

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Universitätsklinikum Charité  
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität Berlin  
eingereicht über den  
Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

---

**Verhaltens- und neurochemische Untersuchungen nach Läsionen des  
medianen und dorsalen Raphekerns der Ratte**

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

vorgelegt von  
*Heike Thomas*  
Tierärztin aus Herne

Berlin 2000  
Journal-Nr. 2420

Gedruckt mit Genehmigung  
des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Prodekan für die Lehre: Univ.-Prof. Dr. G. Hildebrandt

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. H. Fink

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. R. Morgenstern

Tag der Promotion: 29. September 2000

Meinen Eltern  
und meiner Großmutter

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2. LITERATURÜBERSICHT.....</b>	<b>3</b>
2.1. Der Neurotransmitter Serotonin.....	3
2.1.1. Anatomie der serotonergen Ursprungkerne.....	4
2.1.2. Serotonerge Projektionen zum Vorderhirn.....	6
2.1.3. Synthese und Metabolismus von Serotonin.....	8
2.1.4. Einteilung und Verteilung der Serotonin-Rezeptoren.....	9
2.2. Angst.....	14
2.2.1. Pathologische Angstzustände beim Menschen.....	14
2.2.2. Angst im tierexperimentellen Verhaltenstest.....	15
2.2.3. Angst und Serotonin.....	20
2.3. Ernährungsverhalten.....	22
2.3.1. Eßstörungen und Serotonin.....	22
2.3.2. Nahrungsaufnahme und CCK.....	24
2.4. Neurotoxine.....	27
2.5. Nachweis von Neurotransmittern <i>in vivo</i> .....	29
2.5.1. Intrazerebrale Mikrodialyse.....	30
<b>3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....</b>	<b>33</b>
3.1. Material und Methoden.....	33
3.1.1. Tiermaterial.....	33
3.1.2. Verwendete Substanzen.....	34
3.1.3. Technik der neurotoxischen Läsion.....	35
3.1.4. Tiergruppen und Versuchsdurchführung.....	36

3.1.5.	Verhaltenspharmakologische Untersuchung.....	38
3.1.5.1.	Elevated plus maze.....	38
3.1.5.2.	Hole Board.....	40
3.1.5.3.	RotaRod.....	41
3.1.6.	Untersuchung des Nahrungsaufnahmeverhaltens.....	42
3.1.7.	Mikrodialyse - Untersuchungen im ZNS.....	43
3.1.7.1.	Vorbereitung der Mikrodialyse-sonde.....	44
3.1.7.2.	Implantation der Führungskanüle.....	45
3.1.7.3.	Durchführung der Mikrodialyseversuche.....	46
3.1.7.4.	Analyse der Mikrodialysate.....	48
3.1.8.	Überprüfung der Läsionstechnik.....	50
3.1.8.1.	Gehaltsbestimmung von Serotonin in verschiedenen Gehirnstrukturen.....	50
3.1.8.2.	Histologie.....	51
3.1.9.	Versuchsauswertung und statistisches Verfahren.....	52
3.2.	Ergebnisse.....	53
3.2.1.	Ergebnisse der Gehaltsbestimmungen in verschiedenen Gehirnstrukturen.....	53
3.2.2.	Ergebnisse der histologischen Untersuchung.....	55
3.2.3.	Ergebnisse der verhaltenspharmakologischen Untersuchungen.....	56
3.2.3.1.	Folgen der Läsion des medianen Raphekerns.....	56
3.2.3.2.	Folgen der Läsion des dorsalen Raphekerns.....	63
3.2.3.3.	Folgen der Läsion des medianen und des dorsalen Raphekerns.....	64
3.2.4.	Ergebnisse der Untersuchung des Nahrungsaufnahmeverhaltens.....	66
3.2.4.1.	Einfluß der Läsion des medianen Raphekerns auf die Wirkung von CCK.....	67
3.2.4.2.	Einfluß der Läsion des dorsalen Raphekerns auf die Wirkung von CCK.....	68
3.2.5.	Ergebnisse der Mikrodialyseversuche.....	69
3.2.5.1.	Mikrodialyse an freibeweglichen Ratten auf dem Elevated plus maze nach Läsion des medianen Raphekerns.....	69
3.2.5.2.	Mikrodialyse an freibeweglichen Ratten nach Läsion des medianen Raphekerns und Applikation von Fenfluramin.....	71
4.	DISKUSSION.....	72
4.1.	Verhaltensuntersuchungen nach Läsion des medianen Raphekerns.....	73
4.2.	Mikrodialyse.....	77

4.2.1.	Mikrodialyseuntersuchung an freibeweglichen Ratten auf dem Elevated plus maze nach Läsion des medianen Raphekerns.....	77
4.2.2.	Mikrodialyseuntersuchung an freibeweglichen Ratten im Heimatkäfig nach Applikation von Fenfluramin.....	82
4.3.	Verhaltensuntersuchungen nach Läsion des dorsalen Raphekerns.....	82
4.4.	Verhaltensuntersuchungen nach Läsion des medianen und des dorsalen Raphekerns.....	83
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	86
6.	SUMMARY.....	88
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	90

## Abkürzungsverzeichnis

5,7-DHT	5,7-Dihydroxytryptamin
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-N,N-Dipropyl-2-Aminotetralin
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CCK	Cholezystokinin
CCK-8S	sulfatiertes Cholezystokinin-Oktapeptid
DPAG	dorsales periaquäduktales Grau
DRN	dorsaler Raphekern ( <i>dorsal raphe nucleus</i> )
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
HPLC	Hochleistungs-Flüssigchromatographie ( <i>high performance liquid chromatography</i> )
i.c.v.	intrazerebroventrikulär
LSD	Lysergsäurediethylamid
MFB	mediales Großhirnbündel ( <i>medial forebrain bundle</i> )
MRN	medianer Raphekern ( <i>median raphe nucleus</i> )
mRNA	<i>messenger</i> -Ribonukleinsäure
pCA	para-Chloroamphetamin
pCPA	para-Chlorophenylalanin
RMg	Raphe magnus
ROb	Raphe obscurus
RPa	Raphe pallidus
RPn	Raphe pontis
ZNS	Zentralnervensystem

## Danksagung

Für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Anleitung und Beratung und die Möglichkeit zur Durchführung der Versuche im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der medizinischen Fakultät (Charité) der Humboldt-Universität, später für die Bereitschaft, diese Arbeit von Seiten des Fachbereichs zu betreuen und dafür daß sie immer ein offenes Ohr für die Belange ihrer Doktorandin hatte, gilt mein großer Dank Frau Professor Dr. H. Fink.

Bei Frau Dr. Voits möchte ich mich für ihre wissenschaftlichen und praktischen Hilfestellungen, ihre unermüdliche Unterstützung und ihren freundschaftlichen Beistand ganz herzlich bedanken.

Frau Tanneberger bin ich für die Durchführung der Mikrodialyseversuche zu großem Dank verpflichtet.

Frau Professor Hörtnagl möchte ich für die Durchführung der Gehaltsbestimmungen danken.

Frau Keilert, Frau Sprang und Frau Hartmann danke ich für ihre jederzeit gern und kurzfristig gewährte Hilfe bei den Verhaltensuntersuchungen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Voigt und Herrn Dr. Rex, die mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Vielen Dank auch Herrn Sohr für seine Erläuterungen und Hilfestellung bei Problemen, die sein chemisches Fachwissen erforderten.

Besonderer Dank gilt Michael, ohne dessen Unterstützung diese Arbeit wohl niemals zu einem Ende gefunden hätte.

## Lebenslauf

Name: Heike Rita Thomas

Geburtsdag: 10. März 1966

Geburtsort: Herne

Eltern: Dr. med. Ute Thomas, Ärztin  
Wolfgang Thomas, Lehrer

### Schulbildung:

1972 - 1976 Grundschule in Herne

1976 - 1985 Gymnasium in Herne

1985 Abitur

### Studium:

1985 - 1993 Freie Universität Berlin, Tiermedizin

März 1993 Approbation als Tierärztin

### Beruflicher Werdegang:

1993 - 1996 Kleintierpraxis Dr. E. Dreimann

1996 - 1999 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im  
Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Medizinische Fakultät (Charité) der  
Humboldt-Universität Berlin