1. EINLEITUNG

Weltweit leiden etwa 450 Millionen Menschen unter psychischen bzw. neurologischen Störungen oder unter den psychosozialen Folgen des Alkohol- und Drogenmissbrauchs (WHO, 2001).

Obwohl die meisten Menschen in ihrem Leben einen genussorientierten Alkoholgebrauch beibehalten, lassen sich jedoch oft schädliche Folgen des Alkoholkonsums nachweisen. Nach Angaben der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen (2001) gebrauchen in Deutschland ca. 95 % der Männer und 90 % der Frauen gelegentlich Alkohol. Von schädlichem Konsum betroffen sind 2,7 Millionen Einwohner und behandlungsbedürftig alkoholabhängig sind in Deutschland 1,6 Millionen Menschen. Das Bundesministerium für Gesundheit ging von etwa 42 000 Personen jährlich aus, deren Tod direkt oder indirekt in Verbindung mit Alkohol steht. Die Kosten alkoholbezogener Krankheiten werden pro Jahr auf über 20 Milliarden Euro geschätzt (Bundesministerium für Gesundheit, 2000).

Auch Angststörungen zählen aufgrund der hohen Verbreitung und des häufig damit verbundenen Arbeitsausfalls zu den kostenintensiven Erkrankungen. In Deutschland erfüllen 14,5 % der befragten Bürger zwischen 18 und 65 Jahren im Zeitraum von 12 Monaten die internationalen Diagnosekriterien für eine Angststörung (Wittchen und Jacobi, 2004).

Alkoholabhängigkeit und Angststörungen sind also von enormer sozialer, klinischer und ökonomischer Bedeutung für unsere Gesellschaft.

Deshalb beschäftigt sich ein großer Teil der neurobiologischen Forschung mit der Aufklärung zentralnervöser Mechanismen von Alkoholeffekten und Angststörungen sowie deren Zusammenhängen. Die heutige Wissenschaft geht davon aus, dass biologische, psychologische und soziale Faktoren unterschiedlich zusammenwirken und in einer bestimmten Kombination zu Alkoholmissbrauch, Alkoholabhängigkeit und Angststörungen führen können (Feuerlein et al., 1998).

In der Klinik besteht zwischen Alkoholabhängigkeit und Angststörungen eine hohe Komorbidität (Kushner et al., 1999; Schuckit und Hesselbrock, 1994). Insgesamt sind die empirischen Belege für Erklärungen dieser Doppeldiagnose jedoch nicht ausreichend vorhanden (Kushner et al., 1999, 2000; Schneider et al., 2001).

Die angstdämpfende Wirkung von Alkohol ist seit langem allgemein bekannt und ängstliche Menschen nutzen die anxiolytische Wirkung von Alkohol im Sinne einer Selbstmedikation (Quitkin et al., 1972, Kushner et al., 2000). Als wesentlicher Risikofaktor in der Entstehung einer Alkoholabhängigkeit zeigte sich dabei das Ausmaß der akuten Alkoholwirkungen (Schuckit und Smith, 1996).

Angst bzw. Angststörungen können auch als toxische Effekte oder als kognitive Folge von Alkoholmissbrauch oder -entzug auftreten. Zusätzlich wird eine gemeinsame Ätiologie, die zu Alkoholabhängigkeit und Angststörungen führt, diskutiert (Baving und Olbrich, 1996).

Welche zentralnervösen Mechanismen für die Entstehung der Alkoholabhängigkeit und der Angststörungen eine Rolle spielen, ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Unumstritten scheint jedoch eine Beteiligung des serotonergen Transmittersystems an der Vermittlung der Effekte von Alkohol im zentralen Nervensystem und an der Entwicklung der Alkoholtoleranz und -abhängigkeit zu sein (LeMarquand et al., 1994, , Eckardt, 1998). Verschiedene Befunde weisen darauf hin, dass alkoholkranke Personen einen niedrigen Spiegel des Hauptmetaboliten von Serotonin, 5-HIAA, in der Zerebrospinalflüssigkeit aufweisen (LeMarquand et al., 1994; Virkuunen et al., 1995). Auch Studien an Rattenlinien, die auf unterschiedliche Alkoholpräferenz und Alkoholaufnahme gezüchtet wurden, belegen eine verminderte Aktivität des serotonergen Neurotransmissionssystems (Devoto und Mitarbeiter, 1998, McBride et al., 1993, 1994). Obwohl die klassische Hypothese der Alkoholabhängigkeit davon ausgeht, dass über Substanzen, die die Serotonintransmission im ZNS steigern, die Alkoholaufnahme gesenkt werden kann (Sellers et al., 1992), zeigten diese Substanzen nur eingeschränkten Erfolg in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit (LeMarquand et al., 1994; Sellers et al., 1992). Ebenso ist das serotonerge Transmissionssystem an der Ausprägung des Angstverhaltens beteiligt (Graeff et al., 1996).

Doch im Gegensatz zu den niedrigen Serotoninaktivitäten bei Alkoholabhängigkeit wird eine erhöhte zentrale Serotoninfreisetzung mit einem gesteigerten Angstverhalten in Verbindung gebracht (Barnes und Sharp, 1999; Griebel, 1995). Das bestärken auch die Untersuchungen von Stein und Mitarbeitern (1977) sowie Rex und Mitarbeitern (1993). Diese belegen, dass anxiolytisch wirkende Substanzen den Serotoninumsatz senken können.

So wird deutlich, dass Angst und Alkoholabhängigkeit zwar meist miteinander korrelieren, ersteres aber mit einem hohem und letzteres mit einem niedrigen Serotoninspiegel im Gehirn in Verbindung gebracht wird.

Die vorliegende Arbeit soll einen möglichen Ansatz zur Klärung dieses Widerspruchs beitragen. Aus diesem Grund werden das Angstverhalten, die Wirkung akuter Alkoholgaben und das zentrale Serotoninsystem in einem Versuch an Ratten auf ihre Zusammenhänge geprüft.

Zunächst wird anhand von zwei Rattenstämmen und einer Zuchtlinie untersucht, ob sich deren Angstverhalten im Elevated plus maze-Test unterscheidet. Danach wird geprüft, welche Wirkung akute Ethanolgaben während des Elevated plus maze-Testes hervorrufen und kontrolliert, ob sich die drei Versuchsgruppen im Metabolismus von Ethanol unterscheiden. In nachfolgenden Mikrodialyseuntersuchungen werden die Einflüsse einer akuten Ethanolgabe und einer aversiven, Angst auslösenden Umgebung, das Elevated plus maze, auf die extrazelluläre Serotoninfreisetzung im medialen präfrontalen Kortex einer Wistar-Zuchtlinie untersucht.

Bei den Untersuchungen der extrazellulären Serotoninfreisetzung wird das Augenmerk auf den medialen präfrontalen Kortex gerichtet, da er einer der Zielstrukturen der Projektionen serotonerger Neurone ist (Wedekind, 2004). Des weiteren ist er an der Ausprägung des Angstverhaltens beteiligt (Shah und Treit, 2003) und scheint besonders sensibel für die akuten und chronischen Wirkungen von Alkohol zu sein (Lyvers, 2000).