

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

**Angstverhalten bei Ratten:
Stammes- und Zuchtlinienunterschiede**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bettina Bert
Tierärztin aus Freiburg

Berlin 2001
Journal Nr. 2490

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. F. G. Schmidt

Erste Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. H. Fink

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. N.-Ch. Juhr

Tag der Promotion: 1. Juni 2001

Meinen Eltern,
Ano und Omi

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1.	Angst	3
2.1.1.	Angst beim Menschen	3
2.1.2.	Tierexperimentelle Angsttests	4
2.1.3.	Einflußfaktoren auf das Angstverhalten	9
2.1.3.1.	Variabilität in der Versuchsanordnung	9
2.1.3.2.	Unterschiede des verwendeten Tiermaterials	11
2.1.3.2.1.	Spezies, Alter und Geschlecht	11
2.1.3.2.2.	Stammesunterschiede	12
2.2.	Das zentrale GABAerge Transmissionssystem	14
2.2.1.	Die GABA-Rezeptoren	14
2.2.2.	Die Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA _A -Rezeptor	15
2.2.3.	Wirkungsmechanismus von Benzodiazepinen	16
2.2.3.1.	Diazepam	17
2.3.	Das zentrale serotonerge Transmissionssystem	19
2.3.1.	Der Neurotransmitter Serotonin	19
2.3.2.	Biosynthese, Freisetzung und Metabolismus von Serotonin	20
2.3.3.	Ursprungsgebiete und Projektionen der serotonergen Neurone	20
2.3.4.	Klassifizierung, Verteilung und Funktion der Serotonin-Rezeptoren	22
2.3.5.	Ausgewählte serotonerg wirksame Pharmaka	24
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	26
3.1.	Material und Methoden	26
3.1.1.	Versuchstiere	26
3.1.2.	Verwendete Substanzen	27
3.1.3.	Verhaltenspharmakologische Untersuchungen	28
3.1.3.1.	Versuchsdurchführung	28

3.1.3.2.	Verwendete Verhaltenstests	28
3.1.3.3.	Versuchsanordnung	33
3.1.4.	Analytische Untersuchungen	34
3.1.4.1.	Bestimmung der Konzentration von Diazepam und drei seiner Metaboliten im Blutplasma	34
3.1.4.2.	Bestimmung der Gehalte von Serotonin in drei Gehirngebieten	37
3.1.5.	Versuchsauswertung und Statistik	40
3.2.	Ergebnisse	42
3.2.1.	Ergebnisse der verhaltenspharmakologischen Untersuchungen	42
3.2.1.1.	Einfluß der Aufzuchtbedingungen auf das Angstverhalten von drei Fischerzuchtlinien	42
3.2.1.2.	Wirkung von Diazepam, 8-OH-DPAT und Ritanserin auf das Angstverhalten von Fischer/Winkelmann-, Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten	49
3.2.1.2.1.	Vergleich der Kontrollgruppen	49
3.2.1.2.2.	Wirkung von Diazepam	56
3.2.1.2.3.	Wirkung von 8-OH-DPAT	69
3.2.1.2.4.	Wirkung von Ritanserin	78
3.2.2.	Ergebnisse der analytischen Untersuchungen	80
3.2.2.1.	Bestimmung der Konzentrationen von Diazepam und drei seiner Metaboliten im Blutplasma	80
3.2.2.2.	Bestimmung der Serotoningehalte in drei Gehirngebieten	82
4.	DISKUSSION	85
4.1.	Verhaltenspharmakologische Untersuchungen	86
4.1.1.	Einfluß der Aufzuchtbedingungen	87
4.1.2.	Vergleich der Kontrollgruppen	89
4.1.3.	Wirkung von Diazepam	91
4.1.4.	Wirkung von 8-OH-DPAT	94
4.1.5.	Wirkung von Ritanserin	95

4.2.	Analytische Untersuchungen	96
4.2.1.	Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Diazepam und drei seiner Metaboliten	96
4.2.2.	Bestimmung der Serotoningehalte in drei Gehirngebieten	97
5.	ZUSAMMENFASSUNG	101
6.	SUMMARY	104
7.	LITERATURVERZEICHNIS	107

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-2-(Di-N-Propylamino)Tetralin
ATP	Adenosintriphosphat
BgVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GABA	γ -Aminobuttersäure
HPLC	Hochleistungs-Flüssigchromatographie, High Performance Liquid Chromatography
ICD	International Classification of Mental and Behavioral Disorders
i.p.	intraperitoneal
IUPHAR	International Union of Pharmacology
LSD	Lysergsäurediethylamid, Lysergid
NaCl	Natriumchlorid, Kochsalz
NaH ₂ PO ₄	Natriumdihydrogenphosphat
NaOH	Natriumhydroxid
Nc.	Nucleus
PCA	Perchlorsäure
rpm	Umdrehungen pro Minute, rounds per minute
SAP	Stretch Attend Postures
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

LEBENS LAUF

Name: Bettina Anna Renate Bert

Geburtstag: 27. Januar 1971

Geburtsort: Freiburg i. Brsg.

Eltern: Renate Bert, geb. Heid, Dipl.-Ing. Architektur
Paul Bert, Stadtbaudirektor i.R., Dipl.-Ing. Architektur

Schulbildung: 1977-1981 Weiherhof-Grundschule Freiburg
1981-1990 Friedrichs-Gymnasium Freiburg
1990 Abitur

Studium: 1990-1991 Biologie Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
1991-1997 Veterinärmedizin, Humboldt Universität Berlin (später Freie Universität Berlin, Standort Mitte)

Approbation als Tierärztin: Februar 1997

Beruflicher Werdegang: 1997 Freie Mitarbeiterin, Robert Koch-Institut Berlin
1998 – 1999 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Fakultät, Humboldt Universität Berlin
seit November 1999 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, FB Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

DANKSAGUNG

Mein aufrichtiger Dank gilt Frau Professor Dr. H. Fink für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Anleitung sowie für das große Interesse an einem zügigen Voranschreiten der Dissertation. Besonders hilfreich war, daß sie jederzeit mit wertvollen Hinweisen und Ratschlägen zur Seite stand.

Bei Herrn Dr. A. Rex möchte ich mich ganz herzlich für die wissenschaftliche und praktische Hilfestellung sowie für seine unermüdliche Unterstützung und sein stets offenes Ohr für jede noch so kleine Frage bedanken.

Herrn Dr. R. Sohr bin ich für die Durchführung der HPLC-Messungen und für seine Erläuterungen zu Fragestellungen, die sein chemisches Fachwissen bedurften, zu großem Dank verpflichtet.

Frau W. Keilert gilt mein Dank für die Einarbeitung in die Verhaltensversuche, und Frau C. Tanneberger danke ich für die Anleitung zur Aufbereitung der Gehirne.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau C. Sprang für die praktische Hilfestellung und ihren freundschaftlichen Beistand bedanken. Ebenfalls danke ich Frau R. Hartmann für die kurzfristig gewährte Hilfe bei den Blutentnahmen.

Vielen Dank auch Frau Dr. M. Voits und Herrn Dr. J.-P. Voigt, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt Bryan, der meinen Launen gegenüber so nachsichtig war, und dessen moralische Unterstützung wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Zuhilfenahme der im Literaturverzeichnis aufgeführten Unterlagen angefertigt habe.

Berlin, 31.01.2001

Bettina Bert