

5. ZUSAMMENFASSUNG

Pathologische Angstzustände gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen des Menschen. Die Entwicklung einer geeigneten und dauerhaften Therapie ist daher von großem öffentlichen Interesse. Die neuropharmakologische Forschung beschäftigt sich mit der Aufklärung zentraler Mechanismen, die für die Entstehung von Angststörungen verantwortlich sind und arbeitet intensiv an der Entwicklung neuer Anxiolytika. Benzodiazepine, die als Anxiolytika bei Mensch und Tier eingesetzt werden, zeichnen sich durch eine große therapeutische Breite aus, besitzen aber auch unerwünschte Nebenwirkungen. Infolgedessen ist die Entwicklung von rein anxiolytisch wirkenden Pharmaka notwendig. Dies wird allerdings dadurch erschwert, daß insbesondere bei serotonerg wirksamen Substanzen von sehr widersprüchlichen Wirkungen im Tierversuch berichtet wird. So wurden anxiolytische und anxiogene, aber auch keine Effekte festgestellt, obwohl dieselben tierexperimentellen Verhaltenstests verwendet wurden. Neben den unterschiedlichen Laborbedingungen können Unterschiede der verwendeten Versuchstiere Ursache dafür sein. Insbesondere Stammes- bzw. Zuchtlinienunterschiede haben eine große Auswirkung auf das Angstverhalten der Tiere und könnten somit für die unterschiedliche Wirkung neu entwickelter Substanzen maßgeblich sein.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß von Stammes- und Zuchtlinienunterschieden auf das Angstverhalten von Ratten näher zu untersuchen. Zudem sollte überprüft werden, inwiefern sich unterschiedliches Angstverhalten auf die Wirkung von verschiedenen Anxiolytika auswirkt. Weiterhin sollte festgestellt werden, ob sich der Metabolismus dieser Anxiolytika bei den verwendeten Tieren unterscheidet. Serotonin spielt eine bedeutende Rolle in der Entstehung von pathogenen Angstzuständen. Deshalb sollte abschließend geklärt werden, ob bei den untersuchten Rattenstämmen bzw. -zuchtlinien Unterschiede im Serotoningehalt bestimmter Hirnstrukturen vorliegen.

Um den Einfluß der Aufzuchtbedingungen auf das Angstverhalten von Ratten zu erfassen, wurden drei Zuchtlinien (Fischer-Ratten von Winkelmann, Schönwalde und Charles River) im institutseigenen Tierstall aufgezogen und mit direkt von den Züchtern bezogenen Fischer-Ratten verglichen. Die Experimente wurden an drei Tiermodellen der Angst durchgeführt, dem Elevated plus maze-, dem Black and white box- und dem modifizierte Open field-Test. Die Ergebnisse zeigten, daß die Aufzuchtbedingungen das Angstverhalten von Ratten

beeinflussen. So waren Fischer/Schönwalde-Ratten unter unseren Aufzuchtbedingungen weniger ängstlich, Fischer/Winkelmann-Ratten zeigten im Vergleich zu den gekauften Tieren dagegen ein ängstlicheres Verhalten.

Die verhaltenspharmakologischen Untersuchungen wurden an zwei unterschiedlichen Wistar-Zuchtlinien (Winkelmann und BgVV) und an einem Fischer-Stamm (Winkelmann) durchgeführt. Für die Experimente wurden die oben erwähnten Angsttests verwendet. Als Anxiolytika wurden Diazepam, 8-OH-DPAT und Ritanserin eingesetzt.

Die Wistar/Winkelmann-Ratten erwiesen sich in allen drei Verhaltenstests weniger ängstlich als die Fischer/Winkelmann- und die Wistar/BgVV-Ratten. Die Wistar/BgVV-Ratten waren im Elevated plus maze-Test wiederum ängstlicher als die Fischer/Winkelmann-Ratten, in den beiden anderen Tests zeigten sie ein vergleichbares Verhalten.

Diazepam wirkte bei den ängstlichen Fischer/Winkelmann-Ratten schon in niedriger Dosis anxiolytisch. Dagegen erzeugte es bei den wenig ängstlichen Wistar/Winkelmann-Ratten keine Anxiolyse. Bei den Wistar/BgVV-Ratten konnte eine Tendenz zur Anxiolyse festgestellt werden.

8-OH-DPAT hatte bei den drei Versuchsgruppen in den verwendeten Verhaltenstests keine Wirkung auf das Angstverhalten. Auch Ritanserin, welches nur im Elevated plus maze-Test untersucht wurde, zeigte sich wirkungslos.

Da deutliche Unterschiede zwischen den Rattenstämmen bzw. -zuchtlinien in der anxiolytischen Wirkung von Diazepam nachgewiesen werden konnten, wurden die Blutplasmakonzentrationen von Diazepam und drei seiner Metaboliten, N-Desmethyldiazepam, Temazepam und Oxazepam, zum Zeitpunkt der Verhaltenstests bestimmt. Die Konzentrationen der gemessenen Substanzen waren bei den Fischer/Winkelmann-Ratten im Vergleich zu den beiden Wistar-Zuchtlinien erheblich höher. Die beiden Wistar-Zuchtlinien unterschieden sich nicht voneinander. Das Verhältnis von N-Desmethyldiazepam und Temazepam war bei den Fischer/Winkelmann-Ratten ausgewogen, während bei den beiden Wistar-Zuchtlinien der Anteil an Temazepam deutlich geringer war.

Zur Untersuchung von Unterschieden im zentralen serotonergen Transmissionssystem wurden die Gehalte von Serotonin im präfrontalen Kortex, Hippokampus und in der medianen/dorsalen Raphe bestimmt. Auch hier ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen

den Rattenstämmen bzw. -zuchtlinien. Bei den ängstlicheren Fischer/Winkelmann-Ratten waren die Gehalte sowohl im präfrontalen Kortex als auch im Hippokampus im Vergleich zu den Wistar-Zuchtlinien deutlich höher. Die Wistar/BgVV-Ratten nahmen eine Mittelstellung ein. Hier lagen die Serotoningehalte im Hippokampus und den beiden Raphekernen unter denen der Wistar/Winkelmann-Ratten.

Die Gabe von Diazepam wirkte sich unterschiedlich auf die zentralen Serotoningehalte aus. Während Diazepam bei den ängstlichen Fischer/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten eine deutliche Senkung der Gehalte im präfrontalen Kortex und im Hippokampus erreichte, wurde bei den wenig ängstlichen Wistar/Winkelmann-Ratten nur der Gehalt im Hippokampus reduziert. Der Gehalt in den Raphekerngebieten wurde bei allen drei Gruppen von der Diazepam-Gabe nicht beeinflusst.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, daß sowohl Aufzuchtbedingungen als auch Stammes- bzw. Zuchtlinienunterschiede einen großen Einfluß auf das Angstverhalten von Ratten haben. Unterschiede im „Ausgangsverhalten“ können die Wirkungen von Pharmaka im Tierexperiment beeinflussen und sowohl falsch negative als auch falsch positive Ergebnisse erzeugen.

Ebenfalls weisen die Ergebnisse darauf hin, daß die unterschiedliche Wirkung von Diazepam auf eine unterschiedliche Beteiligung der Stoffwechselwege zurückzuführen ist.

Die Unterschiede im Angstverhalten der untersuchten Rattenstämme bzw. -zuchtlinien scheinen sich auch in Unterschieden im serotonergen Transmissionssystem widerzuspiegeln. Zudem läßt die vorliegende Arbeit vermuten, daß die Wirkung von Diazepam auf den zentralen Serotoningehalt vom verwendeten Rattenstamm abhängig ist.

Daher sollten Stammes- bzw. Zuchtlinienunterschiede bei zukünftigen Untersuchungen berücksichtigt werden, und es wird empfohlen, die Herkunft der Tiere zu beachten und bei der Methodenbeschreibung exakt anzugeben.