptid Cholecystinin (CCK) fungiert als Neurotransmitter bei der Übermittlung von neuronalen Impulsen im Angstgeschehen. Zumindest soll es modulierend auf andere Transmittersysteme im Sinne eines positiven oder negativen Regulators einwirken. Als Schaltstelle wird der CCK_B-Rezeptor vermutet. Kompetitive Inhibitoren des CCK am CCK_B-Rezeptor sind daher theoretisch in der Lage, die Transmitter-vermittelte Angstreaktion zu unterdrücken. Ziel der experimentellen Forschung mit CCK_B-Rezeptor-Antagonisten ist die Entwicklung klinisch wirksamer Anxiolytika.

Das Benzodiazepinderivat L365.260 wirkt selektiv antagonistisch am CCK_B-Rezeptor. In zwei Tiermodellen - einem modifizierten Open-field als Konflikt-Test und im Elevated-plus-maze-Test - wurde die anxiolytische Wirkung von L365.200 für verschiedene Dosierungen, Applikationsarten (zentral: intraventrikulär, intrahippokampal; systemisch: intraperitoneal) und unter unterschiedlich aversiven Umgebungsbedingungen (Geräusch, Licht) evaluiert. Da Wistar-Ratten zuchtlinienabhängig unterschiedliches Angstverhalten aufweisen, wurden Winkelmann-Wistar-Ratten (niedrige trait-anxiety) und BgVV-Wistar-Ratten (hohe trait-anxiety) verglichen. Sämtliche Versuche wurden durch Mitführen von Kontrollgruppen abgesichert. Die Ergebnisse wurden mit der Wirksamkeit sogenannter "Standard-Anxiolytika" in der gewählten Versuchsanordnung verglichen. Zusätzlich wurden Daten für die Wirksamkeit von anxiogenen CCK_B-Rezeptor-Agonisten und einem Agonisten des serotonergen Transmittersystems ermittelt. Um zentrale Wirkung von Vagus-vermittelter peripherer Wirkung abgrenzen zu können, wurden Kontrollversuche bei vagotomierten Tieren durchgeführt. Zur Kontrolle des Vagotomieerfolges wurde ein neues, einfaches inspektorisches Prüfverfahren entwickelt und validiert. Die plasmatische Verfügbarkeit und die Penetration ins ZNS wurden mit Plasma- und Gewebekonzentrationsbestimmungen überprüft.

L365.260 wirkt - bei systemischer Administration - Rezeptor-vermittelt, dosisabhängig und antagonistisierbar anxiolytisch. Bei zentraler Administration sind nur geringe anxiolytische Wirkungen nachweisbar. Dies beruht möglicherweise darauf, daß durch die zentrale Administration der innere Angststatus der Tiere verändert wird. Bei den unterschiedlichen Resultaten nach Vagotomie muß unterstellt werden, daß das Operationstrauma einen nicht

kalkulierbaren Einfluß auf den Funktionszustand des Transmittersystems ausübt. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen zentraler Rezeptor-vermittelter und peripherer Rezeptor- oder Vagus-vermittelter Wirkung ist aufgrund der ermittelten Daten nicht möglich.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Bedeutung des CCK_B-Rezeptors in der Regulation des Angstgeschehens. Die uneinheitlichen Wirkungen der geprüften Substanzen decken sich mit den Daten der Literatur und unterstreichen einerseits die ausgeprägte Empfindlichkeit von Tiermodellen zur Angstevaluation von den jeweiligen Testbedingungen. Zum anderen verdeutlichen sie, daß die Wirkung einzelner Prüfsubstanzen in verschiedenen Angstmodellen unterschiedlich sein kann.

Die weitere Erforschung von potentiellen Anxiolytika wie L365.260 sollte unter Verwendung von Tiermodellen mit verstärkter Bewertung ethologischer Verhaltensweisen erfolgen. Dabei sollten für die zentrale Akutadministration Versuchsbedingungen geschaffen werden, die den inneren Angststatus der Tiere nicht beeinflussen. Denkbar ist neben einer Verbesserung der Rezeptorspezifität von Antagonisten auch die Verbesserung ihrer ZNS-Gängigkeit, da durch diese eine intracerebrale Konzentrationserhöhung und somit eine verbesserte Rezeptoraktivierung erreicht würde. Ergänzend müssen auch die Effekte bei chronischer Verabreichung weiter erforscht werden, um die Entwicklung zum klinisch einsetzbaren Anxiolytikum voranzutreiben. Effekte wie Toleranzentwicklung, Abhängigkeit, die bisher noch nicht beschrieben wurden, müssen für die klinische Anwendung eindeutig ausgeschlossen werden können. Daher müssen die Effekte chronischer Verabreichung weiter erforscht werden, um die Entwicklung zum klinisch einsetzbaren Anxiolytikum voranzutreiben.

