

1. Einleitung

Angsterkrankungen beim Menschen zählen zu den häufigsten psychiatrischen Störungen. Sie werden seit Beginn der 80er Jahre nicht mehr nur als Folgeerscheinungen von Konflikten und unvollständiger Abwehr bzw. als Begleiterscheinung anderer psychiatrischer Erkrankungen angesehen, sondern als Erkrankung sui generis. Aufgrund dieser Sichtweise ist es möglich, spezifische Angststörungen zu erkennen, zu diagnostizieren und gezielte pharmakologische Therapien anzusetzen (Kasper und Ruhrmann, 1993).

Angst ist ein emotionaler Zustand, der als unangenehm empfunden wird. Er ist lebensnotwendig, da er Gefahren signalisiert. Der Zustand Angst dient der Vermeidung bzw. Abwehr einer Gefahr und ist u.U. gekennzeichnet durch psychische und physische Begleiterscheinungen, z.B.: Unsicherheit, Unruhe, Erregung bis Panik, Bewußtseins-, Denk- oder Wahrnehmungsstörungen, Anstieg von Puls- und Atemfrequenz, verstärkte Darm- und Blasenaktivität, Übelkeit, Zittern und Schweißausbrüche.

Als „normale“ Angst bezeichnet man das Gefühl einer unbestimmten Bedrohung. Pathologische Angst ist mit einer konkreten, jedoch für Außenstehende nicht existierenden Bedrohung verbunden (Lal und Emmett-Oglesby, 1983).

Krankhafte Angstzustände des Menschen kommen bei sogenannter frei flottierender Angst ohne realen Auslöser, bei Phobien oder Angstneurosen und bei konkreter Bedrohung vor. Es können neurotische (z.B. Hysterie), psychotische (Schizophrenie) oder somatische Krankheitssymptome (z.B. Angina pectoris) bei dem krankhaften Zustand der Angst auftreten. Ängste können Patienten in kritischen Phasen schwerer Krankheiten befallen, wie z.B. bei Bluthochdruck, Asthma und vor allem bei Rhythmusstörungen oder plötzlichen Schmerzzuständen des Herzens.

Sogenannte Realangst, d.h. Reaktionen auf tatsächlich vorhandene Bedrohung, bezeichnet man als Furcht. Im Gegensatz zur Angst ist die Furcht stets objektbezogen und bleibt daher nach Art und Umfang der Bedrohung angepaßt.

Die neurobiologischen Mechanismen sowohl der „normalen“ als auch der krankhaften Angst werden bis jetzt nicht ausreichend verstanden (Lal und Emmett-Oglesby, 1983). Außerdem gibt es einen großen Bedarf an neuen Anxiolytika. Um potentielle Anxiolytika zu charakterisieren und für den späteren Einsatz in der Klinik zu prüfen, ist es notwendig, Tierversuche durchzuführen.

Angst beim Tier bezeichnet man als Zustand von Unruhe und Aufgeregtheit bei Bedrohung. Sie ist ein aus dem Gefahrenschutzzinstinkt entwickelter Affekt, der sich im akuten Ausbruch

(Schreck) oder schleichend als Erschütterung bzw. Hemmung manifestiert.

Bei Hunden und Katzen sind krankhafte Ängste bekannt. Dazu gehören z.B. Trennungsängste mit Lautäußerungen oder Zerstörungsängste und verschiedene andere Angstzustände wie panische Angst mit Hyperästhesie oder Phobie (Marder, 1991).

Bei Ratten ist nicht nur die angeborene Angst, wie Höhenangst oder Neophobie, sondern auch die durch jegliche Erfahrung erworbene Angst bekannt.

Die Beurteilung des subjektiven Faktors Angst ist bei Ratten nur indirekt anhand von Verhaltensweisen und Reaktionen möglich. Zur Bewertung der Angst könnten die vegetativen Begleiterscheinungen erfaßt werden. Jedoch ist bei Ratten die Messung von vegetativen Symptomen aufwendig und kompliziert. Außerdem werden durch den dabei entstehenden Streß bzw. durch die vorher notwendigen Maßnahmen wie Implantation von Sendern die Tiere stark beeinflusst und somit die Messung der verschiedenen Angstsymptome schwer möglich gemacht.

Deshalb ist es üblich, daß angst-assoziierte Verhaltensweisen im Tierexperiment untersucht werden. In diesen Verhaltenstests werden unterschiedliche Arten von Reizen genutzt und natürliche Ängste von Ratten, wie „Angst vor der Mitte eines Raumes“, bewertet.

In der vorliegenden Arbeit wurden genmanipulierte Ratten mit der Bezeichnung transgenic hypertensive rat (mRen2)²⁷ (TGR-Ratten) verwendet. Diese genmanipulierte Ratte besitzt zusätzlich das Ren-2-Gen der DBA-Maus, welches starken Bluthochdruck verursacht. Da bei den transgenen Ratten vor allem die Konzentration des zentralen Angiotensins erhöht ist, kann mit diesem Rattenmodell auch die Rolle des zentralen Angiotensins näher untersucht werden. Zentrales Angiotensin ist an der Ausprägung verschiedener Verhaltenseffekte, so auch am Angstverhalten, beteiligt.

Die TGR-Ratte entstand ursprünglich aus der Sprague-Dawley-Ratte (SD-Ratte) deren Genom verändert wurde. Die SD-Ratten sind die in den USA am häufigsten genutzten Versuchstiere für pharmakologische Studien. In Europa hingegen werden meistens die Wistar-Ratten verwendet.

Ziel dieser Arbeit ist es, Angstverhalten und damit eng verbundene spontane Verhaltensweisen an der TGR-Ratte zu charakterisieren. Vor den Untersuchungen zum Angstverhalten der TGR-Ratte wurden unterschiedliche Zuchtlinien und Rattenstämme in unterschiedlichen Angsttests miteinander verglichen. Diese Untersuchungen waren notwendig, um Verhaltensunterschiede bei verschiedenen Zuchtlinien und Rattenstämmen zu ermitteln. Die Ergebnisse der Tests mit unterschiedlichen Rattenstämmen wurden mit denen der SD-Ratte verglichen. Da die SD-Ratte erst durch die Einführung der Techniken zur Herstellung transgener Ratten verwendet wird, ist es notwendig ihre „Tauglichkeit“ für Angsttests zu überprüfen.