

## 1. EINLEITUNG

Angststörungen gehören zu den häufigsten Formen psychischer Erkrankungen und schränken das Leben der Betroffenen erheblich ein. Die Angst wird als ein Gefühlszustand definiert, der einer unbestimmten Lebensbedrohung und Beklemmung entspricht. Sie kann, von allgemeiner Lebensangst bis zur Todesangst gesteigert, in unterschiedlichen Graden auftreten und wird von vegetativen Symptomen, wie erhöhter Pulsfrequenz, Schweißausbrüchen und Zittern, begleitet.

Die Behandlung pathogener Angstzustände gestaltet sich nicht einfach; meist ist neben der Psychotherapie eine medikamentöse Therapie notwendig. Seit Anfang der 40er Jahre bemühte sich die Wissenschaft gezielt, angstmindernde Medikamente, sogenannte Anxiolytika, zu entwickeln. Jedoch zeigten viele der damals eingesetzten Psychopharmaka, wie Barbiturate oder Meprobamat, enorme Nebenwirkungen, z.B. ein hohes Suchtpotential sowie starke Sedation, die eine langfristige Therapie fragwürdig erscheinen ließen.

Der große Durchbruch gelang Ende der 50er Jahre mit der zufälligen Entdeckung der Benzodiazepine (für eine Übersicht siehe Sternbach, 1979), die eine sehr gute anxiolytische Wirkung besitzen. Diazepam wurde 1963 erstmals unter dem Namen Valium<sup>®</sup> zugelassen und gilt seither, neben anderen Benzodiazepinen, als Mittel der Wahl zur Behandlung von Angstzuständen (Hollister, 1978). Jedoch wirken auch die Benzodiazepine nicht rein anxiolytisch, sondern sind zusätzlich appetitanregend, sedativ, antikonvulsiv, zentral muskelrelaxierend und besitzen ein nicht zu unterschätzendes Suchtpotential.

Das Bestreben der Wissenschaft ist daher, die zentralnervösen Mechanismen von pathogenen Angstzuständen aufzuklären und Anxiolytika zu entwickeln, die gezielt an diesen Mechanismen angreifen. Schon seit ein paar Jahrzehnten wird dem serotonergen Transmissionssystem eine große Rolle in der Entwicklung von Angststörungen zugeschrieben (Wise et al., 1972). Mit dem Bekanntwerden einzelner Subtypen der Serotonin(5-HT, 5-Hydroxytryptamin)-Rezeptoren (Hoyer et al., 1994) und der Herstellung Rezeptorspezifischer Liganden konnte ein wichtiger Beitrag zur Aufklärung der Angstmechanismen geleistet werden. So wird insbesondere den 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2A/2B/2C</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>- und 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren eine angstmodulierende Funktion zugesprochen (Barnes und Sharp, 1999).

Die Testung neuer Substanzen im Tierversuch ist unumgänglich. Diese wird allerdings dadurch erschwert, daß in den verschiedenen Labors trotz ähnlicher Versuchsbedingungen von sehr unterschiedlichen Ergebnissen berichtet wird. Dem 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten 8-OH-DPAT

werden beispielsweise anxiolytische, anxiogene bzw. keine Wirkung zugeschrieben (siehe Griebel, 1995). Diese unterschiedlichen Wirkungen können auf vielfältigen Ursachen beruhen, da das Angstverhalten der Versuchstiere sowohl von endogenen, wie Spezies, Alter oder Geschlecht, als auch von exogenen Faktoren, wie Laborbedingungen oder Wahl des verwendeten Verhaltenstests, beeinflusst wird (Rodgers und Cole, 1994).

Ein weiterer wesentlicher Faktor ist das unterschiedliche „Ausgangsverhalten“ der zu untersuchenden Tiere. Solche Unterschiede sind von Inzucht-Rattenstämmen bekannt, die eigens auf die Ausprägung verschiedener Angstverhaltensweisen gezüchtet wurden (siehe Gentsch et al., 1988). Für die Überprüfung neuer Substanzen werden aber meist Auszucht-Rattenstämme (z.B. Wistar-Ratten) oder Inzuchtlinien ohne eine besondere Merkmalsausprägung (z.B. Fischer-Ratten) verwendet. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher zu untersuchen, ob bei diesen Rattenstämmen Unterschiede im Angstverhalten auftreten und inwieweit diese Unterschiede die Wirkung von Anxiolytika beeinflussen.

Zuerst soll anhand von drei verschiedenen Zuchtlinien festgestellt werden, wie sich Aufzuchtbedingungen auf das Angstverhalten von Ratten auswirken.

Anschließend wird das Verhalten von zwei verschiedenen Rattenstämmen und einer Zuchtlinie, die häufig in tierexperimentellen Studien verwendet werden, in drei Angstmodellen beschrieben.

Weiterhin wird untersucht, ob die anxiolytische Wirkung von Diazepam, 8-OH-DPAT und Ritanserin bei diesen Tieren differiert.

Bei Unterschieden in der Wirkung der oben aufgeführten Substanzen wird überprüft, ob dies auf eine ungleiche Pharmakokinetik der Rattenstämme bzw. -zuchtlinien zurückzuführen ist.

Da das serotonerge Transmissionssystem wesentlich an der Entstehung von Angstzuständen beteiligt ist, wird mit Hilfe der Bestimmung des Serotoningehaltes in drei Gehirngebieten festgestellt, ob sich Unterschiede im Angstverhalten darin widerspiegeln. Gleichzeitig soll geprüft werden, inwiefern sich die systemische Gabe einer anxiolytisch wirkenden Substanz auf den Serotoningehalt im Gehirn auswirkt.