

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

**Die Bedeutung des zentralen Serotonin-<sub>1A</sub>-Rezeptors  
für das Nahrungsaufnahmeverhalten der Maus**

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

vorgelegt von  
**Nadine Müller**  
Tierärztin aus Berlin

**Berlin 2014**  
**Journal-Nr.: 3749**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Fink  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Salah Amasheh  
Dritter Gutachter: PD Dr. Christian Große-Siestrup

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

mice, animal models, transgenic animals, serotonin, receptors, feeding behavior

Tag der Promotion: 30.04.2015

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-654-8

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2014**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D 188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2015

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

Für Oma und Oma



# Inhaltsverzeichnis

1.	Verzeichnisse .....	- 10 -
1.1	Abkürzungsverzeichnis .....	- 10 -
1.2	Abbildungsverzeichnis .....	- 13 -
1.3	Tabellenverzeichnis .....	- 15 -
2.	Einleitung .....	- 16 -
2.1	Nahrungsaufnahme und Sättigung .....	- 18 -
2.2	Exkurs: pharmakologische Beeinflussung des serotonergen Systems in Bezug auf die Nahrungsaufnahme .....	- 26 -
2.3	5-HT .....	- 29 -
2.3.1	Synthese und Metabolismus .....	- 30 -
2.3.2	Rezeptoren .....	- 32 -
2.3.2.1	Der 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptor: Lokalisation im ZNS .....	- 33 -
2.3.2.2	Funktionelle Bedeutung des 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptors .....	- 35 -
2.4	Stand der Forschung: 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptor und Nahrungsaufnahme .....	- 38 -
2.5	Die transgene Mauslinie L35: Überexpression des postsynaptischen 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptors .....	- 44 -
2.6	Fragestellungen .....	- 46 -
2.6.1	Übertragbarkeit des 8-OH-DPAT-Hyperphagiemodells auf die Maus? ...	- 46 -
2.6.2	Einfluss des postsynaptischen 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptors auf die Nahrungsaufnahme? .....	- 47 -
3.	Material und Methoden .....	- 49 -
3.1	Versuchstiere .....	- 49 -
3.2	Pharmaka .....	- 50 -
3.2.1	8-OH-DPAT .....	- 50 -
3.2.2	WAY100635 .....	- 50 -
3.3	Experimentelles Design und tierexperimentelle Untersuchungen .....	- 51 -

3.3.1	Effekt von 8-OH-DPAT auf Futter- und Wasseraufnahme sowie Aktivität im Haltungskäfig .....	- 51 -
3.3.1.1	Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme .....	- 52 -
3.3.1.2	Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Wasseraufnahme.....	- 52 -
3.3.1.3	Beeinflussung der motorischen Aktivität im Haltungskäfig durch 8-OH-DPAT .....	- 53 -
3.3.2	Antagonisierung der durch 8-OH-DPAT vermittelten Wirkungen auf die Futteraufnahme.....	- 54 -
3.3.3	Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Mikrostruktur des Fressens.....	- 55 -
3.4	Statistische Datenanalysen .....	- 56 -
4.	Ergebnisse .....	- 57 -
4.1	Körpergewicht zu Versuchsbeginn und „Basis“-Futteraufnahme.....	- 57 -
4.2	Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei der Maus im Zeitraum von 0-120min.....	- 59 -
4.2.1	Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase .....	- 59 -
4.2.2	Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase .....	- 62 -
4.2.3	Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test zu Beginn der Dunkelphase.....	- 66 -
4.2.4	Zusammenfassung der 8-OH-DPAT-Effekte auf die Futteraufnahme bei der Maus.....	- 67 -
4.2.5	Zeitraum 0-24h .....	- 68 -
4.2.5.1	Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase .....	- 68 -
4.2.5.2	Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase .....	- 68 -
4.2.5.3	Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test zu Beginn der Dunkelphase.....	- 68 -
4.3	Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Wasseraufnahme.....	- 69 -
4.3.1	Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase .....	- 69 -
4.3.2	Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase .....	- 69 -
4.4	Wirkung von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität im Haltungskäfig .....	- 70 -

4.4.1	Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase .....	- 70 -
4.4.2	Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase .....	- 74 -
4.4.3	Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test zu Beginn der Dunkelphase.....	- 80 -
4.4.4	Zusammenfassung der 8-OH-DPAT-Effekte auf die motorische Aktivität der Maus im Haltungskäfig .....	- 81 -
4.5	Antagonisierung der durch 8-OH-DPAT ausgelösten Wirkungen auf die Futteraufnahme bei männlichen jung-adulten ad libitum-gefütterten NMRI-Mäusen während der Hellphase .....	- 82 -
4.6	Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Mikrostruktur des Fressens bei männlichen jung- adulten ad libitum-gefütterten NMRI-Mäusen während der Hellphase.....	- 83 -
4.6.1	Futteraufnahme .....	- 83 -
4.6.2	Wasseraufnahme.....	- 83 -
4.6.3	Erkundungsverhalten .....	- 83 -
4.6.4	Putzverhalten .....	- 83 -
4.6.5	Ruheverhalten.....	- 83 -
4.6.6	Lokomotion .....	- 83 -
5.	Diskussion .....	- 85 -
5.1	Körpergewicht und „Basis“-Futteraufnahme bei NMRI-Mäusen und transgenen Tieren mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptors .....	- 87 -
5.2	Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei den Wildtypstämmen NMRI und C57BL/6 .....	- 88 -
5.2.1	Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase .....	- 89 -
5.2.2	Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase .....	- 94 -
5.2.3	Versuchsbedingung: ad libitum-gefüttert, Test in der Dunkelphase .....	- 97 -
5.3	Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme transgener Mäuse mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptors .....	- 98 -
5.3.1	Versuchsbedingung: ad libitum-gefüttert, Test in der Hellphase .....	- 98 -
5.3.2	Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase .....	- 100 -

5.4	Zusammenfassung der Effekte von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme der Mausstämmen NMRI und C57BL/6 sowie der transgenen Mauslinie mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptors.....	- 101 -
5.5	Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Wasseraufnahme der Mausstämmen NMRI und C57BL/6 sowie der transgenen Mauslinie mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptors.....	- 103 -
5.6	Wirkung von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität der Mausstämmen NMRI und C57BL/6 im Haltungskäfig.....	- 104 -
5.6.1	Versuchsbedingung: ad libitum-gefüttert, Test in der Hellphase.....	- 104 -
5.6.2	Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase.....	- 105 -
5.6.3	Versuchsbedingung: ad libitum-gefüttert, Test in der Dunkelphase.....	- 106 -
5.7	Einfluss von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität transgener Mäuse mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptors.....	- 106 -
5.7.1	Versuchsbedingung: ad libitum-gefüttert, Test in der Hellphase.....	- 106 -
5.7.2	Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase.....	- 107 -
5.8	Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Mikrostruktur des Fressens bei männlichen NMRI-Mäusen.....	- 107 -
6.	Schlussfolgerungen.....	- 110 -
7.	Zusammenfassung.....	- 111 -
8.	Summary.....	- 113 -
9.	Publikationen.....	- 115 -
9.1	Wissenschaftliche Beiträge.....	- 115 -
9.2	Poster.....	- 115 -
9.3	Vorträge.....	- 115 -
10.	Literaturangaben.....	- 117 -
11.	Anhang.....	- 144 -
11.1	Verbrauchsdaten.....	- 144 -
11.2	Geräteliste.....	- 146 -
12.	Danksagung.....	- 147 -



13. Eidesstattliche Erklärung..... - 148 -

## 1. Verzeichnisse

### 1.1 Abkürzungsverzeichnis

5-HIAA	5-Hydroxy-Indolessigsäure
5-HT	Serotonin, 5-Hydroxytryptamin
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-2-(Di-n-Propylamino)tetralin
AADC	aromatische Aminosäuredecarboxylase
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitäts-Syndrom
AgRP	Agouti-Related Peptid
AP	Area postrema
ARC	Nucleus arcuatus des Hirnstammes
BED	Binge-Eating-Disorder
BMI	Body-Mass-Index
BSS	Behavioural Satiety Sequence
C57BL/6	Bezeichnung eines in der Forschung häufig genutzten Wildtyp-Mausstammes
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CART	Cocaine and Amphetamine Regulated-Transcript
CCK	Cholecystokinin
DA	Dopamin
DMH	Nucleus dorsomedialis des Hypothalamus
DRN	Nucleus raphe dorsalis
FB	Fachbereich
FDA	Food and Drug Administration, amerikanische Gesundheitsbehörde
FU Berlin	Freie Universität Berlin
GABA	$\gamma$ -Amino-Buttersäure
i.p.	intraperitoneal

L35	Bezeichnung einer transgenen Mauslinie
LHA	laterales hypothalamisches Gebiet
MAO	Monoaminoxidase
MC	Melanocortin
MCH	Melanin-konzentrierendes Hormon
MCR	Melanocortin-Rezeptor
MRN	Nucleus raphe medianus des Hirnstammes
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
n	Symbol für Anzahl
NAc	Nucleus accumbens
NaCl	isotonische Kochsalzlösung
NMRI	Bezeichnung eines Wildtyp-Mausstammes aus dem Naval Medical Research Institute
NPY	Neuropeptid Y
NTS	Nucleus tractus solitarii
PER	„Period“, Name eines Gens mit Einfluss auf den suprachiasmatischen Nucleus
PET	Positron-Emission-Tomografie
POMC	Proopiomelanocortin
PVN	Nucleus paraventricularis
s. Abb.	siehe Abbildung
s.c.	subcutan
S.E.M.	Standard Error of the Mean, Standardfehler
SERT	5-HT-Transporter
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
Tab.	Tabelle
TG	transgene Mauslinie
TPH	Tryptophanhydroxylase
TRP	L-Tryptophan

UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
VMAT	vesikulärer Monoamintransporter
VMH	Nucleus ventromedialis des Hypothalamus
WAY100635	N-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-(2-pyridinyl) cyclohexanecarboxamide trihydrochloride
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
WT	Wildtyp-Mausstamm
ZNS	Zentralnervensystem

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Das biopsychologische Netzwerk der Regulation der Nahrungsaufnahme
- Abb. 2 Strukturformel von 5-HT
- Abb. 3 Schematische Darstellung der Serotoninsynthese
- Abb. 4 Abbildungen der Bindung von [3H]8-OH-DPAT in männlichen und weiblichen Wildtyp- und transgenen Mäusen sowie histologische Schnittbilder der entsprechenden Gehirn-Region in der Nissl-Färbung
- Abb. 5 Strukturformel von 8-OH-DPAT
- Abb. 6 Strukturformel von WAY100635
- Abb. 7 Schematische Darstellung des Versuchsablaufs
- Abb. 8 Versuchskäfig mit „TSE InfraMot“-Messeinheit
- Abb. 9 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futterraufnahme bei männlichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase
- Abb. 10 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futterraufnahme bei weiblichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase
- Abb. 11 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futterraufnahme bei männlichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) futterdeprivierten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase
- Abb. 12 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futterraufnahme bei weiblichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) futterdeprivierten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase
- Abb. 13 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futterraufnahme bei männlichen NMRI-Mäusen zu Beginn der Dunkelphase
- Abb. 14 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futterraufnahme nach 24h bei männlichen jung-adulten futterdeprivierten Mäusen der Linie L35

- Abb. 15 Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Wasseraufnahme bei weiblichen jung-adulten ad libitum-gefütterten Mäusen der Linie L35
- Abb. 16 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Aktivität im Haltungskäfig bei männlichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase
- Abb. 17 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Aktivität im Haltungskäfig bei weiblichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase
- Abb. 18 Motorische Aktivität bei mit NaCl-behandelten männlichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten bzw. futterdeprivierten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase
- Abb. 19 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Aktivität im Haltungskäfig bei männlichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) futterdeprivierten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase
- Abb. 20 Motorische Aktivität bei mit NaCl-behandelten weiblichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten bzw. futterdeprivierten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase
- Abb. 21 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Aktivität im Haltungskäfig bei weiblichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) futterdeprivierten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase
- Abb. 22 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Aktivität im Haltungskäfig bei männlichen NMRI-Mäusen zu Beginn der Dunkelphase
- Abb. 23 Effekt von 8-OH-DPAT und WAY100635 auf die Futteraufnahme bei männlichen jung-adulten ad libitum-gefütterten NMRI-Mäusen

### 1.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Körpergewicht [g] vor Versuchsbeginn bei männlichen und weiblichen NMRI- Mäusen und Tieren der Linie L35
Tab. 2	„Basis“-Futteraufnahme [g] bei weiblichen und männlichen mit NaCl behandelten NMRI-Mäusen und Tieren der Linie L35
Tab. 3	Allgemeine Zusammenfassung der Effekte von 8-OH-DPAT in Bezug auf die Futteraufnahme im Zeitraum bis 120min nach Versuchsbeginn
Tab. 4	Allgemeine Zusammenfassung der Effekte von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität im Haltungskäfig
Tab. 5	Einfluss von 8-OH-DPAT auf verschiedene Parameter der Mikrostruktur des Fressens bei männlichen jung-adulten ad libitum-gefütterten NMRI-Mäusen

## 2. Einleitung

Seit Jahrzehnten wird der Einfluss des serotonergen Systems auf die Regulation der Nahrungsaufnahme untersucht, wobei trotz großen Wissenszuwachses nicht alle relevanten Mechanismen bis ins Detail geklärt sind. Bisher konnten serotonerge Neurone und Rezeptoren an für die Regulation der Nahrungsaufnahme topographisch wichtigen Stellen im Gehirn identifiziert werden. Obgleich bereits mehrere Serotonin-(5-HT)-Rezeptor-Typen nach pharmakologischer Aktivierung mit einer verminderten Nahrungsaufnahme in Verbindung gebracht wurden, ist die Bedeutung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für die Nahrungsaufnahme noch nicht hinreichend untersucht. Diese als Auto- und Heterorezeptor vorkommende 5-HT-Bindungsstelle vermittelt bezüglich der Nahrungsaufnahme ein breites Spektrum von zum Teil gegensätzlichen Wirkungen. So konnte nach pharmakologischer Aktivierung in Abhängigkeit vom 5-HT-Rezeptortyp entweder eine Hyperphagie oder eine Hypophagie beobachtet werden. Vor diesem Hintergrund sollen zunächst die bisher in der Literatur beschriebenen Erkenntnisse zum Thema Physiologie und Pathologie des Nahrungsaufnahmeverhaltens zusammengefasst werden, bevor der Einfluss und die Bedeutung des serotonergen Systems und insbesondere des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für die Regulation der Nahrungsaufnahme detailliert dargestellt werden.

Störungen des Nahrungsaufnahmeverhaltens sind zweifellos ein zentrales Thema für die Gesundheitspolitik des 21. Jahrhunderts. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind fast 1,5 Milliarden Menschen übergewichtig (WHO, 2012), Millionen dagegen ohne wirtschaftliche Not untergewichtig (Hoek, 2006; Smink, van Hoeken et al., 2012). Sie alle leiden an unterschiedlichen Ausprägungen von gestörtem Essverhalten mit schwerwiegenden gesundheitlichen, seelischen und sozialen Folgen (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen, 2004). Diese pathologischen Verhaltensweisen treten nicht mehr alleinig in den Industrienationen auf, sondern haben sich im Falle von Übergewicht und als dessen stärkste Ausprägung Adipositas zur Pandemie ausgeweitet. Zwei Drittel der Weltbevölkerung lebt in Ländern, in denen mehr Menschen an Übergewicht als an Untergewicht sterben (WHO, 2012).

Generell werden Übergewicht und Adipositas auf der einen Seite und Magersucht, Bulimie und Binge-Eating-Disorder (BED, Heißhungerattacken ohne Erbrechen) auf der anderen Seite unterschieden, wobei nur die drei letzteren als definitionsgemäße Essstörungen bezeichnet werden (BzGA, 2013; Smink, van Hoeken et al., 2012; Uher&Rutter, 2012). Dabei gibt es



Überschneidungen, da eine BED im Krankheitsverlauf zur Adipositas führen kann und viele adipöse Patienten ein gestörtes Essverhalten aufweisen.

Magersucht und Bulimie werden gemeinhin als zu den psychischen Störungen gehörig betrachtet und durch ein Körpergewicht von mindestens 15% unter dem Normalgewicht charakterisiert, allerdings besteht zur Zeit eine intensive Diskussion über die genaue Zuordnung und Einteilung der einzelnen Krankheiten (Keel, Brown et al., 2012; Uher&Rutter, 2012). Neben genetischen Faktoren (Rask-Andersen, Olszewski et al., 2010) spielen psychische und gesellschaftliche Aspekte ebenfalls eine Rolle in der Ätiologie dieser Erkrankungen (Portela de Santana, da Costa Ribeiro Junior et al., 2012). Das Alter, ethnische und soziale Herkunft sowie das Geschlecht sind ebenso von erheblicher Bedeutung. Die genannten Parameter werden darüber hinaus bei der Betrachtung von Übergewicht und Adipositas als wichtig erachtet. Diese beiden Ausprägungen werden dabei als Ernährungskrankheit zusammengefasst und gelten nicht als mentale Erkrankung (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2011). Als Definitionsgrundlage für Übergewicht und Adipositas gilt dabei der Body-Mass-Index (BMI). Dieser berechnet sich aus dem Verhältnis von Körpergewicht zur (Körperlänge in m)<sup>2</sup>. Als übergewichtig gilt demnach ein Erwachsener, der einen BMI >25kg/m<sup>2</sup> aufweist; fettleibig ist eine Person mit einem BMI >30kg/m<sup>2</sup> (WHO, 2012).

Die Ursachen der Übergewichts-Pandemie sind vielfältig. Eine genetische Prädisposition im Sinne einer Gendrift-Theorie, bei der evolutionär die Gene selektiert wurden, die eine Vermeidung von Energiedefiziten unterstützten, spielt ebenso eine Rolle, wie das ständige Vorhandensein energiedichter, fettiger, salziger und gesüßter Nahrung sowie ein Mangel an Bewegung (Biro&Wien, 2010; Lampert, Mensink et al., 2005; Mensink, Lampert et al., 2005). Nach Hubacek reicht ein ungesunder Lebensstil allein jedoch nicht aus, um Übergewicht auszulösen (Hubacek, 2009). Die Betrachtung der zurückliegenden 20 Jahre zeigt, dass es eine stetige Zunahme der übergewichtigen und adipösen Menschen gibt (Mensink, Lampert et al., 2005) und Übergewicht in den USA bereits den Tabakkonsum als führende zu verhindernde Todesursache abgelöst hat (Nguyen&Lau, 2012). Auch wenn die ansteigende Entwicklung von Übergewicht und Adipositas der letzten Jahrzehnte ungebrochen ist, so geht die WHO davon aus, dass die Übergewichts-Pandemie umkehrbar ist (WHO, 2006). Eine Inversion der pandemischen Ausbreitung von Übergewicht und Adipositas scheint dringend angezeigt, denn die direkten und indirekten Folgeerkrankungen, sowie die ökonomische Belastung durch krankheitsbedingte Produktionsausfälle nehmen rasant zu und beanspruchen die Gesundheitssysteme immens. Als häufigste

Folgeerkrankungen gelten Typ-II-Diabetes, das Metabolische Syndrom, Krebserkrankungen (u.a. maligne Tumoren in Speiseröhre und Enddarm), Apoplexia cerebri, das Schlaf-Apnoe-Syndrom und Migräne (Diehl, 2010; Donohoe, Pidgeon et al., 2010; Doyle, Donohoe et al., 2012; Han, Lawlor et al., 2010; Heidemann, Du et al., 2011; Reynolds, Donohoe et al., 2011; Romero-Corral, Caples et al., 2010; Ryan, Duong et al., 2011; Strazzullo, D'Elia et al., 2010; Verrotti, Di Fonzo et al., 2012). Bei Kindern und Jugendlichen sind psychische Erkrankungen beschrieben, die im Zusammenhang mit Adipositas stehen. Dabei wird diskutiert, ob das Übergewicht die Ursache oder die Folge beispielsweise einer Depression ist, oder ob beide Erkrankungen denselben Ursprung haben (Kalarchian&Marcus, 2012). Durch die Vielzahl an Erkrankungen, die im ursächlichen Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas stehen, hat die WHO einen Aktionsplan entwickelt, der die Pandemie eindämmen und umkehren soll (WHO, 2006). Der Beweis des Erfolges steht noch aus. Obwohl gerade im Hinblick auf die Adipositas das weltweite Geschehen seit Jahrzehnten bekannt ist, sind die komplexen Mechanismen der Nahrungsaufnahme und Sättigung noch immer nicht vollständig bekannt. So konnten beispielsweise Blundell und Kollegen bereits 1977 zeigen, dass der Neurotransmitter 5-HT im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme steht (Blundell, 1977). Dennoch ist bislang unklar, unter welchen Voraussetzungen der jeweilige 5-HT-Rezeptor-Subtyp auf die Regulation der Nahrungsaufnahme einwirkt. Im Allgemeinen wird 5-HT mit verminderter Nahrungsaufnahme assoziiert (Blundell, 1977). Im Gegensatz dazu konnte nach Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors eine Hyperphagie nachgewiesen werden (Dourish, Hutson et al., 1985a). Der genaue Mechanismus dafür ist nicht vollständig geklärt (s. 2.4). Darüber hinaus muss auch wegen der bestehenden Unterversorgung mit effektiven und nebenwirkungsarmen Arzneimitteln mit Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht (s. 2.2) die Rolle des serotonergen Transmittersystems und insbesondere des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors bei der Regulation der Nahrungsaufnahme stärker beleuchtet werden. Um eine wirkungsvolle Pharmakotherapie bei Essstörungen entwickeln und einsetzen zu können, ist das Verständnis für die Physiologie der Regulation der Nahrungsaufnahme eine essentielle Grundlage.

## **2.1 Nahrungsaufnahme und Sättigung**

Das Nahrungsaufnahmeverhalten des Menschen ist komplex und wird von einer großen Anzahl von Faktoren reguliert. Die wichtigsten Areale des zentralen Nervensystems (ZNS) für die Regulation des Energiegleichgewichts sind der Hypothalamus und der Hirnstamm (s.u.). Hier werden über die Darm-Hirn-Achse eingehende periphere Informationen bezüglich

des aktuellen Ernährungszustandes, in Form von Transmittern, Metaboliten und Hormonen verarbeitet (Murphy&Bloom, 2006; Sam, Troke et al., 2012).

Zudem erfolgt laut Harrold und Kollegen eine Verknüpfung von homöostatischen und hedonistischen Mechanismen in o.g. Gehirnarealen. Die homöostatischen Mechanismen zielen darauf ab, die Menge an gespeicherter Energie im Körper konstant zu halten. Wird beispielsweise in der Peripherie ein Energieverlust registriert und gelangt diese Information über afferente Bahnen ins ZNS, dann steigt die Motivation des Individuums Nahrung aufzunehmen. Negative Rückkopplungsmechanismen beenden letztendlich die Nahrungsaufnahme. Dieses System ist dazu geeignet, Energiedefizite zu vermeiden, jedoch nicht um eine übermäßige Nahrungsaufnahme und infolgedessen eine Gewichtszunahme zu verhindern (Harrold, Dovey et al., 2012). Phylogenetisch betrachtet ist dieses System äußerst wertvoll, da Nahrung häufig mit enormem Aufwand beschafft werden musste (Sammeln und Jagen) und auch nicht zwingend energiereich war. Ein Verlust von Körpergewicht musste vermieden oder zumindest eingeschränkt werden. Biro und Kollegen beschreiben, dass die daran beteiligten Gene in ihrer Evolution eher statisch sind und sich seit Tausenden von Jahren bewährt haben (Biro&Wien, 2010). Allerdings haben in der heutigen Zeit weltweit viele Menschen leichten Zugang zu Nahrung, die durch pflanzen- und tierzüchterische, aber auch durch verarbeitungstechnische Maßnahmen im Vergleich zu den Wildformen viel energiedichter ist. Auch die Wege zur Nahrung sind häufig kurz, so dass der Überschuss an aufgenommenen Kalorien bei vielen Menschen durch fehlende zusätzliche Bewegung nicht abgebaut wird. Biro und Kollegen stellen dar, dass im Lauf der Evolution Gene durch natürliche Selektion bevorzugt wurden, die eine Speicherung von überschüssigen Kalorien in Depotfett begünstigten (Biro&Wien, 2010). Ein Zusammenwirken von evolutionär begünstigten Genen und moderner Lebensumwelt kann die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas zur Folge haben.

Harrold und Kollegen gehen davon aus, dass neben den homöostatischen Mechanismen auch die hedonistischen Aspekte von elementarer Bedeutung für die Regulation der Nahrungsaufnahme sind. Das hedonische Verhalten wird über das zentrale Belohnungssystem vermittelt. Die Nahrungsaufnahme wird dann nicht auf Grund von physiologischen Bedürfnissen induziert, sondern beispielsweise durch besonders schmackhafte Nahrungsmittel, die das Belohnungssystem des Gehirns ansprechen (Harrold, Dovey et al., 2012). Dadurch ist die Gefahr einer Überernährung gegeben, da die „westliche“ Umwelt den Menschen viele Möglichkeiten liefert, kalorienreiche Zwischenmahlzeiten zu sich zu nehmen, die einen erheblichen Anteil an der täglich aufgenommenen Energiemenge bilden können

(Biro&Wien, 2010). Die Verknüpfung von homöostatischen und hedonistischen Gesichtspunkten soll im Folgenden näher dargestellt werden. Die einzelnen Einflussfaktoren auf die Nahrungsaufnahme bilden nach Blundell ein biopsychologisches Netzwerk, das auf drei verschiedenen, aber miteinander in Beziehung stehenden Ebenen basiert (Abb. 1). Die Ebene der psychologischen Erfahrungen (Hunger- und Sättigungsgefühl) und der dazugehörigen Nahrungsaufnahme beeinflusst durch eben diese Nahrungsaufnahme die Ebene der peripheren Physiologie, in der Verdauung, Energieverbrauch und Energiespeicherung erfolgt. Die dritte Ebene beinhaltet die Neurotransmitter und deren Wechselwirkungen im ZNS mit den Signalen aus der Peripherie (Blundell, 1991). Mit Hilfe dieses Netzwerks lässt sich der physiologische Verlauf eines Nahrungsaufnahmezyklus beschreiben. Die Abfolge der Nahrungsaufnahme unterteilt sich demnach in eine präprandiale Phase, in der durch das Hungergefühl die Motivation erhöht wird, Nahrung zu suchen und aufzunehmen, und in eine prandiale, sowie eine sich anschließende postprandiale Phase (Blundell, 1991). Mit Beginn der prandialen Phase fördern sensorische Informationen (Geruch/Geschmack) die Nahrungsaufnahme (Teff, 2000). Gleichzeitig werden Verdauungsprozesse initiiert und Mechanorezeptoren registrieren die Füllung des Magens. In der Magenwand befindliche Chemorezeptoren erfassen den Nährstoffgehalt der Nahrung. Diese Informationen gelangen über vagale Afferenzen zum ZNS (Harrold, Dovey et al., 2012; Mei&Chen, 1985). Die Konzentrationen von in der Blutbahn zirkulierenden Nährstoffen oder Metaboliten werden im Hirnstamm erfasst. Sie dienen direkt oder indirekt als postabsorptive Sättigungssignale im ZNS. Die prandiale Phase endet mit der Termination der Nahrungsaufnahme. Die postprandiale Phase umfasst den Zustand der Sättigkeit, in dem das Nahrungsaufnahmeverhalten nicht induzierbar ist (Blundell, 1991; Harrold, Dovey et al., 2012).

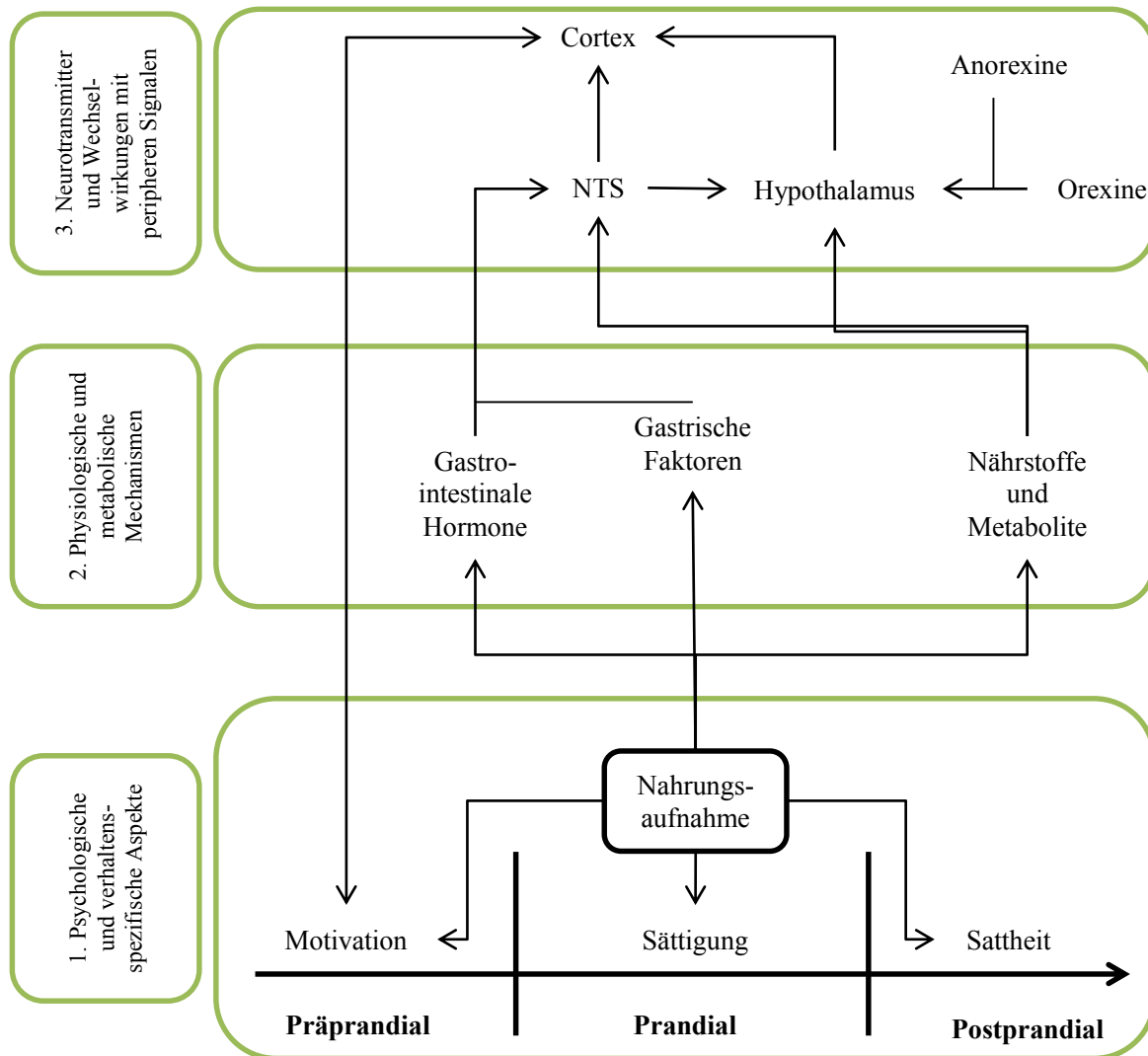


Abb. 1 Das biopsychologische Netzwerk der Regulation der Nahrungsaufnahme. Drei miteinander in Beziehung stehende Ebenen regulieren die Nahrungsaufnahme: 1. psychologische und verhaltensspezifische Aspekte, 2. physiologische und metabolische Mechanismen, 3. Neurotransmitter und deren Wechselwirkungen mit peripheren Signalen. NST: Nucleus tractus solitarii (vereinfacht nach Blundell, 1991).

Im Gehirn selbst sind mehrere Areale für die Verarbeitung und Verschaltung der eingegangenen Informationen (Metaboliten, Sättigungssignale) zuständig, da eine umfassende Kontrolle der Energiebilanz durch das ZNS erforderlich ist. Neben dem Hypothalamus, der Amygdala und dem Nucleus accumbens (NAc) spielen auch der Nucleus tractus solitarii (NTS) und die Area postrema (AP) des Hirnstammes eine wichtige Rolle. Der Hypothalamus ist sowohl an der Kontrolle des Hungers als auch der Sättigung maßgeblich beteiligt. Er ist in verschiedene Nuclei unterteilt, von denen der Nucleus arcuatus (ARC), der Nucleus paraventricularis (PVN), der dorsomediale (DMH) und ventromediale (VMH) Nucleus sowie das laterale hypothalamische Gebiet (LHA) die Schlüsselareale für die Regulation der

Nahrungsaufnahme bilden (Harrold, Dovey et al., 2012). Der ARC ist dabei empfänglich für periphere Signale über den Ernährungszustand. Hier sind orexigene und anorexigene Neuronengruppen mit Verbindungen zu weiteren Strukturen des Hypothalamus kolokalisiert (Elias, Saper et al., 1998b). Der PVN verarbeitet die Signale, die mit der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang stehen, z.B. die Impulse der orexigenen und anorexigenen Neurone des ARC und des LHA und weist Konnektivitäten zum Hirnstamm auf (Blevins, Eakin et al., 2003; Elmquist, Elias et al., 1999). Neben Hypothalamus und Hirnstamm sind der NAc und die Amygdala des Vorderhirns als für die Regulation der Nahrungsaufnahme wichtig identifiziert worden. Diese Hirnareale verarbeiten appetitive und belohnungsbasierte Aspekte der Nahrungsaufnahme. Der NAc ist ein wichtiges Areal des zentralen Belohnungssystems und fungiert dabei als Schnittstelle zwischen Motivation und aktuellem Nahrungsaufnahmeverhalten (Harrold, Dovey et al., 2012). Zwischen dem NAc und der LHA gibt es zudem reziproke Verbindungen, die eine Wechselbeziehung zwischen homöostatischen und nicht-homöostatischen Bahnen und hierdurch eine weitere Regulierung der Nahrungsaufnahme ermöglichen (Kelley, Baldo et al., 2005; Stratford&Kelley, 1999). Die Amygdala ist ebenfalls Bestandteil des Belohnungsschaltkreises, wobei einzelne Nuclei dieser Struktur die belohnungsbasierte Nahrungsaufnahme beeinflussen (Harrold, Dovey et al., 2012). Der zentrale Nucleus ist dabei über reziproke Verbindungen mit dem NAc an der Opioid-vermittelten Nahrungsaufnahme beteiligt (Kim, Quinn et al., 2004), wohingegen der basolaterale Teil der Amygdala in Verbindung zu Teilen des Vorderhirns steht, in denen die Schmackhaftigkeit der Nahrung bewertet wird (Balleine, Killcross et al., 2003).

Es wird deutlich, dass die für die Nahrungsaufnahme wichtigen Gehirnareale miteinander vernetzt sind und sich gegenseitig beeinflussen. Über die beschriebenen Regulationswege wirken sowohl periphere als auch zentrale Modulatoren auf diese Gehirnareale ein. Zu den peripheren Signalen gehören neben den episodisch ausgeschütteten Cholecystokinin (CCK), Glucagon-like Peptide-1 und Ghrelin das tonisch sezernierte Leptin (Halford&Blundell, 2000). Dem gegenüber stehen die zentralen Einflussfaktoren auf die Nahrungsaufnahme, auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Im Hypothalamus und anderen für die Kontrolle des Energiegleichgewichts zuständigen Gehirnarealen lassen sich sowohl Neuropeptide als auch klassische Neurotransmitter nachweisen. Letztere werden auf Grund ihrer Wirkung in Sättigungssignale (s.u.), sowie in homöostatische (Neuropeptid Y) und hedonische (Opioide und Cannabinoide) Hungersignale eingeteilt (Harrold, Dovey et al., 2012). Durch die für die genannten Signalstoffe sensiblen Neurone im Hypothalamus kommt diesem Gehirnareal wie bereits erwähnt eine Schlüsselrolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme zu. Im ARC

des Hypothalamus sind zwei wichtige Zellgruppen lokalisiert, die gegensätzlich wirkende Peptide sezernieren. Die eine Neuronenpopulation exprimiert orexigene Peptide: das Agouti-Related Peptid (AgRP, Melanocortinantagonist) und das Neuropeptid Y (NPY). Die zweite Population exprimiert anorexigene Peptide: das „Cocaine and Amphetamine-Regulated transcript“ (CART) und das Vorläufermolekül Proopiomelanocortin (POMC) (Broberger, De Lecea et al., 1998; Elias, Lee et al., 1998; Hahn, Breininger et al., 1998). Durch posttranslationale Modifikation entstehen aus letzterem die bioaktiven Melanocortine (MC), deren wichtigster Vertreter das an die Melanocortin-Rezeptoren 3 und 4 (MCR-3, MCR-4) bindende Melanozyten-stimulierende Hormon (MSH) ist. Die detaillierte Rolle des MCR-3 ist noch unklar (Garfield, Lam et al., 2009), wohingegen die Anregung des MCR-4 zu einer verminderten Nahrungsaufnahme führt (Abbott, Rossi et al., 2000; Fan, Boston et al., 1997). Dem gegenüber steht das von der orexigen-produzierenden Neuronenpopulation exprimierte NPY, das zu den am stärksten wirksamen Stimulantien der Nahrungsaufnahme gehört. Auch das Melanin-konzentrierende Hormon (MCH) und die Orexine A und B gehören in diese die Nahrungsaufnahme fördernde Gruppe und weisen zudem noch Verbindungen zum opioiden System und dem Glukosestoffwechsel auf (Harrold, Dovey et al., 2012).

Die konkurrierenden Neuronengruppen des ARC werden u.a. durch 5-HT beeinflusst (Heisler, Jobst et al., 2006; Zhou, Williams et al., 2005), dessen Auftreten im Zusammenhang mit Sättigung und Satttheit schon lange bekannt ist (Blundell, 1977). 5-HT steht zudem in Verbindung zu peripheren Sättigungssignalen wie z.B. CCK (Voigt, Fink et al., 1995; Voigt, Wenz et al., 2000b). Steigt die Konzentration von 5-HT im ZNS an, so werden die Nahrungsaufnahme und infolgedessen die Gewichtszunahme reduziert (Blundell&Latham, 1980). Dies kann durch Pharmaka induziert werden, die das serotonerge System modulieren (siehe 2.2). Die 5-HT-Rezeptoren (s. 2.3.2) haben einen unterschiedlichen Einfluss auf die Regulation der Nahrungsaufnahme. Im Allgemeinen wird durch die Aktivierung von 5-HT-Rezeptoren die Konzentration der Orexine (z.B. NPY, Ghrelin) vermindert. Diese Beziehung ist wechselseitig, so dass bei Hemmung der serotonergen Rezeptoren ein Anstieg der NPY-Konzentration beobachtet werden kann (Currie, John et al., 2010; Currie, Saxena et al., 1999; Harrold, Dovey et al., 2012).

Meguid und Kollegen postulieren für 5-HT eine „afferent-efferente Neurotransmitter-Einheit“. Dabei werden afferente Informationen aus der Peripherie (z.B. über die aktuelle Stoffwechsellage) an den Hypothalamus weitergeleitet. Die serotonerge präsynaptische Nervenzelle beeinflusst nachfolgend durch Transmitterfreisetzung das postsynaptische Neuron und kann, abhängig vom 5-HT-Rezeptorsubtyp, die Aktivität des

Neurons verändern. In Abhängigkeit vom jeweiligen 5-HT-Rezeptor werden nach Aktivierung entweder auf die Nahrungsaufnahme inhibitorisch wirkende (z.B. MSH, CART) oder die Nahrungsaufnahme fördernde (z.B. MCH, NPY) Neuropeptide ausgeschüttet und die Nahrungsaufnahme über die Effektororgane moduliert (Meguid, Fetissov et al., 2000). 5-HT kann dabei nicht nur die AgRP/NPY-Neurone hemmen, sondern auch die POMC-Neurone aktivieren. Dies fördert die Aktivität am MC4-Rezeptor mit dem Ergebnis einer reduzierten Nahrungsaufnahme (Heisler, Jobst et al., 2006). Für den 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor konnte dies auch spezifisch für einen einzelnen 5-HT-Rezeptorsubtyp nachgewiesen werden (Lam, Przydzial et al., 2008). In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, dass die Ausschüttung von 5-HT einem negativen Rückkopplungsmechanismus unterliegt. 5-HT wird so zu einer wichtigen Substanz in der Kurzzeitkontrolle der Nahrungsaufnahme. Es vermittelt die Effekte der Sättigungsfaktoren, die bereits während der Mahlzeit auftreten, fördert die Termination der Nahrungsaufnahme und verlängert so das Intervall zwischen den Mahlzeiten (Harrold, Dovey et al., 2012).

5-HT besitzt zusätzlich eine modulierende Wirkung bei einer Vielzahl von Funktionskreisen (s. 2.3). Gleichzeitig wird dieser Neurotransmitter aber durch vielgestaltigen Einfluss reguliert. Ob die Ausschüttung von 5-HT abhängig von der Nährstoffzusammensetzung der Nahrung ist, wird kontrovers diskutiert. So konnte eine verstärkte Ausschüttung von 5-HT im Hypothalamus bei der Aufnahme von Kohlenhydraten gefunden werden, nicht jedoch bei der Aufnahme von Protein oder Fett (Leibowitz&Alexander, 1998; Young, 2012). In diesem Zusammenhang ist interessant, dass bei extremen Diäten mit sehr geringem Fettgehalt die neuronale Aktivität des serotonergen Systems herabgesetzt ist (Atchley&Eckel, 2006). Im Gegensatz dazu ist bei kohlenhydratreichen Diäten eine hohe 5-HT-Konzentration zu beobachten, was Fernstrom und Kollegen durch die Insulin-induzierte hohe Konzentration des 5-HT-Vorläufers L-Tryptophan (TRP) erklären (Fernstrom&Wurtman, 1971). Einschränkend ist jedoch zu bemerken, dass hier Angaben zur genauen cerebralen Lokalisation fehlen. Über einen feedback-Mechanismus führte die so erhöhte 5-HT-Konzentration zu einer relativ konstanten Kohlenhydrat-Aufnahme (Wurtman&Wurtman, 1995). Allerdings hatte eine Mikroinjektion von 5-HT in bestimmte Hirnregionen eine stark verminderte Kohlenhydrataufnahme zur Folge (Leibowitz, Weiss et al., 1990), wodurch unklar bleibt, in welcher Ursache-Wirkungsbeziehung die 5-HT-Konzentration und die Aufnahme von Kohlenhydraten stehen.

Ein Einfluss von 5-HT auf die Nahrungsaufnahme ist dagegen unbestritten und ergibt sich zudem durch die Wechselwirkung mit anderen Neurotransmittern. So stehen beispielsweise



5-HT und Dopamin (DA) in engem Zusammenhang (Bernardis&Bellinger, 1996). In den Intervallen zwischen zwei Mahlzeiten findet eine synchronisierte Freisetzung von 5-HT und DA statt, wohingegen während der Nahrungsaufnahme oder einer Fastenperiode eine unsynchronisierte Freisetzung dieser Neurotransmitter im VMH und LHA gemessen wurde (Fetissov, Meguid et al., 2000; Meguid, Fetissov et al., 2000). Die Konzentrationen von DA und 5-HT sind aber nicht nur durch den Energiestatus und die Nahrungsaufnahme beeinflussbar, sondern auch durch endogene Faktoren, wie z.B. Entzündungsmediatoren. So induzierte bei Ratten eine lokale Gabe von Interleukin 1 in den VMH ein Absinken der DA-Konzentration und einen Anstieg von 5-HT und seinen Metaboliten im ZNS, was eine Anorexie zur Folge hatte (Yang, Blaha et al., 1999).

Es wird deutlich, dass die 5-HT-Konzentrationen im ZNS von mehreren Faktoren beeinflussbar sind. Bei Betrachtung der verschiedenen 5-HT-Rezeptoren ergibt sich ein noch komplexeres Bild, da sie in verschieden starkem Ausmaß an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind. Im Fokus stehen dabei vor allem der 5-HT<sub>1A</sub>-, der 5-HT<sub>1B</sub>-, sowie der 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor (Dalton, Lee et al., 2006; Dourish&Hutson, 1989; Halford&Blundell, 2000; Halford&Harrold, 2012). Auch der 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptor scheint einen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme zu besitzen (Svartengren, Öhman et al., 2003). Dourish und Kollegen stellten durch Versuche an Ratten umfassend dar, welche Auswirkungen eine Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf das Futteraufnahmeverhalten dieses Versuchsnagers hat (Dourish, Hutson et al., 1985a; Solyom, Solyom et al., 1989) (s. 2.4). 5-HT ist nicht nur an der Physiologie der Regulation der Nahrungsaufnahme in starkem Maße beteiligt. In Untersuchungen zu Essstörungen wurden bei einer Anorexie veränderte Konzentrationen der 5-HT-Metaboliten in der cerebrospinalen Flüssigkeit und Polymorphismen in den 5-HT-Rezeptorgenen beschrieben sowie bei der BED verminderte Bindungskapazitäten an dem 5-HT-Transporter (Avena&Bocarsly, 2012). Des Weiteren konnte ein verstärktes Bindungspotential am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor bei einer klinischen Magersucht festgestellt werden (Bailer, Frank et al., 2007b). Die Veränderungen im serotonergen System hielten außerdem nach Ausheilung der Erkrankung an (Bailer, Frank et al., 2007a; Wagner, Aizenstein et al., 2007). Bei Untersuchungen zum Übergewicht konnte ebenfalls ein Einfluss des serotonergen Systems nachgewiesen werden. Park konnte bei diätinduziert übergewichtigen Ratten für 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren mittels quantitativer Autoradiographie eine erhöhte Rezeptorbindung in den dorsalen und medianen Raphekernen darstellen. Zusätzlich war der 5-HT-Transporter beeinflusst (Park, Harrold et al., 1999). Das 5-HT-System scheint daher sowohl für die Physiologie als auch die Pathologie der Nahrungsaufnahme eine Schlüsselrolle zu spielen.

Das Wissen um die physiologischen Abläufe der Regulation der Nahrungsaufnahme und den Einfluss des serotonergen Systems muss zwingend erweitert werden, da der Einsatz von Pharmaka, die das serotonerge System modulieren, einen vielversprechenden Ansatz bei der Behandlung eines gestörten Nahrungsaufnahmeverhaltens bieten.

## **2.2 Exkurs: pharmakologische Beeinflussung des serotonergen Systems in Bezug auf die Nahrungsaufnahme**

Eine pharmakologische Beeinflussung von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht ist angesichts der pandemischen Ausbreitung von krankhaftem Übergewicht und der Millionen von an Essstörungen erkrankten Menschen primäres Ziel vieler Arbeitsgruppen. Auch Substanzen, die am serotonergen System angreifen, rückten dabei in den Vordergrund. Problematisch erwies sich dabei bisher, dass viele der zur Behandlung der Adipositas entwickelten Substanzen eine schwache therapeutische Effizienz (Gewichtsverlust <5-10%), unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und/oder eine Langzeit-Resistenz aufwiesen (Garfield&Heisler, 2009; Harrold&Halford, 2006). Darüber hinaus ist häufig unbekannt, an welchen insbesondere auch „psychischen“ Zentren die jeweiligen Medikamente wirken. Grundsätzlich scheinen der Wandel des Lebensstils, die Reduktion der Nahrungsmenge und eine Zunahme an täglicher Bewegung essentiell für die Therapie von Übergewicht und Adipositas zu sein. Der Einsatz von Medikamenten sollte eher kurzfristiger Natur sein und der Motivationsförderung des Patienten dienen (Blundell, 1984a; Dickerson&Carek, 2009).

Der Einsatz von Medikamenten zur Behandlung von Bulimie, Magersucht und BED hatte häufig nicht den gewünschten Erfolg (Guerdjikova, Blom et al., 2013; McElroy, Guerdjikova et al., 2012), was die Komplexität der pharmakologischen Behandlung von gestörtem Nahrungsaufnahmeverhalten aufzeigt. Da es sich bei den Essstörungen um psychische Erkrankungen handelt, steht hier eine psychotherapeutische Behandlung im Vordergrund (Jaite, Hoffmann et al., 2013). Bei jugendlichen Patienten kommt auch häufig eine Familientherapie in Betracht (Brown&Keel, 2012). Zusätzlich eingesetzte Medikamente sollen darüber hinaus je nach Erkrankung die Episoden von Erbrechen reduzieren und/oder das Körpergewicht erhöhen.

Zur Behandlung von Bulimie und BED wurde Zonisamid erfolgreich eingesetzt (Guerdjikova, Blom et al., 2013). Der genaue Wirkmechanismus dieses Anti-Epileptikums ist bisher unklar, es gibt jedoch Hinweise auf eine serotonerge Beteiligung (Biton, 2007). Deutlicher wird der serotonerge Einfluss bei der folgenden Medikamentengruppe. Mitchell bescheinigt den selektiven SSRI wegen der Herabsetzung der Impulsivität eine unterdrückende Wirkung von

Heißhungerattacken im Rahmen einer BED (Mitchell, Roerig et al., 2013). Auch Brown hält die dämpfenden SSRI als Teil einer Kombinationstherapie bei der Behandlung der BED für wirksam (Brown&Keel, 2012). Der einzige zugelassene Vertreter der SSRI zur Behandlung von Bulimie ist Fluoxetin (Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group, 1992). Allerdings scheint der Erfolg stark abhängig von einer psychotherapeutischen Begleittherapie zu sein, da eine alleinige Medikation zu einer Vielzahl von Therapieabbrüchen führte (Romano, Halmi et al., 2002). Dies könnte auf die Furcht der Probanden vor einer Gewichtszunahme hindeuten (Mitchell, Roerig et al., 2013), und zeigt somit, dass die ursächliche Essstörung nicht behandelt und ein gesundes Körperempfinden nicht vorhanden ist. Bei einer Kombination von Psychotherapie und Medikation war der Therapieerfolg dagegen erhöht (Walsh, Wilson et al., 1997). Auch mitochondriale Monoaminoxidase (MAO) A-Hemmer (Davis, Kennedy et al., 1994) und der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist Trazodon (Solyom, Solyom et al., 1989), sowie der 5-HT-/DA-Wiederaufnahme-Hemmer Bupropion (Horne, Ferguson et al., 1988) wurden klinisch auf ihre Wirksamkeit hinsichtlich der Behandlung von Bulimie untersucht. Der teilweise vorhandene therapeutische Nutzen wog die UAW jedoch nicht auf. Als nicht zu den Antidepressiva gehörende Substanz wurde der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist Ondansetron mit einigem Erfolg getestet (Faris, Kim et al., 1998), da hierdurch die Anzahl der Erbrechen-Episoden reduziert werden konnte (Hartman, Faris et al., 1997).

Bei der Betrachtung der Magersucht zeigt sich dagegen, dass im Gegensatz zur Bulimie kein zugelassenes Medikament zur Verfügung steht. Für eine Pharmakotherapie der Magersucht sind die SSRI eher ungeeignet (Walsh, Kaplan et al., 2006). Zumindest im Tierversuch hat sich der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonist 8-OH-DPAT als wirksam bei der Behandlung von aktivitätsbasierter (Atchley&Eckel, 2006) und stressinduzierter (Dourish, Hutson et al., 1986) Magersucht erwiesen. In Studien am Menschen konnte keine Substanz zur Behandlung von Magersucht überzeugen (Mitchell, Roerig et al., 2013). Ursächlich könnte eine erhöhte Bindungskapazität des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors sein, die bei anorektischen Patientinnen mit Hilfe von Positron-Emission-Tomografie (PET)-Studien u.a. im DRN beobachtet wurde (Bailer, Frank et al., 2007b). In der Folge kommt es zu einer Abnahme der 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt und bedingt so möglicherweise die Wirkungslosigkeit serotonerger Pharmaka bei der Behandlung der Magersucht. Der Einfluss des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf den Effekt von serotonergen Pharmaka wurde insbesondere im Zusammenhang mit den SSRI erforscht. Bei einer Komedikation mit einem 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Antagonisten war eine

verstärkte Wirkung der SSRI zu beobachten (Hjorth&Auerbach, 1996; Li, Simmons et al., 1998).

Die Datenlage hinsichtlich einer Pharmakotherapie bei Essstörungen ist bedeutend weniger aussagekräftig als es im Falle der Behandlung von Übergewicht und Adipositas ist. Ursächlich könnte zum einen die unterschiedliche Anzahl an betroffenen Personen sein. Der Anteil der übergewichtigen Menschen ist um ein Vielfaches größer als der an Essstörungen Leidenden (s. 2.). Zum anderen liegt bei anorektischen und bulimischen Personen häufig eine psychische Störung im Sinne einer Komorbidität vor, deren Behandlung nicht zweitrangig sein kann.

Zur Behandlung von Übergewicht gab es dagegen bereits mehrere zugelassene Substanzen, die am serotonergen System wirken und mit Erfolg eingesetzt wurden. Als eine der ersten Substanzen zur Behandlung von Adipositas wurde Fenfluramin verwendet (Munro, Seaton et al., 1966; Tavares, Topic et al., 2007), die Zulassung durch die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) erfolgte 1973 (Rothman&Baumann, 2009). Diese Substanz führt zur Ausschüttung von 5-HT in den synaptischen Spalt und verhindert die Wiederaufnahme in die Zelle (Garattini, Mennini et al., 1986). Durch Untersuchungen am aktiven Enantiomer d-Fenfluramin wurde zusätzlich eine Aktivität am 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor festgestellt (Vickers, Dourish et al., 2001). Als eine der ersten UAW wurde die Entstehung einer Depression bei Absetzen von Fenfluramin beschrieben (Schulz, Huston et al., 2007). Im Tierversuch konnten neurotoxische Effekte, Einschlusskörperchen und wegen der 5-HT-Verarmung „dark cells“ nach Fenfluramin-Gabe festgestellt werden (Dastur, Thakkar et al., 1985). Vom Markt genommen wurde Fenfluramin schließlich 1997 (Rothman&Baumann, 2009) wegen starker UAW am Herzen, insbesondere wegen fibrotischen Veränderungen an den Herzklappen (Connolly, Crary et al., 1997), sowie pulmonaler Hypertension (Brenot, Herve et al., 1993). Als Ursache für diese z.T. lebensbedrohlichen Zustände wurde ein 5-HT<sub>2B</sub>-vermittelter Effekt vermutet (Fitzgerald, Burn et al., 2000; Rothman&Baumann, 2009).

Eine weitere Substanz mit Wirkung am serotonergen System ist Sibutramin, ein 5-HT-Wiederaufnahme-Hemmer (Gundlah, Martin et al., 1997). Eine Gewichtsreduktion wurde über eine verstärkte Sättigung erzielt, die sich in einer verminderten Anzahl an Mahlzeiten äußerte (Halford, Boyland et al., 2010). Nachdem James und Kollegen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei übergewichtigen Personen mit nur moderatem Gewichtsverlust nach Einnahme von Sibutramin festgestellt hatten (James, Caterson et al., 2010), kam es zu einer Rücknahme sowohl vom europäischen als auch vom amerikanischen Markt (Heal, Gosden et al., 2013).

Mit Lorcaserin ist ein neuer Wirkstoff zumindest in den USA erhältlich, der ebenso wie Fenfluramin eine agonistische Wirkung am 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor besitzt, ohne jedoch am 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor zu wirken. In der Folge werden eine Hemmung der Nahrungsaufnahme und eine Gewichtsreduktion ausgelöst, ohne dass kardiovaskuläre UAW auftreten (Fidler, Sanchez et al., 2011; Smith, Weissman et al., 2010). Lorcaserin ist damit eines von derzeit nur zwei zugelassenen Medikamenten zur Behandlung der Adipositas (Nigro, Luon et al., 2013), was die Bedeutung des serotonergen Systems für die Regulation der Nahrungsaufnahme unterstreicht.

Orlistat als im Darm wirkender Lipaseinhibitor ist daneben ebenfalls zur Behandlung von Übergewicht wirksam und zugelassen, obwohl gastrointestinale UAW auftreten können (Heal, Gosden et al., 2013; Jain, Ramanand et al., 2011).

Die vielfältigen Forschungsansätze im Bereich einer pharmakologischen Begleittherapie bei Ess- und Ernährungsstörungen zeigen den Einfluss des serotonergen Systems auf das Nahrungsaufnahmeverhalten und verdeutlichen, dass detaillierte Kenntnisse hinsichtlich der Bedeutung der einzelnen 5-HT-Rezeptoren auf die Regulation der Nahrungsaufnahme notwendig sind.

### **2.3 5-HT**

5-HT (Abb. 2) ist phylogenetisch betrachtet ein sehr altes Molekül (Azmitia, 2001), das zusammen mit DA, Noradrenalin, Adrenalin und weiteren Neurotransmittern zu den Monoaminen gehört. 1937 wurde 5-HT unter dem Namen Enteramin erstmals von Erspamer und Vialli erwähnt. Nachdem Rapport, Green und Page 1948 einen Vasokonstriktor 5-HT benannten, konnten Erspamer und Asero 1952 zeigen, dass beide Substanzen identisch sind. Eine ausführliche Beschreibung der Historie von 5-HT ist in dem Übersichtsartikel von P.M. Whitaker-Azmitia zu finden (Whitaker-Azmitia, 1999).

Im Säugetierorganismus befindet sich der größte Anteil (ca. 95%) des 5-HT in der Peripherie des Körpers und ist u.a. an der Aggregation der Blutplättchen, der Regulation des Blutdrucks und der Motilität des Dünndarms beteiligt. Im ZNS ist 5-HT mit einer Vielzahl von Regelkreisen assoziiert, so z.B. der Temperaturregulation, der circadianen Rhythmik und der Regulation des Energiegleichgewichts (s. 2.1) (Fidalgo, Ivanov et al., 2012). Des Weiteren spielt 5-HT eine wichtige Rolle bei Schizophrenie und anderen psychischen Störungen (Rasmussen, Ebdrup et al., 2011). Erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und 5-HT wurden schon vor gut 35 Jahren hergestellt (Blundell, 1977)

und seitdem hat sich das Wissen um den Einfluss des serotonergen Systems auf die Nahrungsaufnahme immer weiter entwickelt.

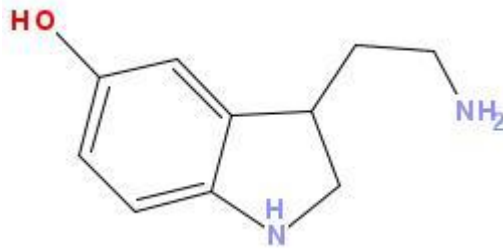


Abb. 2 Strukturformel von 5-HT (generiert mit JChemPaint).

Die serotonergen Neurone bilden als Ursprungsgebiete Zell-Gruppen aus, die als B1 bis B9 bezeichnet werden (Dahlstrom&Fuxe, 1964). Die rostralen Gruppen Raphe dorsalis (DRN), Raphe Medianus (MRN) und Raphe Centralis Superior bilden B7 bis B9. Die Nuclei bestehen aus serotonergen und nicht-serotonergen Neuronen, wobei die 5-HT-Neurone im DRN ein Drittel der dortigen Neurone ausmachen (Descaries, Watkins et al., 1982). Der MRN innerviert u.a. das limbische System, wohingegen der DRN neben weiteren auch neuronale Verbindungen zum frontalen Cortex und Thalamus aufweist. Der Hypothalamus als wichtige Struktur für die Kontrolle der Nahrungsaufnahme wird serotonerg sowohl von den Neuronen des MRN als auch des DRN innerviert (Vertes, Fortin et al., 1999; Vertes&Martin, 1988; Willoughby&Blessing, 1987).

### 2.3.1 Synthese und Metabolismus

5-HT wird aus der essentiellen Aminosäure TRP synthetisiert. Diese wird mittels aktiven Transports in das ZNS geschleust. 5-HT selbst kann die Blut-Hirnschranke nicht passieren. Eine Erhöhung der Konzentration von TRP in der Peripherie hat nur einen begrenzten Effekt auf die Menge an synthetisiertem 5-HT, denn das Verhältnis von TRP zu den übrigen neutralen Aminosäuren ist entscheidend für den Transport durch die Blut-Hirn-Schranke (Fernstrom&Wurtman, 1972), da die neutralen Aminosäuren um den gleichen Transporter konkurrieren (Oldendorf&Szabo, 1976).

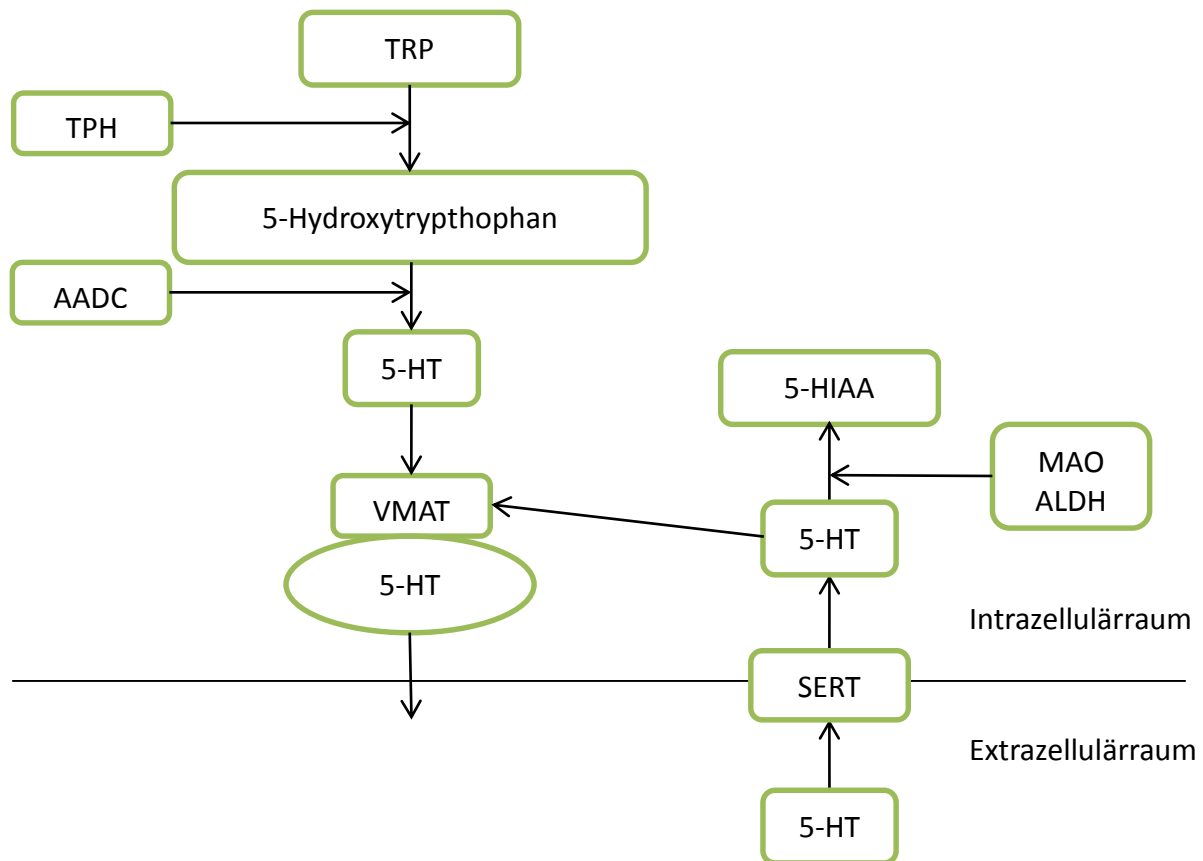


Abb. 3 Schematische Darstellung der Serotoninsynthese. TRP: L-Tryptophan, TPH: Tryptophanhydroxylase, AADC: aromatische Aminosäuredecarboxylase, 5-HT: Serotonin, VMAT: vesikulärer Monoamintransporter, SERT: Serotonintransporter, MAO: Monoaminoxidase, ALDH: Aldehyddehydrogenase, 5-HIAA: 5-Hydroxyindolessigsäure (verändert nach Chugani, 2011).

Die Tryptophanhydroxylase (TPH) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der 5-HT-Synthese und hydroxyliert TRP zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) (Abb. 3). Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass die TPH für die Synthese von 5-HT sowohl in der Peripherie als auch im ZNS identisch ist. Walther und Kollegen konnten jedoch zeigen, dass unterschiedliche Isoformen des Enzyms in der Peripherie (TPH1) und im ZNS (TPH2) vorliegen (Walther, Peter et al., 2003). 5-HTP wird durch die aromatische Aminosäure-Decarboxylase zu 5-HT decarboxyliert, das durch den vesikulären Monoamintransporter in die Vesikel der Nervenendigung gelangt und dort gespeichert wird. Die Freisetzung von 5-HT erfolgt auf molekularer Ebene durch calciumabhängigen Kaliumkanäle (Dawson&Routledge, 1995). Nach Abgabe in den synaptischen Spalt wird 5-HT auf Grundlage eines Ionengradienten (Rudnick&Clark, 1993) durch den 5-HT-Transporter (SERT) wieder in die Präsynapse aufgenommen und dort durch die MAO und die Aldehyddehydrogenase über den

Zwischenschritt 5-Hydroxyacetaldehyd zu 5-Hydroxyindolessigsäure abgebaut (Bortolato, Chen et al., 2008; Chugani, 2011). Die MAO ist ein mitochondriales Enzym und existiert in den zwei Isoformen MAO A und B, wobei die MAO A eine vergleichsweise erhöhte Affinität zu 5-HT besitzt (Bortolato, Chen et al., 2008). Die MAO A wurde häufig in catecholaminergen Neuronen detektiert, während die MAO B überwiegend in 5-HT-Neuronen lokalisiert ist (Westlund, Denney et al., 1988).

### 2.3.2 Rezeptoren

Die 5-HT-Rezeptoren sind in sieben Rezeptor-Familien und 14 verschiedene Rezeptorsubtypen klassifiziert worden, deren Zahl sich jedoch durch posttranslationale Veränderung noch weiter erhöht. Die lange gültige Einteilung der Rezeptoren erfolgte auf Grund von strukturellen, pharmakologischen und genetischen Gemeinsamkeiten (Hoyer, Hannon et al., 2002). Aktuell unterscheidet man die 5-HT-Rezeptor-Familien nach funktionellen und strukturellen Gesichtspunkten, sowie der Art der Signalübertragung (Hannon&Hoyer, 2008). Bei den 5-HT<sub>1</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>4</sub>-, 5-HT<sub>5</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren handelt es sich um G-Protein-gekoppelte integrale Membranproteine, die sieben hydrophobe transmembrane Domänen aufweisen. Der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor ist ein Liganden-gesteuerter Ionenkanal.

Bei den 5-HT-Rezeptoren, die ihre Wirkung über second messenger-Systeme vermitteln, unterscheidet man zwei Gruppen nach ihrer Wirkung auf das elektrische Potential der Zelle. Eine Aktivierung der 5-HT<sub>2</sub>-, der 5-HT<sub>4</sub>-, der 5-HT<sub>6</sub>-, der 5-HT<sub>7</sub>- und wahrscheinlich auch der 5-HT<sub>5</sub>-Rezeptoren führt zu einer Depolarisation (Hoyer, Hannon et al., 2002). Die Stimulation der 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren hat über inhibitorische G<sub>i/o</sub>-Proteine eine Hyperpolarisation des Neurons zur Folge (Aghajanian&Lakoski, 1984; Aghajanian, Sprouse et al., 1990; Hoyer, Hannon et al., 2002; Williams, Colmers et al., 1988). Des Weiteren führt die Aktivierung der inhibitorischen G<sub>i/o</sub>-Proteine zu einer Blockade der Adenylatzyklase und damit zu einem Abfall der Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) (Hoyer, Hannon et al., 2002; Raymond, Mukhin et al., 2001).

Aus der Familie der 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren sticht neben dem 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor hervor, da diese sowohl präsynaptisch als Autorezeptor als auch postsynaptisch als Heterorezeptor in verschiedenen Gehirnarealen auftreten. Im Folgenden soll auf die Lokalisation und auf die funktionelle Bedeutung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors detailliert eingegangen werden.



### 2.3.2.1 Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor: Lokalisation im ZNS

Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor ist als der Vertreter der 5-HT-Rezeptorfamilie mit der größten Homologie zwischen Mensch und Ratte (89%) (Albert, Zhou et al., 1990) sehr gut charakterisiert und steht in Verbindung zu unterschiedlichen second messenger-Systemen (Raymond, Mukhin et al., 2001), was zu einer Beteiligung an einer Vielzahl von Funktionskreisen führt (s. 2.3.2.2).

Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor kommt sowohl präsynaptisch als inhibitorisch wirkender somatodendritischer Autorezeptor auf Neuronen der Raphekerne als auch als postsynaptischer Heterorezeptor in serotonergen Terminalgebieten vor (Hall, el Mestikawy et al., 1985).

Bei pharmakologischer Manipulation des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors gestaltet sich eine Unterscheidung der beiden Subtypen schwierig, da bis heute keine Agonisten bzw. Antagonisten zur Verfügung stehen, die selektiv an den prä- bzw. den postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor binden. Bisher wurden Verbindungen entwickelt, die sich durch eine relative Selektivität für eine der beiden Lokalisationen des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auszeichnen (Assie, Bardin et al., 2010; Llado-Pelfort, Assie et al., 2010; Saijo, Maeda et al., 2012). Eine eindeutige pharmakologische Zuordnung der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelten Wirkungen zu einer der beiden Lokalisationen des Rezeptors ist aber weiterhin nicht möglich. Weitere Möglichkeiten zur Unterscheidung der beiden 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptortypen bestehen im Einsatz transgener Tiermodelle. Beispielhaft steht dafür die Verwendung von transgenen Mauslinien, die durch eine Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors charakterisiert sind (s. 2.5).

Bei topographischen Untersuchungen der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Lokalisationen wird unterschieden, ob die mRNA oder der Rezeptor selbst detektiert werden. Hohe Gehalte sowohl von 5-HT<sub>1A</sub>-mRNA als auch von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren fanden sich bei Ratten im Hippocampus (CA1- und CA2-Schicht sowie Gyrus dentatus), dem entorhinalen Cortex und den Raphekernen. Dagegen konnten im Cerebellum keine 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren nachgewiesen werden (Chalmers&Watson, 1991; Kia, Miquel et al., 1996c). Diese Ergebnisse bestätigten frühere Untersuchungen, in denen für die Detektion der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren ausschließlich radioaktive Liganden verwendet wurden (Pazos&Palacios, 1985; Verge, Daval et al., 1986). 5-HT<sub>1A</sub>-immunoreaktive Zellen wurden zudem in unterschiedlicher Dichte in allen Anteilen des für die Regulation der Nahrungsaufnahme wichtigen Hypothalamus gefunden (Collin, Backberg et al., 2002; Kia, Miquel et al., 1996c; Marvin, Scrogin et al., 2010). Die Reihenfolge der Gehirnareale mit hoher 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptordichte variiert in der Literatur und

ist abhängig von verschiedenen Faktoren, wie der Auswahl des radioaktiven Liganden oder der Sensitivität der verwendeten Methode.

Durch Markierungsversuche mit spezifischen Antikörpern konnten in den Kerngebieten des DRN und MRN 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren nachgewiesen werden (Kia, Brisorgueil et al., 1996a; Sotelo, Cholley et al., 1990).

Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor existiert neben dem somatodendritischen Autorezeptor als postsynaptischer Heterorezeptor in serotonergen Terminalgebieten auf nicht-serotonergen Neuronen der Ratte (Hall, el Mestikawy et al., 1985). Hoyer benennt zuvorderst limbische Strukturen, insbesondere den Hippocampus als Areal mit höchster 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptordichte (Hoyer, Hannon et al., 2002). Bei der Maus konnte die größte Dichte an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren ebenfalls in limbischen Arealen (z.B. der CA1-Schicht des Hippocampus) nachgewiesen werden. Hohe Rezeptordichten fanden sich in Abhängigkeit vom Versuchstierstamm zudem im DRN, in Teilen der Amygdala, des Cortex sowie in einzelnen hypothalamischen Nuclei (Bert, Fink et al., 2006; Schiller, Donix et al., 2006). Dem steht gegenüber, dass Mueggler und Kollegen mit Hilfe eines funktionalen Magnet-Resonanz-Verfahren (fMRI) den präfrontalen Cortex als Areal höchster Rezeptordichte und erst nachfolgend Hippocampus und Amygdala identifizierten (Mueggler, Razoux et al., 2011).

Postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren üben nachweislich einen direkten Einfluss auf das noradrenerge, cholinerge und glutamaterge System aus (Choi, Cho et al., 2013; Hajos-Korcsok, McQuade et al., 1999b; Hajos-Korcsok&Sharp, 1999a; Kia, Brisorgueil et al., 1996b; Wedzony, Chocyk et al., 2007). Zusätzlich ist ein indirekter Einfluss auf die neuronale Aktivität von verschiedenen Neuronen bekannt, da der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor auch auf  $\gamma$ -Aminobuttersäure-(GABA)-Neuronen nachgewiesen wurde (Katsurabayashi, Kubota et al., 2003). GABA-Neurone beeinflussen als Interneurone wiederum die Aktivität von cholinergen und noradrenergen Neuronen (Fink&Gothert, 2007).

Studien an humanen Hirnschnitten konnten zeigen, dass die Bindung eines Radioliganden an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im Hippocampus am stärksten war, gefolgt von Teilen des Cortex und des Striatums (Marazziti, Marracci et al., 1994). Ein Nachweis von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im humanen DRN gelang ebenfalls (Stockmeier, Shapiro et al., 1996). Eine in vivo-Darstellung der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im menschlichen Gehirn erfolgte mit Hilfe der PET und verschiedenen Radioliganden (Aznavour&Zimmer, 2007; Rabiner, Messa et al., 2002).

Die große Dichte von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren auf einer Vielzahl von Neuronen-Typen im gesamten ZNS verweist auf den immensen Einfluss des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf eine Fülle von physiologischen Funktionen.

### 2.3.2.2 Funktionelle Bedeutung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors

Die funktionelle Bedeutung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors ergibt sich aus seiner Lokalisation im ZNS und der mit ihm verbundenen Art der Signalübertragung. Eine Aktivierung der präsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren auf den Rapheneuronen führt zu einer Hyperpolarisation der Zellen und so zu einer Verringerung der serotonergen neuronalen Aktivität (Aghajanian&Lakoski, 1984; Sprouse&Aghajanian, 1987, 1988). Als Ursache für die Hyperpolarisation wird eine Hemmung des Calciumioneneinstroms angenommen (Luscher, Jan et al., 1997; Wu&Saggau, 1997).

Ein nach der Aktivierung des präsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors beobachteter Effekt besteht in einer verminderten 5-HT-Synthese (Hillegaart, Hjorth et al., 1990; Hjorth, Suchowski et al., 1995). Eine weitere über den 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor-vermittelte Wirkung ist die Regulation der Freisetzung von 5-HT in verschiedenen Gehirnarealen (Ago, Koyama et al., 2003; Auerbach, Lundberg et al., 1995; Casanovas, Lesourd et al., 1997; Hjorth&Sharp, 1991; Sharp, McQuade et al., 1993). Es gibt Hinweise darauf, dass eine reduzierte 5-HT-Freisetzung teilweise über eine Aktivierung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors als großen feedback-Bogen realisiert wird (Hajos, Hajos-Korcsok et al., 1999). Im Tierversuch konnten weitere Einflussfaktoren auf die 5-HT-Freisetzung identifiziert werden. So beeinflusst der Fütterungsstatus der Versuchstiere ebenso die durch den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT (s. 2.4) ausgelöste 5-HT-Freisetzung wie das Vorhandensein von Futter (Voigt, Kienzle et al., 2000).

Durch den postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor kommt es nach einer Aktivierung mittels eines Agonisten ebenfalls zu einer Hyperpolarisation und zu einer Erhöhung des elektrischen Potentials in der Zelle (Andrade, Malenka et al., 1986). Nachfolgend ist die neuronale Aktivität der entsprechenden nicht-serotonergen Neurone reduziert. Als ursächlich dafür konnten, im Gegensatz zu den präsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren, mit den G-Proteinen der Rezeptoren gekoppelte Kaliumionen-Kanäle identifiziert werden (Luscher, Jan et al., 1997).

Die Aktivierung der prä- bzw. postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren scheint dosisabhängig zu sein (Rex&Fink, 2006). Bei Verabreichung eines 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten in geringer Dosis werden vornehmlich die Autorezeptoren aktiviert, wohingegen hohe Dosen an beiden Bindungsstellen zu einer neuronalen Antwort führen (Pompeiano, Palacios et al., 1992; Sprouse&Aghajanian, 1988; Verge, Daval et al., 1986). Möglicherweise ist an der voneinander abweichenden Reaktion des prä- bzw. postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auch

die Bindung an verschiedene G-Proteine in Abhängigkeit vom Gehirnareal beteiligt (Mannoury la Cour, El Mestikawy et al., 2006).

Über den prä- bzw. postsynaptischen Rezeptor wird eine Vielzahl von Effekten im Organismus vermittelt, wobei den Rezeptorlokalisationen nicht alle Effekte zweifelsfrei zugeordnet werden können. Vermutlich über den postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor wird die neuroendokrine Regulation des Adrenocorticotrophen Hormons (ACTH) beeinflusst (Gilbert, Brazell et al., 1988; Gilbert, Dourish et al., 1988; Pan&Gilbert, 1993). Der 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor wird dagegen in seiner Funktion von Stresshormonen beeinflusst (Man, Young et al., 2002). Dies ist bei der Betrachtung von Ess- und psychischen Störungen bedeutsam, da es nunmehr denkbar wäre, dass Stress die Wirkung von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorspezifischen Pharmaka beeinflussen könnte.

Neben diesen endokrinen Funktionen übt der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor auch einen Einfluss auf die Temperaturregulation aus. Sowohl bei Ratten (Goodwin, De Souza et al., 1987; Hjorth, 1985; Lu&Nagayama, 1997) und Mäusen (Hedlund, Kelly et al., 2004; Martin, Phillips et al., 1992) als auch beim Menschen (Blier, Seletti et al., 2002) ist nach Gabe eines 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten eine Hypothermie beobachtet worden. Interessant ist dabei, dass der prä- bzw. postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor daran speziesabhängig beteiligt ist. Bei Ratten wird davon ausgegangen, dass der präsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor für die Hypothermie verantwortlich ist (Goodwin, De Souza et al., 1987). Bei Mäusen wird zwar ebenfalls eine Beteiligung des präsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors angenommen (Martin, Phillips et al., 1992), allerdings scheint auch der postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor beteiligt zu sein, wie aus Studien mit transgenen Mäusen, die sich durch eine Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auszeichnen, deutlich wird (Bert, Fink et al., 2006) (s. 2.5). Die meisten Versuche wurden mit 8-OH-DPAT durchgeführt, einem vollen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten (s. 2.4), der auch eine, wenngleich schwächere, Affinität zum alpha<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptor aufweist (Bonaventure, Nepomuceno et al., 2004). Darüber hinaus wirkt 8-OH-DPAT am 5HT<sub>7</sub>-Rezeptor (Bard, Zgombick et al., 1993), so dass ein Zusammenwirken von 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptor bei der Thermoregulation der Maus möglich scheint (Hedlund, Kelly et al., 2004). Beim Menschen wird die Thermoregulation dagegen alleinig über den postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor vermittelt (Blier, Seletti et al., 2002).

Eine besondere Rolle scheint der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor bei kognitiven Leistungen wie Lernen und Gedächtnisfunktionen zu spielen, wobei diskutiert wird, welcher Art dieser Einfluss ist (Meneses, 1999). Haider und Kollegen konnten zeigen, dass durch Aktivierung des präsynaptischen Rezeptors die Lernleistung erhöht sowie das Kurz- und Langzeitgedächtnis

verbessert waren. Dahingegen beeinflusste die Aktivierung des postsynaptischen Rezeptors die Lernleistung und das Kurzzeitgedächtnis negativ, ohne dass ein Effekt auf das Langzeitgedächtnis feststellbar gewesen wäre (Haider, Khaliq et al., 2012). Nach experimentell induzierten traumatischen Gehirnläsionen trug eine Aktivierung präsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren zu einer Verringerung des Verlustes an Neuronen bei und führte so zu verbesserten Lernleistungen bei Untersuchungen zur räumlichen Orientierung (Kline, Yu et al., 2002).

Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor rückte zudem bei Untersuchungen zu mentalen Störungen wie Angst und Depression in den Vordergrund. Eine Aktivierung des postsynaptischen Rezeptors führte zu einer Umkehrung von „hilflosem Verhalten“, was als Modell für die Depressionsforschung dient (Martin, Beninger et al., 1990). Zudem konnten anxiolytische und antidepressive Wirkungen nach 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Stimulation detektiert werden (Kostowski, Dyr et al., 1992; Matsuda, Somboonthum et al., 1995). In Übereinstimmung damit konnte bei genetisch veränderten Mäusen ohne funktionell aktiven 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor ein verstärktes Angstverhalten beobachtet werden (Heisler, Chu et al., 1998; Parks, Robinson et al., 1998; Ramboz, Oosting et al., 1998). Bei psychischen Krankheiten wie Schizophrenie wird eine Beteiligung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors ebenfalls diskutiert, da in Gehirnschnitten post mortem von Schizophrenie-Patienten die 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Dichte erhöht war (Sumiyoshi, Stockmeier et al., 1996). Des Weiteren konnten Horiguchi und Kollegen zeigen, dass eine Kombinationsmedikation mit einem partiellen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonisten von Vorteil sein kann, damit eine Pharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika die kognitiven Leistungen verbessert (Horiguchi&Meltzer, 2013).

Neben dem Einfluss des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Neurogenese und Apoptose bei adulten Tieren konnte eine Bedeutung dieses Rezeptors auch für die embryonale Entwicklung dargestellt werden. So führen Azmitia und Kollegen als mögliche Ursache für psychische Störungen im ZNS die Einflüsse von 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren auf Zellstabilität und Zellreifung an. Demnach entwickelt sich der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor frühzeitig in der Ontogenese und übt über die Förderung des Cytoskeletts und der Beendigung der Zellproliferation einen stabilisierenden Effekt auf die Zelle aus (Azmitia, 2001). Neben der Beteiligung an mentalen Prozessen ist darüber hinaus nach Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors ein Einfluss auf physische Prozesse wie z.B. die Motorik nachgewiesen worden (s. 2.5) (Carey, Depalma et al., 2004; Kalkman, 1995).

Von besonderer Wichtigkeit ist der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor bei der Regulation der Nahrungsaufnahme (s. 2.4), jedoch war bis jetzt eine Zuordnung der beobachteten Effekte zu

den beiden Lokalisationen des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors nicht möglich. Bisher war eine Differenzierung der Funktion des prä- bzw. postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors nur durch Läsionsexperimente zu erreichen. Als nachteilig hat sich dabei erwiesen, dass hierbei Kompensations- und Adaptationsmechanismen wirksam werden, die die Ergebnisse in unbekanntem Ausmaß beeinflussen können. Durch die Verwendung einer transgenen Mauslinie, die sich durch die Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auszeichnet (s. 2.5), sind eine detaillierte Untersuchung dieses Rezeptors und seines Einflusses auf die Regulation der Nahrungsaufnahme möglich.

#### **2.4 Stand der Forschung: 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor und Nahrungsaufnahme**

Vor gut 35 Jahren wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen 5-HT und der Nahrungsaufnahme hergestellt (Blundell, 1977). Zahlreiche Autoren konnten daraufhin eine inhibitorische Wirkung von 5-HT auf die Nahrungsaufnahme zeigen (Blundell, 1984b; Kennett, Dourish et al., 1987; Leibowitz, Weiss et al., 1990; Simansky, 1996; Weiss, Papadakos et al., 1986).

Durch die Entdeckung der verschiedenen 5-HT-Rezeptoren und die Entwicklung von rezeptorspezifischen Agonisten bzw. Antagonisten wurde es möglich, den Einfluss von 5-HT auf die Nahrungsaufnahme differenzierter zu betrachten. 1982 wurde eine Substanz entwickelt, die eine stimulierende Wirkung am zentralen 5-HT-Rezeptor aufwies: 8-Hydroxy-2-(Di-n-Propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) (Hjorth, Carlsson et al., 1982). In der Folge wurde eine Vielzahl von Experimenten unternommen, um die Eigenschaften dieses Agonisten zu charakterisieren. Es konnte dargestellt werden, dass 8-OH-DPAT mit hoher Affinität an den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor bindet (Middlemiss&Fozard, 1983). Außer einer Wirkung von 8-OH-DPAT auf den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor ist auch eine Bindung mit geringerer Affinität an den 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptor (Bard, Zgombick et al., 1993) und an den alpha<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptor beschrieben (Bonaventure, Nepomuceno et al., 2004). Eine genaue Zuordnung von experimentellen Beobachtungen zur Wirkung von 8-OH-DPAT auf den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor ist trotzdem sehr gut möglich, da der selektive 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Antagonist N-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-(2-pyridinyl)cyclohexanecarboxamide trihydrochloride (WAY100635) die 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelten Effekte von 8-OH-DPAT aufheben kann (Fletcher, Bill et al., 1994).

Auf die Wirkungen von 8-OH-DPAT am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor hinsichtlich der Futteraufnahme wird im Folgenden näher eingegangen. Dourish und Kollegen konnten als Erste zeigen, dass 8-OH-DPAT dosisabhängig eine verstärkte Futteraufnahme bei Ratten auslöst (Dourish,

Hutson et al., 1985a, 1985b). Getestet wurden dabei männliche jung-adulte ad libitum-gefütterte Tiere während der Hellphase des Hell-Dunkel-Lichtregimes. Bei s.c. applizierten 8-OH-DPAT-Dosierungen von 0,015 bis 0,06mg/kg kam es zur verstärkten Futteraufnahme, ohne dass andere Verhaltensweisen wie Trinken, Putzen oder die spontane Lokomotion beeinflusst wurden. Bei Dosierungen von 0,25mg/kg bis 4mg/kg wurde ebenfalls eine Zunahme der Futteraufnahme beobachtet, jedoch kam es bei zunehmender Dosierung zu vermehrten Anzeichen eines 5-HT-Syndroms (Dourish, Hutson et al., 1985a). Bei der vermehrten Futteraufnahme handelte es sich um eine Hyperphagie und nicht um ähnlich aussehende Verhaltensweisen (Nagen/verstärkte Kaubewegungen) (Dourish, Clark et al., 1988; Dourish, Cooper et al., 1988; Ebenezer, 1992b), wie sie von anderen Autoren postuliert wurden (Fletcher, 1987; Montgomery, Willner et al., 1988). Parallel wurden Auswirkungen auf den Blutglukosespiegel, den Blutinsulinspiegel und den Blutglukagonspiegel festgestellt. 8-OH-DPAT führte zu einer Hyperglykämie und zu einer Hypoinsulinämie (Chaouloff&Jeanrenaud, 1988) sowie einer Hyperglukagonämie (Sugimoto, Kimura et al., 2001). Im Folgenden werden wichtige Charakteristika der durch 8-OH-DPAT ausgelösten Effekte auf die Futteraufnahme erläutert.

#### *5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor*

Die 8-OH-DPAT-Wirkung auf die Futteraufnahme ist 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelt. Durch den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Antagonisten WAY100635 ließen sich die hyperphagen Effekte bei männlichen jung-adulten ad libitum-gefütterten Ratten aufheben (Hartley&Fletcher, 1994). WAY100635 hatte dabei als stiller Antagonist keine Eigenwirkung auf die Futteraufnahme (Fletcher, Forster et al., 1996). Der hyperglykämische Effekt von 8-OH-DPAT ist ebenfalls nachweislich 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelt (Critchley, Middlefell et al., 1994). Ebenso konnte bei der Maus in einer Studie zur Futteraufnahme nach 8-OH-DPAT-Gabe mit Hilfe von WAY100635 gezeigt werden, dass die Hyperphagie 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelt ist (Ebenezer&Surujbally, 2007b). Bei futterdeprivierten Ratten tritt nach einer 8-OH-DPAT-Gabe eine Hypophagie auf (s.u.), die mit Hilfe von WAY100635 eindeutig auf den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor zurückgeführt werden konnte (Ebenezer, Arkle et al., 2007a).

#### *Fütterungsstatus*

Die Hyperphagie trat nur bei ad libitum-gefütterten Ratten auf, wohingegen futterdeprivierte Tiere bei s.c. Dosierungen bis 0,06mg/kg in ihrer Futteraufnahme nicht beeinflusst und bei höheren Dosierungen (0,25-4mg/kg) mit einer Hypophagie reagierten (Dourish, Hutson et al.,

1985b). Ebenezer und Kollegen konnten die verminderte Futteraufnahme bei futterdeprivierten Tieren bereits in Dosisbereichen von 0,015-0,062mg/kg (s.c.) nachweisen (Ebenezer, 1992a). Aulakh und Kollegen setzen Dosierungen von 0,125mg/kg bis 0,5mg/kg (i.p.) ein und erzielten bei Tieren mit eingeschränktem Zugang zum Futter ebenfalls eine Hypophagie (Aulakh, Wozniak et al., 1988b).

#### *5-HT-Syndrom*

Das 5-HT-Syndrom ist ein Symptomkomplex nach Überdosierung serotonerger Pharmaka. Zu den Kardinalsymptomen zählen die Hemmung der motorischen Aktivität, Tremor, Steifheit, aufgestellter Schwanz und Kopfbewegungen (Haberzettl, Bert et al., 2013). Diese Verhaltensweisen können das Nahrungsaufnahmeverhalten beeinflussen. In ad libitum-gefütterten und futterdeprivierten Ratten konnten Anzeichen eines 5-HT-Syndroms in s.c. Dosierungen über 0,25mg/kg detektiert werden (Dourish, Hutson et al., 1985a, 1985b). Aulakh und Kollegen konnten in Studien mit beschränktem Zugang zum Futter das 5-HT-Syndrom in 8-OH-DPAT-Dosierungen von 0,125mg/kg bis 0,5mg/kg (i.p.) beobachten, wobei sich die Ausprägung mit zunehmender Dosierung verstärkte (Aulakh, Wozniak et al., 1988b). Ebenezer und Kollegen konnten dies auch bei akutem Futterentzug über 22h mit 8-OH-DPAT-Dosierungen zwischen 0,125mg/kg und 0,5mg/kg (s.c.) (Ebenezer, 1992a).

#### *Alter und Geschlecht der Versuchstiere*

Unter ad libitum-Fütterung zeigten jung-adulte männliche Ratten nach einer 8-OH-DPAT-Gabe eine Hyperphagie (Dourish, Hutson et al., 1985a), bei adulten Männchen blieb der Effekt aus (Chaouloff, Serrurier et al., 1988). Eine Hyperphagie konnte bei adulten Weibchen zwar nachgewiesen werden (Haleem, 1992), allerdings fehlt die genaue Altersangabe. Es ergaben sich bei Ratten zudem Hinweise auf eine zyklusabhängige Reaktion in Bezug auf die Futteraufnahme nach einer 8-OH-DPAT-Injektion (Uphouse, Salamanca et al., 1991).

#### *Tageszeit*

Die Futteraufnahme bei Ratten folgt einem circadianen Rhythmus (Panksepp, 1973; Siegel, 1961). Currie und Kollegen konnten zeigen, dass 8-OH-DPAT zu Beginn der Dunkelphase eine verminderte Nahrungsaufnahme hervorrief, wohingegen Messungen in der Mitte und zum Ende der Dunkelphase eine verstärkte Futteraufnahme zeigten (Currie&Coscina, 1993). Dies ist insbesondere im Hinblick auf das Verhalten unbehandelter Tiere interessant, da Nagetiere überwiegend nachtaktiv sind und zu Beginn der Dunkelphase die größte Menge an



Nahrung zu sich nehmen. Während der Hellphase wird nur etwa ein Drittel der täglichen Nahrungsmenge aufgenommen (Balagura&Coscina, 1968).

### *Speziesabhängigkeit*

Für die Ratte konnte vielfach gezeigt werden, dass 8-OH-DPAT unter bestimmten Bedingungen zu einer Hyperphagie führt (s.o.), allerdings scheint es Unterschiede zwischen den Rattenstämmen zu geben (Aulakh, Hill et al., 1988a).

Für die Maus gibt es bisher zwei Studien, die den Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Menge an aufgenommener Nahrung untersucht haben (Ebenezer&Surujbally, 2007b; Shepherd&Rodgers, 1990). Eine gesteigerte Futteraufnahme wurde bei der Maus auch noch ausgelöst, wenn die Tiere sozialem Stress ausgesetzt waren (Shepherd&Rodgers, 1990).

Ad libitum-gefütterte Schweine zeigten nach 8-OH-DPAT-Gabe eine verstärkte Futteraufnahme. Waren die Tiere futterdepriviert, konnte eine über den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelte Abnahme der Futteraufnahme gezeigt werden (Ebenezer, Parrott et al., 1999; Ebenezer, Vellucci et al., 2001).

Beim Masthuhn scheint 8-OH-DPAT gänzlich andere Wirkungen zu vermitteln, da neben einer Verringerung der Nahrungsaufnahme auch eine Zunahme der Trinkmenge beobachtet werden konnte (Saadoun&Cabrera, 2008). Die Taube zeigte mit dem Huhn vergleichbare Effekte (Steffens, Casas et al., 1997), was auf eine voneinander abweichende Wirkung von 8-OH-DPAT auf das Nahrungsaufnahmeverhalten bei Vögeln und Säugetieren hinweist.

### *Erklärungsansätze*

Die verschiedenen durch 8-OH-DPAT hervorgerufenen Effekte in Bezug auf die Futteraufnahme sind auf Grund differierender neurobiologischer Mechanismen möglich. Dourish postulierte, dass die Wirkung bei niedrigen Dosen (Hyperphagie) wahrscheinlich durch eine Aktivität am somatodendritischen Autorezeptor vermittelt wird. Er vermutete, dass vor allem durch die Aktivierung der Autorezeptoren die 5-HT-Synthese und -Freisetzung herabgesetzt und die Futteraufnahme durch den Wegfall des Nahrungsaufnahme hemmenden 5-HT gesteigert wird (Dourish, Hutson et al., 1985b). Diese Theorie wurde durch weitere neurochemische und verhaltensbiologische Versuche gestützt. So konnte die Hyperphagie auch durch Mikroinjektionen von 8-OH-DPAT in die Raphekerne ausgelöst werden (Bendotti&Samanin, 1986; Hutson, Dourish et al., 1986). Hjorth und Kollegen konnten zudem mit Untersuchungen zur verminderten 5-HT-Synthese nach 8-OH-DPAT zeigen, dass dieser 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonist vornehmlich an den Autorezeptoren wirkt

(Hjorth&Magnusson, 1988). Da eine Läsion in der AP/NTS-Region keine Hyperphagie nach 8-OH-DPAT mehr auslöste (Edwards&Power, 1993), wurde die Bedeutung des Hirnstammes für die Regulation der Nahrungsaufnahme zwar bestätigt, allerdings konnten in der Folge auch andere Gehirnareale (z.B. der Hypothalamus) identifiziert werden, die an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind (s.u.).

Dourish verweist zusätzlich auf einen weiteren Aspekt und hält einen Effekt von 8-OH-DPAT von dem physiologischen Maß der Futteraufnahme abhängig. Während der Hellphase des Hell-Dunkel-Lichtregimes nehmen die nachtaktiven Nager verhältnismäßig wenig Nahrung auf. Dieses geringe Level kann durch 8-OH-DPAT angehoben werden (Dourish, Hutson et al., 1985b), allerdings vermutlich nicht unter allen Versuchsbedingungen (s. 5.2.2). Shepherd und Kollegen halten die Hyperphagie nicht für 8-OH-DPAT-spezifisch, da sie ein ähnliches Wirkprofil durch den Einsatz von Diazepam erzielten (Shepherd&Rodgers, 1990).

Viele Autoren ziehen auch eine Beteiligung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors an der Vermittlung der durch 8-OH-DPAT induzierten hyperphagen Effekte in Betracht. Zusätzlich zu einer Vermittlung der Hyperphagie über den 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor könnte laut Dourish auch eine Blockade des postsynaptischen 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptors zu den beobachteten Wirkungen beitragen (Dourish, Clark et al., 1989; Dourish, Hutson et al., 1985b). Haleem war der Ansicht, dass eine Aktivierung der präsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren zu einem 5-HT-Mangel am postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor und dadurch zur Hyperphagie führen kann (Haleem, 1992). Denkbar ist darüber hinaus auch eine Beteiligung des dopaminergen Systems. So könnte eine 8-OH-DPAT-Gabe über Interneurone zu einer Aktivierung dopaminergischer Neurone führen, was laut mehrerer Studien in einer Hyperphagie resultiert (Fletcher&Davies, 1990; Muscat, Montgomery et al., 1989). Ein von der Versuchsbedingung abhängiger Einfluss von 8-OH-DPAT auf den DA-Stoffwechsel konnte mit Hilfe der Mikrodialyse belegt werden (Ahlenius, Hillegaard et al., 1989, 1990). Chaouloff und Kollegen halten eine alleinige Vermittlung der Hyperphagie über den präsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor ebenfalls für unwahrscheinlich (Chaouloff, Serrurier et al., 1988). Sie schlussfolgerten, dass die verschiedenen Effekte nach 8-OH-DPAT-Gabe sogar unabhängig von den Autorezeptoren auftreten könnten, da der Autorezeptor vom Fütterungsstatus unbeeinflusst ist und gegensätzliche Effekte in gesättigten und futterdeprivierten Ratten auftraten (Chaouloff, Berton et al., 1997). Einen Hinweis auf die Beteiligung von postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren fanden Coscina und Kollegen, die eine stark reduzierte Futteraufnahme nach 8-OH-DPAT feststellten, sobald Teile der Amygdala experimentell induzierte Läsionen

aufwiesen. Die Amygdala scheint somit ein neuronaler Knotenpunkt zu sein, der die Effekte des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors vermittelt (Coscina, Currie et al., 2000).

Der Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation der Futteraufnahme ist bislang nicht gesichert. Obwohl nach einer 8-OH-DPAT-Gabe die 5-HT-Freisetzung sinkt, fanden Fletcher und Kollegen Hinweise dafür, dass im medialen Hypothalamus eine Abnahme der 5-HT-Freisetzung nicht für die von 8-OH-DPAT induzierte Hyperphagie verantwortlich ist (Fletcher&Coscina, 1993). Auch eine lokale Injektion von 8-OH-DPAT in den PVN hatte keine Auswirkungen auf die Futteraufnahme (Pan&Gilbert, 1993).

Anhaltspunkte für eine Beteiligung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors bei der Regulation der Futteraufnahme ergeben sich dagegen durch Untersuchungen von Collin und Kollegen, da sie auf verschiedenen Neuronen des für die Regulation der Nahrungsaufnahme wichtigen Hypothalamus eine Immunoreaktivität für 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren darstellen konnten. Im ARC wurden 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren z.B. auf Nervenzellen festgestellt, die die Futteraufnahme induzierenden Neuropeptide NPY und AgRP (s. 2.1) freisetzen. Des Weiteren gelang der Nachweis von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren auf Neuronen im lateralen Hypothalamus, die MCH und andere orexigene Neuropeptide enthielten. Dadurch ergeben sich Hinweise auf eine potentiell gewichtige Rolle des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für die Regulation der Nahrungsaufnahme über die Steuerung der Freisetzung von Neuropeptiden (Collin, Backberg et al., 2002).

Durch Untersuchungen an der Ratte hat sich bislang eine Vielzahl an Anhaltspunkten zur Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation der Nahrungsaufnahme ergeben, ohne dass jedoch gesicherte Erkenntnisse vorliegen. Für die Maus konnte bisher ebenfalls noch kein Nachweis über den Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation der Futteraufnahme dargelegt werden. Zwar ließ sich bei der Maus laut Ebenezer und Kollegen eine Hyperphagie nach 8-OH-DPAT induzieren und zeigen, dass der hyperphage Effekt 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelt ist, allerdings, wie bei der Ratte, ohne eindeutige Zuordnung zur Lokalisation des Rezeptors. Neben einer denkbaren Wirkung über 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren schien für Ebenezer und Kollegen auf Grund der Arbeit von Collin und Kollegen auch eine Vermittlung der hyperphagen Effekte von 8-OH-DPAT über postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und nachfolgende Freisetzung hypothalamischer Neuropeptide möglich zu sein (Collin, Backberg et al., 2002; Ebenezer&Surujbally, 2007b). Den bisherigen Wissenstand fassen Jhanwar-Uniyal und Kollegen zusammen, die schlussfolgerten, dass eine Hyperphagie nach 8-OH-DPAT-Injektion potentiell auf Grund verschiedener Mechanismen zustande kommen könnte: 1. durch direkte

Aktivierung der postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren, 2. Abnahme der 5-HT-Freisetzung durch Aktivierung der 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren, 3. eine Kombination der beiden vorgenannten Abläufe (Jhanwar-Uniyal, Moorjani et al., 1994).

Trotz der Vielzahl an Studien zur Bedeutung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für die Nahrungsaufnahme wird deutlich, dass die Rolle des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation der Nahrungsaufnahme nicht eindeutig geklärt ist.

## **2.5 Die transgene Mauslinie L35: Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors**

Um die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors näher zu untersuchen, wurde eine transgene Mauslinie mit einer Überexpression des Subtyps generiert (Kusserow, Davies et al., 2004). Es gelang sowohl eine transiente (Bert, Dere et al., 2005) als auch eine konstante (Bert, Fink et al., 2006) Überexpression zu etablieren. Letztere als L35 bezeichnete Mauslinie (genetischer Hintergrund: NMRI) zeichnet sich durch eine starke Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors in bestimmten Gehirnbereichen aus. Zusätzlich zu den bei Wildtyp-Tieren (s. 2.3.2.1) mit Hilfe von radioaktivem 8-OH-DPAT markierten 5-HT<sub>1A</sub>-Bindungsstellen konnte bei den transgenen Tiere eine prominente Ansammlung von 5-HT<sub>1A</sub>-Heterorezeptoren in mehreren Anteilen der Großhirnrinde (frontoparietaler, piriformer, retrosplenialer und parietaler Cortex) sowie in der CA3-Region und im Gyrus dentatus des Hippocampus dargestellt werden. Auch alle Nuclei der Amygdala und das laterale Septum wiesen eine erhöhte Anzahl an postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren auf (Abb. 4). Interessanterweise zeigte sich auch im für die Regulation der Nahrungsaufnahme wichtigen Hypothalamus (s. 2.1) eine signifikant erhöhte Menge des Rezeptors.

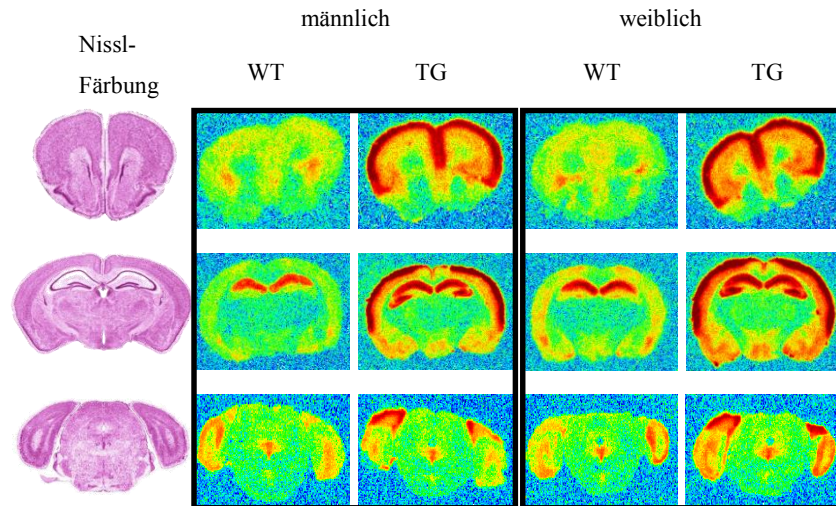


Abb. 4 Abbildungen der Bindung von [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT in männlichen und weiblichen Wildtyp- (WT) und transgenen Mäusen (TG) sowie histologische Schnittbilder der entsprechenden Gehirn-Region in der Nissl-Färbung. Reihe 1: Bregma: +1.54 mm, Reihe 2: Bregma: -2.18 mm, Reihe 3: Bregma: -4.36 mm. Eine verstärkte Bindung von [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT an den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor wird durch eine Zunahme der Farbintensität von gelb nach rot kenntlich gemacht. (Gunther, Rothe et al., 2011).

Die Überexpression des Rezeptors zeigte bei weiblichen und männlichen Tieren eine unterschiedliche Verteilung. Weibliche Tiere zeigten zusätzlich zu den o.g. Regionen eine Überexpression in der CA2-Region des Hippocampus und signifikant mehr postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im parietalen Cortex und im Hypothalamus als die männlichen transgenen Tiere (Bert, Fink et al., 2006; Gunther, Rothe et al., 2011). Eine weitergehende Untersuchung der transgenen Mauslinie ist besonders interessant, da das Verteilungsmuster der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren in den Cortexschichten dem des Menschen ähnelt (Gunther, Rothe et al., 2011; Pazos, Probst et al., 1987).

In verschiedenen verhaltensbiologischen Studien wurden die transgenen Mäuse intensiv untersucht, um die funktionelle Rolle des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors näher zu bestimmen. Bei der Untersuchung von Lernen und Gedächtnisleistungen ergaben sich geringe Anzeichen für eine defizitäre Gedächtnisleistung der transgenen Tiere (Bert, Fink et al., 2008; Bert, Voigt et al., 2009). Das Angstverhalten von Wildtyp- und transgenen Mäusen unterschied sich nicht voneinander (Bert, Fink et al., 2006). Bei der Analyse von Körpertemperatur und Motorik stellten sich deutliche Unterschiede von Wildtyp- und transgenen Tieren dar. Bei männlichen Tieren konnte nach rektaler Messung eine geringere Körpertemperatur als bei den Wildtyp-Tieren ermittelt werden. Weibliche Tiere zeigten diesen Unterschied nicht. Durch eine nicht-invasive radiotelemetrische Messung der Körpertemperatur ergab sich dagegen kein Unterschied in der Körpertemperatur zwischen

Wildtyp- und transgenen Tieren, so dass angenommen wird, dass die Wildtyp-Tiere bei der rektalen Messung eine Stress-induzierte Hyperthermie zeigten, die bei den transgenen Mäusen nicht nachweisbar war (Bert, Fink et al., 2008). Durch Versuche mit dem 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT konnte bei beiden Genotypen eine Hypothermie festgestellt werden, die bei den transgenen Tieren jedoch verstärkt war. Dies legt nahe, dass neben dem postulierten präsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor auch der postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor an der Regulation der Körpertemperatur der Maus beteiligt ist (Bert, Fink et al., 2006).

Bei der Betrachtung der Motorik fiel auf, dass bereits die unbehandelten transgenen Mäuse eine verminderte lokomotorische Aktivität aufwiesen. Bei Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors verstärkte sich dieser Effekt und trat im Vergleich zu den Wildtyp-Tieren bereits bei einer geringeren 8-OH-DPAT-Dosis auf (Bert, Fink et al., 2006). Die verminderte motorische Aktivität der transgenen Mäuse bei geringen 8-OH-DPAT-Dosierungen lässt eine stärkere Sensitivität gegenüber 5-HT<sub>1A</sub>-Liganden vermuten und stellt ein Symptom des 5-HT-Syndroms dar.

Zusammenfassend lassen sich nur geringe Abweichungen im Phänotyp zwischen naiven transgenen und Wildtypmäusen finden, wobei nach einer 8-OH-DPAT-Gabe deutliche Unterschiede zwischen den Genotypen festzustellen sind. Die Ergebnisse deuten somit auf einen funktionell aktiven Rezeptor mit Überexpression in o.g. Gehirnarealen hin (Bert, Fink et al., 2008). Mit der transgenen Mauslinie L35 bietet sich demnach ein ideales Modell, um die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für neuronale Prozesse wie z.B. die Physiologie der Nahrungsaufnahme zu eruieren.

## **2.6 Fragestellungen**

### **2.6.1 Übertragbarkeit des 8-OH-DPAT-Hyperphagiemodells auf die Maus?**

Die Maus ist das am häufigsten eingesetzte Versuchstier, was u.a. durch den zunehmenden Einsatz transgener Tiere bedingt ist. Umso überraschender ist es, dass bisher nur wenig über wichtige neurophysiologische Abläufe, wie z. B. die Regulation der Nahrungsaufnahme bei der Maus, bekannt ist. Durch die Gabe von 8-OH-DPAT in verschiedenen Mausstämmen und unter verschiedenen Versuchsbedingungen soll geklärt werden, welche Wirkungen der 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist auf das Nahrungsaufnahmeverhalten der Maus hervorruft. Bei Versuchen an Ratten waren die Ergebnisse stark abhängig von den Versuchsbedingungen. Im ersten Teil der Arbeit soll daher zunächst geklärt werden, ob diese Ergebnisse tierartspezifisch für die Ratte

sind oder ob die Wirkung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT speziessübergreifend beobachtet werden kann.

Um eine umfassende Antwort auf die Frage der Übertragbarkeit des 8-OH-DPAT-Hyperphagiemodells auf die Maus geben zu können, haben wir folgende Parameter in den Experimenten untersucht.

1. Wildtyp-Stamm: Es wurden sowohl C57BL/6- als auch NMRI-Mäuse getestet.
2. Geschlecht: Erstmals wurden neben männlichen Tieren auch weibliche Mäuse mit 8-OH-DPAT behandelt.
3. Alter: Erstmals wurde der Einfluss von 8-OH-DPAT nicht nur auf jung-adulte, sondern auch auf adulte Mäuse untersucht.
4. Fütterungsregime: Die untersuchten Tiere wurden ad libitum-gefüttert oder waren 16 Stunden futterdepriviert.
5. Tageszeit: Die Tests wurden sowohl während der Hellphase des Hell-Dunkel-Lichtregimes, als auch z.T. zu Beginn der Dunkelphase durchgeführt.

### **2.6.2 Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Nahrungsaufnahme?**

Es gibt Hinweise darauf, dass die Wirkung von 8-OH-DPAT über die somatodendritischen Autorezeptoren vermittelt wird (s. 2.4). Einige Autoren vermuten eine Beteiligung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors (Collin, Backberg et al., 2002; Dourish, Clark et al., 1989; Jhanwar-Uniyal, Moorjani et al., 1994). Bisher war eine Differenzierung der Funktionen des prä- und postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors pharmakologisch nicht möglich, da keine selektiven Agonisten bzw. Antagonisten für die 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren vorhanden sind. Die hier eingesetzte transgene Mauslinie L35, die den postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor überexprimiert (s. 2.5), ermöglicht uns, Rückschlüsse auf die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für die Regulation der Nahrungsaufnahme ziehen.

Um eine umfassende Antwort auf die Frage nach der Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für die Futterraufnahme bei der Maus geben zu können, haben wir folgende Parameter nach einer 8-OH-DPAT-Injektion erstmals untersucht.

1. Transgene Tiere: Es wurden Mäuse der transgenen Mauslinie L35 getestet, die sich durch eine Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auszeichnen.
2. Geschlecht: Zur Detektion geschlechtsspezifischer Unterschiede wurden männliche und weibliche transgene Mäuse untersucht.

3. Alter: Die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors wurde sowohl bei jung-adulten als auch bei adulten Tieren erforscht.
4. Fütterungsregime: Die untersuchten Mäuse der Linie L35 waren ad libitum-gefüttert oder wurden für 16h futterdepriviert.



### **3. Material und Methoden**

Das Tierversuchsvorhaben für diese Arbeit wurde vom Landesamt für Gesundheit und Soziales unter der Genehmigungsnummer G0123/10 bewilligt.

#### **3.1 Versuchstiere**

Um eine Aussage über die Wirkung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei der Maus treffen zu können, wurden zwei Wildtyp-Mausstämme verwendet: Der Inzuchtstamm C57BL/6 (n=204) und der Auszuchtstamm NMRI (n=279). Die transgene Mauslinie L35 (n=208; genetischer Hintergrund: NMRI; s. 2.5) diente der Charakterisierung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors bezüglich der Regulation der Nahrungsaufnahme. Männliche und weibliche Mäuse wurden jeweils in den beiden Altersstufen jung-adult (10 Wochen ± 7 Tage) und adult (20 Wochen ± 7 Tage) eingesetzt. Alle Versuchstiere sind im Institut für Pharmakologie und Toxikologie, FB Veterinärmedizin, FU Berlin, gezüchtet, aufgezogen und bis zum Versuchsende unter standardisierten Bedingungen (22±1°C Temperatur; 60±5% relative Feuchte) gehalten worden. Eine Zeitschaltuhr regelte den Hell-Dunkel-Rhythmus in 12-Stunden-Intervallen (Licht an um 6.00 Uhr). Die Haltung der Mäuse erfolgte nach Geschlechtern getrennt in Makrolon TypIV-Käfigen (60cmx40cmx25cm, n=3-7 Tiere). Auf Grund einer erhöhten Aggressivität gegenüber ihren Geschlechtsgenossen wurden die männlichen NMRI-Tiere nach Eintritt der Geschlechtsreife z.T. zur Einzelhaltung in Makrolon TypIII-Käfige (44cmx28cmx16cm) überführt. Alle Tiere erhielten Standardpellets (Altromin, 1324, Lage, Deutschland) und Wasser ad libitum. Die Pellets hatten einen Rohproteingehalt von 19%, 4% Rohfett und 6% Rohfaser. Des Weiteren waren Mineralien, Vitamine und Spurenelemente zugesetzt. Wasser war über Nippeltränken ad libitum verfügbar.

## 3.2 Pharmaka

### 3.2.1 8-OH-DPAT

8-OH-DPAT (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deutschland; Abb. 5) wurde 30min vor Versuchsbeginn in isotonischer Kochsalzlösung (NaCl, Braun Melsungen AG, Deutschland) gelöst. Aus der dabei entstandenen Stammlösung (1mg/10ml) für die Dosierungsgruppe 1,0mg/kg erfolgten durch Verdünnung mit NaCl die einzelnen Dosierungsstufen (0,1mg/kg, 0,25mg/kg, 0,5mg/kg). 8-OH-DPAT wurde intraperitoneal (i.p.) injiziert. Das Injektionsvolumen betrug 10ml/kg.

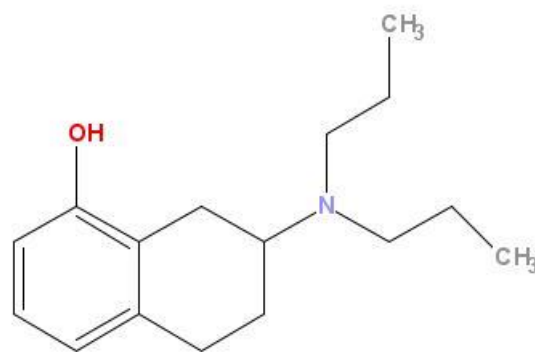


Abb. 5 Strukturformel von 8-OH-DPAT (generiert mit JChemPaint).

### 3.2.2 WAY100635

WAY100635 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deutschland; Abb. 6) wurde in NaCl gelöst. Die verwendete Dosierung lag bei 0,3mg/kg. WAY100635 wurde i.p. appliziert. Das Injektionsvolumen betrug 10ml/kg.

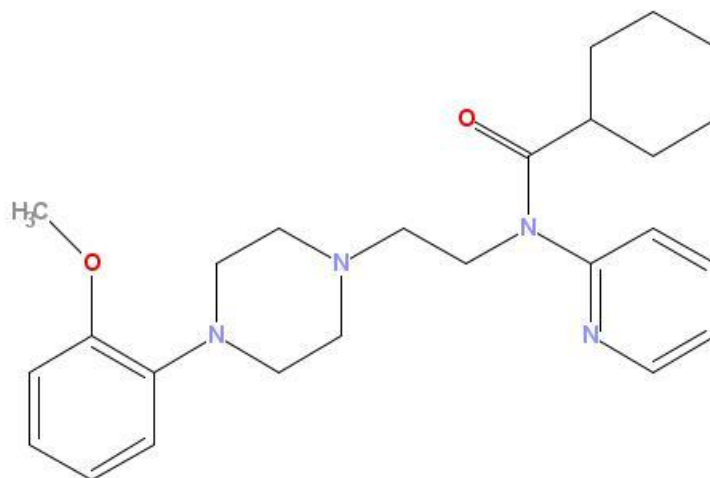


Abb. 6 Strukturformel von WAY100635 (generiert mit JChemPaint).

### **3.3 Experimentelles Design und tierexperimentelle Untersuchungen**

#### **3.3.1 Effekt von 8-OH-DPAT auf Futter- und Wasseraufnahme sowie Aktivität im Haltungskäfig**

Die Menge an aufgenommenem Futter und Wasser, sowie die Aktivität im Haltungskäfig wurden während eines Versuches parallel bestimmt bzw. aufgezeichnet. Die Einteilung der Tiere in die einzelnen Dosierungs- bzw. Kontrollgruppen erfolgte randomisiert. 8-OH-DPAT (s. 3.2.1) wurde in den Dosierungen 0,1mg/kg, 0,25mg/kg (nur transgene Tiere), 0,5mg/kg und 1,0mg/kg (nur Wildtyp-Tiere) eingesetzt (s. 2.5). Die Kontrolltiere erhielten NaCl.

Eine Woche vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in ihren Heimatkäfigen in den Versuchsraum überführt. Am gleichen Tag begann das Handling der Tiere. Dabei wurde jede Maus mit einem Griff in den Nacken fixiert, auf den Rücken gedreht und mit dem Zeigefinger leicht am Bauch berührt, um das Tier mit dem Prozedere einer i.p.-Injektion vertraut zu machen. Anschließend wurde die Zugehörigkeit zu einer der Behandlungsgruppen mittels wasserfesten Stiftes auf dem Schwanzansatz markiert. Das Handling setzte sich über fünf Tage in gleicher Weise fort. Zwei Tage vor dem Versuch wurden die Tiere einzeln zur Habituation in die Versuchskäfige (Makrolon TypIII) gesetzt.

Standardpellets und Wasser standen weiter ad libitum zur Verfügung (Ausnahme bei Experiment 2, s.u.).

Die einzelnen Messungen zur Futter- und Wasseraufnahme sowie zur motorischen Aktivität im Haltungskäfig fanden unter drei verschiedenen Versuchsbedingungen statt.

Experiment 1: Der Test wurde während der Hellphase durchgeführt (Versuchsbeginn: 09.00-12.00Uhr). Die Tiere erhielten Standardpellets und Wasser ad libitum.

Experiment 2: Der Test erfolgte während der Hellphase (Versuchsbeginn: 09.00-12.00Uhr). Den Tieren wurde 16h vor Versuchsbeginn das Futter entzogen. Wasser stand ad libitum zur Verfügung.

Experiment 3: Der Test fand zu Beginn der Dunkelphase (18.00Uhr) statt. Die Tiere erhielten Standardpellets und Wasser ad libitum.

Für den zweiten Versuchsdurchlauf (adulte Tiere) erfolgte eine erneute Randomisierung der Tiere. Dieser Durchlauf umfasste ebenfalls die Bestimmung der Menge an aufgenommenem

Futter und Wasser, sowie die Aufzeichnung der Aktivität im Haltungskäfig (s. 3.3.1.1-3.3.1.3; Abb. 7).

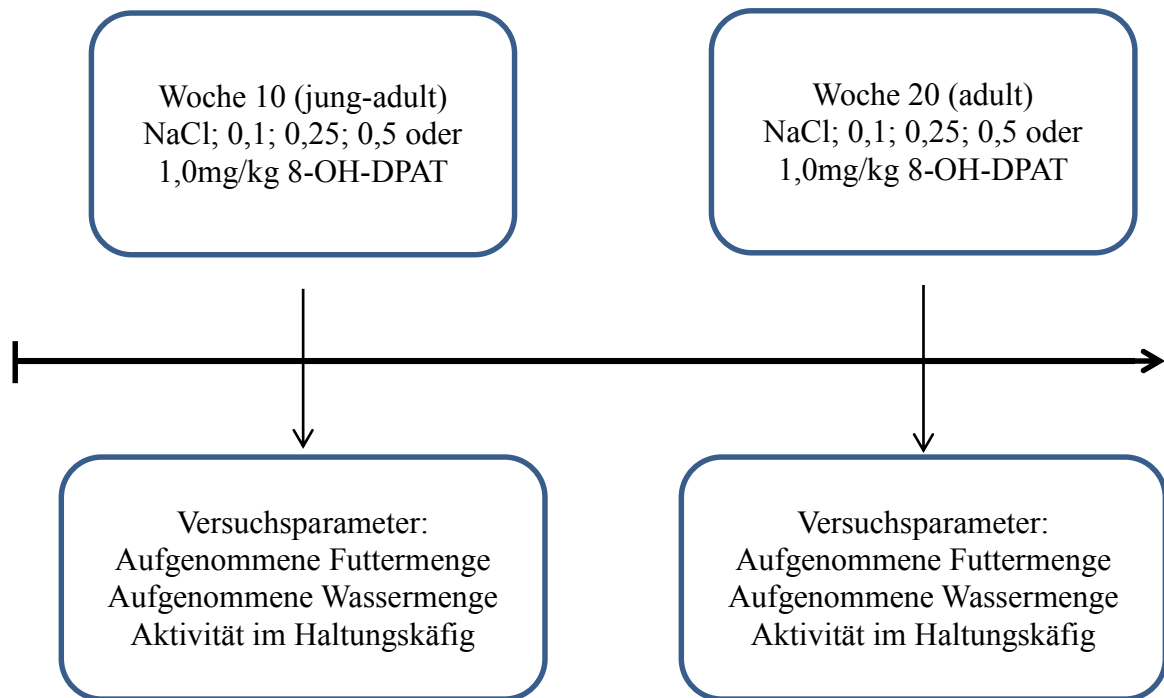


Abb. 7 Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

Im Folgenden wird die Versuchsdurchführung beschrieben.

### 3.3.1.1 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme

Es wurden pro Versuchstier sieben etwa gleich große Standardpellets eingewogen (Acculab ATL2202, Sartorius AG, Deutschland). Die Präsentation der Versuchsration erfolgte über die Futterraufe 5min nach der Verabreichung von 8-OH-DPAT. Die Menge an aufgenommenem Futter wurde nach 30min, 60min, 120min und 24h durch eine Entnahme des Futters (Dauer: ca. 1min) zur Wägung der noch vorhandenen Menge bestimmt. Dabei wurden nicht sichtbare durch den Käfigdeckel in die Einstreu gefallene Futterpartikel (spilling) vernachlässigt. Die Auswahl der Messzeitpunkte ergab sich aus Vorversuchen. Dabei war 240min nach Versuchsbeginn kein signifikanter Unterschied in der Menge an aufgenommenem Futter mehr nachweisbar. Die gewählten Messzeitpunkte stehen im Einklang mit Literaturdaten, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erleichtert.

### 3.3.1.2 Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Wasseraufnahme

Zur Bestimmung der aufgenommenen Wassermenge 4h und 24h nach Substanzapplikation wurden PVC-Trinkflaschen mit einem Volumen von 100ml (ACBT0152, Tecniplast

Deutschland GmbH, Deutschland) eingesetzt. Um einen Volumenverlust durch das Aufrichten und erneute Neigen der Flaschen zu vermeiden, wurden die Flaschen im Neigungswinkel der Versuchsanordnung transportiert und gewogen (Acculab ATL2202 Sartorius AG, Deutschland). Aus den erhobenen Daten wurde die Menge an aufgenommenem Wasser für den Zeitraum 4h und 24h nach Versuchsbeginn errechnet.

### **3.3.1.3 Beeinflussung der motorischen Aktivität im Haltungskäfig durch 8-OH-DPAT**

Die Aktivität im Haltungskäfig wurde mittels der Detektion von Veränderungen der Infrarot-Strahlung durch die Maus während des 24h-Fütterungsversuchs durch das System „TSE InfraMot“ (TSE Systems GmbH, Deutschland) aufgezeichnet. Jeweils eine Messeinheit wurde auf den Käfigdeckeln fixiert (Abb. 8) und über ein Verbindungskabel an die Steuerungseinheit und den Computer angeschlossen. Das System registrierte jede Bewegung des Versuchstieres als einen „count“. Über die System-Software wurden die „counts“ in 30min Intervallen kumulativ dargestellt. Analog zu den Fütterungsversuchen (s. 3.3.1.1) wurde die motorische Aktivität in den Intervallen 0-30min, 30min-60min, 60min-90min, 90min-120min ausgewertet.



Abb. 8 Versuchskäfig mit „TSE InfraMot“-Messeinheit

### **3.3.2 Antagonisierung der durch 8-OH-DPAT vermittelten Wirkungen auf die Futtermittelaufnahme**

Da 8-OH-DPAT mit geringer Affinität auch an den 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptor bindet (s. 2.5), (Bard, Zgombick et al., 1993), wurde mit Hilfe des selektiven 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Antagonisten WAY100635 (s. 3.2.2) untersucht, inwiefern die Wirkungen von 8-OH-DPAT auf die Futtermittelaufnahme 5-HT<sub>1A</sub>-rezeptorspezifisch vermittelt wurden. Das Handling und die Habituation der Tiere erfolgten analog zum Fütterungsversuch (s. 3.3.1.).

Es wurden 12 männliche jung-adulte Mäuse des NMRI-Stammes getestet. Jedes Tier wurde zweimal, im Abstand von 7 Tagen randomisiert verwendet, so dass vier Behandlungsgruppen (n=6) untersucht wurden. Die Kontrollgruppe wurde mit NaCl und 8-OH-DPAT (NaCl+8-OH-DPAT) behandelt, um die Effekte aus den Versuchen bezüglich der Menge an aufgenommenem Futter zu reproduzieren. Die zweite Versuchsgruppe erhielt nur NaCl (NaCl+NaCl). Den Tieren der dritten Versuchsgruppe wurden WAY100635 und NaCl (WAY100635+NaCl) gespritzt, um eine Eigenwirkung des Antagonisten auf die Futtermittelaufnahme zu bewerten. Die vierte Gruppe bekam WAY100635 und 8-OH-DPAT in Kombination (WAY100635+8-OH-DPAT).

WAY 100635 ist in einer Dosierung von 0,3mg/kg appliziert worden. 8-OH-DPAT wurde in der Dosierung 0,5mg/kg in der Behandlungsgruppe eingesetzt, da durch diese Dosierung in den Fütterungsversuchen ein robuster hyperphager Effekt ausgelöst werden konnte (s. 4.2.1.1), und nach Auswertung von Literatur-Daten das Auftreten eines Serotonin-Syndroms nicht zu erwarten war.

#### Versuchsdurchführung:

Den Versuchstieren wurde 30min vor Versuchsbeginn WAY 100635 bzw. NaCl injiziert. Der Versuch startete mit der Verabreichung von 8-OH-DPAT bzw. der zweiten NaCl-Injektion. Es folgten die Präsentation und Wägung (Waage: Acculab ATL2202, Sartorius AG, Deutschland) des Futters. Die Menge an aufgenommenem Futter wurde analog zu den Versuchen zur Bestimmung der Futtermittelaufnahme bestimmt (s. 3.3.1.1).

### 3.3.3 Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Mikrostruktur des Fressens

Das Ziel der Untersuchung der Mikrostruktur des Fressens besteht in einer näheren Beschreibung der für die durch 8-OH-DPAT induzierten Hyperphagie verantwortlichen Verhaltenselemente. Hierdurch soll verdeutlicht werden, auf welcher Änderung im Fressverhalten die beobachtete Hyperphagie beruht.

Die Mikrostruktur des Fressens wurde bei 12 männlichen jung-adulten NMRI-Mäusen unterteilt in zwei Gruppen (n=6) untersucht. Das Handling, die Habituation und der Versuchsablauf erfolgten analog zum unter 3.3.1 aufgeführten Versuch. Die Behandlungsgruppe erhielt 0,5mg/kg 8-OH-DPAT; die Kontrollgruppe NaCl. Per Video wurde die Mikrostruktur des Fressens aufgezeichnet und anschließend softwareunterstützt ausgewertet.

#### Versuchsdurchführung:

Mittels Videotracking-System (VideoMot2, TSE Systems GmbH, Deutschland) wurden vier Mäuse parallel aufgenommen. Als Käfigabdeckung dienten transparente Plexiglasscheiben mit Belüftungsschlitzen. Die Präsentation des Futters erfolgte in einer Petrischale; die Bereitstellung des Trinkwassers über eine Nippeltränke. Eine über den Käfigen positionierte Kamera übermittelte das Bildmaterial an einen DVD-Recorder (Philips DVDR 3460H/31, Japan). Die Auswertung der einzelnen Parameter erfolgte mittels Videomot-Software. Folgende Parameter wurden zur Auswertung herangezogen:

1. Häufigkeit der Futteraufnahme [n]
2. Dauer der Futteraufnahme [s]
3. Häufigkeit der Wasseraufnahme [n]
4. Dauer der Wasseraufnahme [s]
5. Erkundungsverhalten [s]
6. Rearings [n]
7. Putzhäufigkeit [n]
8. Putzzeit [s]
9. Ruhen [s]
10. Lokomotion [s]

### 3.4 Statistische Datenanalysen

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der Statistiksoftware SigmaPlot 11 (Systat Software Inc.; USA) ausgewertet und dargestellt. Alle aufgeführten Daten sind die Mittelwerte mit dazugehörigem Standardfehler (S.E.M.) der jeweiligen Parameter und wurden mittels Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) auf statistische Unterschiede getestet. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als signifikant betrachtet. Die Auswahl der statistischen Testmethoden erfolgte nach der statistischen Beratung durch das Institut für Biometrie des FB Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin.

1. Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futter- und Wasseraufnahme sowie die Aktivität im Haltungskäfig: Da eine Normalverteilung der Daten nicht gegeben war, wurden zu jedem Messzeitpunkt (30min, 60min, 120min, 4h (nur Wasseraufnahme) und 24h) Kruskal-Wallis Varianzanalysen (ANOVA on ranks) durchgeführt, gefolgt von einem post hoc Dunn's-Test für Vergleiche der Substanzgruppen gegenüber der Kontrollgruppe.  
Für die Untersuchung des Körpergewichts zu Beginn des Versuchs sowie die Futteraufnahme der mit NaCl-behandelten NMRI-Mäuse und der Tiere der transgenen Linie L35 untereinander wurde der Mann-Whitney Rank Sum Test benutzt.  
Die Futteraufnahme von ad libitum-gefütterten und futterdeprivierten Tieren, die mit NaCl behandelt waren, wurde mit Hilfe von t-Tests untersucht.
2. Antagonisierung der durch 8-OH-DPAT vermittelten Wirkungen auf die Futteraufnahme: Signifikante Unterschiede für die Faktoren Zeit und Behandlung wurden mittels zweifaktorieller ANOVA mit Messwiederholungen (two-way RM ANOVA) ermittelt. Weiterführende Analysen wurden mit einem Holm-Sidak-Test durchgeführt.
3. Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Mikrostruktur des Fressens: Die Daten waren nicht normalverteilt und wurden mittels Mann-Whitney Rank Sum Test ausgewertet.



## 4. Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse nach den einzelnen Versuchsparametern (s. 3.3.1-3.3.4) unterteilt. Um die jeweiligen Gruppen besser unterscheiden zu können, sind die mit NaCl-behandelten Gruppen (Kontrolle) weiß und die Dosierungsgruppen von 8-OH-DPAT farblich dargestellt: 0,1mg/kg; 0,25mg/kg; 0,5mg/kg; 1,0mg/kg.

### 4.1 Körpergewicht zu Versuchsbeginn und „Basis“-Futteraufnahme

Die Futteraufnahme der Kontroll-Tiere, die ausschließlich mit NaCl behandelt wurden, wird im Folgenden als „Basis“-Futteraufnahme bezeichnet. Bei den Tieren der verwendeten Wildtyp-Mausstämme (C57BL/6 und NMRI) ergaben sich sowohl im Körpergewicht vor Versuchsbeginn als auch in der „Basis“-Futteraufnahme Unterschiede. In allen Gruppen waren die C57BL/6-Mäuse leichter und zeigten eine geringere „Basis“-Futteraufnahme als die NMRI-Tiere. Die NMRI-Mäuse und die Tiere der transgene Linie L35 (genetischer Hintergrund: NMRI) wiesen keine Unterschiede im Körpergewicht vor Versuchsbeginn auf, mit Ausnahme der männlichen jung-adulten ad libitum gefütterten Tiere ( $p=0,010$ ; Tab. 1). Eine verringerte „Basis“-Futteraufnahme bestand in allen Gruppen der Linie L35 während des Zeitraums von 30min-60min nach Versuchsbeginn, mit Ausnahme der weiblichen futterdeprivierten Tiere (Tab. 2).

Tab. 1 Körpergewicht [g] vor Versuchsbeginn bei männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen und Tieren der transgenen Linie L35. Die Daten repräsentieren den Mittelwert und den dazugehörigen Standardfehler ( $\pm$ S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied im Körpergewicht der Tiere der transgenen Linie L35 gegenüber den NMRI-Mäusen ist durch ein \* gekennzeichnet (Mann-Whitney Rank Sum Test). Gruppengröße  $n=12-13$  Tiere.

		NMRI	L35
jung-adult ad libitum-gefüttert Test in der Hellphase	♂	36,1 $\pm$ 0,7	33,2 $\pm$ 0,6 *
	♀	28,9 $\pm$ 0,4	29,3 $\pm$ 1,2
adult ad libitum-gefüttert Test in der Hellphase	♂	40,8 $\pm$ 1,4	37,8 $\pm$ 1,1
	♀	32,6 $\pm$ 0,9	31,3 $\pm$ 1,0
jung-adult 16h futterdepriviert Test in der Hellphase	♂	32,4 $\pm$ 0,9	32,0 $\pm$ 0,6
	♀	27,0 $\pm$ 1,1	26,4 $\pm$ 0,9
adult 16h futterdepriviert Test in der Hellphase	♂	35,3 $\pm$ 1,3	35,4 $\pm$ 1,0
	♀	30,8 $\pm$ 0,8	29,3 $\pm$ 1,1

Tab. 2 „Basis“-Futteraufnahme [g] bei männlichen und weiblichen mit NaCl-behandelten NMRI-Mäusen und Tieren der transgenen Linie L35. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Futteraufnahme während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler ( $\pm$ S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) der transgenen Mäuse gegenüber den NMRI-Tieren ist durch ein \* gekennzeichnet (Mann-Whitney Rank Sum Test). Gruppengröße  $n=12-13$  Tiere.

		NMRI	L35	
jung-adult ad libitum-gefüttert Test in der Hellphase	♂	0-30min	0,21 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,05
		30min-60min	0,14 $\pm$ 0,05	0,03 $\pm$ 0,01 *
		60min-120min	0,07 $\pm$ 0,03	0,04 $\pm$ 0,02
	♀	0-30min	0,06 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,03
		30min-60min	0,09 $\pm$ 0,04	0,02 $\pm$ 0,02 *
		60min-120min	0,06 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,03
adult ad libitum-gefüttert Test in der Hellphase	♂	0-30min	0,27 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,08
		30min-60min	0,23 $\pm$ 0,03	0,04 $\pm$ 0,02 *
		60min-120min	0,12 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,05
	♀	0-30min	0,15 $\pm$ 0,05	0,11 $\pm$ 0,05
		30min-60min	0,15 $\pm$ 0,04	0,03 $\pm$ 0,02 *
		60min-120min	0,06 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,06
jung-adult 16h futterdepriviert Test in der Hellphase	♂	0-30min	0,84 $\pm$ 0,07	0,67 $\pm$ 0,07
		30min-60min	0,50 $\pm$ 0,05	0,12 $\pm$ 0,04 *
		60min-120min	0,42 $\pm$ 0,09	0,22 $\pm$ 0,07
	♀	0-30min	0,64 $\pm$ 0,07	0,58 $\pm$ 0,07
		30min-60min	0,26 $\pm$ 0,04	0,16 $\pm$ 0,05
		60min-120min	0,20 $\pm$ 0,07	0,27 $\pm$ 0,06
adult 16h futterdepriviert Test in der Hellphase	♂	0-30min	0,74 $\pm$ 0,06	0,60 $\pm$ 0,07
		30min-60min	0,39 $\pm$ 0,04	0,06 $\pm$ 0,02 *
		60min-120min	0,49 $\pm$ 0,10	0,20 $\pm$ 0,07
	♀	0-30min	0,47 $\pm$ 0,06	0,61 $\pm$ 0,05
		30min-60min	0,16 $\pm$ 0,05	0,18 $\pm$ 0,04
		60min-120min	0,26 $\pm$ 0,09	0,24 $\pm$ 0,06

## **4.2 Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Futterraufnahme bei der Maus im Zeitraum von 0-120min**

Die Menge an aufgenommenem Futter wurde 30min, 60min und 120min nach Versuchsbeginn bestimmt.

### **4.2.1 Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase**

#### **Jung-adult**

Der Einsatz des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT beeinflusste die Menge an aufgenommenem Futter im Zeitraum bis 120min nach Versuchsbeginn. Männliche C57BL/6-Tiere reagierten bei Dosierungen von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg mit einer verminderten Futterraufnahme (0-30min,  $p < 0,001$ ; Abb. 9A). Dagegen zeigten männliche NMRI-Mäuse in den Dosierungen 0,5mg/kg und 1,0mg/kg eine erhöhte Futterraufnahme (60-120min,  $p = 0,009$ ; Abb. 9B). Männliche Mäuse der Linie L35 wiesen ebenfalls eine Hyperphagie auf (0,25mg/kg und 0,5mg/kg bei 30-60min,  $p < 0,001$ ; 0,5mg/kg bei 60-120min,  $p = 0,034$ ; Abb. 9C).

Dagegen zeigten die Weibchen der Wildtyp-Mausstämme C57BL/6 (Abb. 10A) und NMRI (Abb. 10B) nach Gabe von 8-OH-DPAT keinen Substanzeffekt bezüglich der Futterraufnahme. Einzig bei weiblichen Tieren der transgenen Linie L35 führte 8-OH-DPAT in der Dosierung 0,5mg/kg zu einer erhöhten Futterraufnahme (30-60min,  $p = 0,032$ ; Abb. 10C).

#### **Adult**

8-OH-DPAT hatte ausschließlich bei männlichen Wildtyp-Tieren einen Effekt auf die Menge an aufgenommenem Futter im Zeitraum bis 120min nach Versuchsbeginn. Männliche C57BL/6-Mäuse (Abb. 9D) zeigten zunächst bei Dosierungen von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg eine verminderte Futterraufnahme (0-30min,  $p < 0,001$ ). Im dritten Zeitintervall konnte dagegen bei einer Dosierung von 1,0mg/kg eine erhöhte Futterraufnahme festgestellt werden (60-120min,  $p = 0,026$ ). Männliche NMRI-Mäuse ließen bei Dosierungen von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg einen hyperphagen Effekt (60-120min,  $p = 0,004$ , Abb. 9E) erkennen. Männliche transgene (Abb. 9F) sowie alle weiblichen Tiere (Abb. 10D-F) waren in der Menge der aufgenommenen Nahrung von 8-OH-DPAT unbeeinflusst.

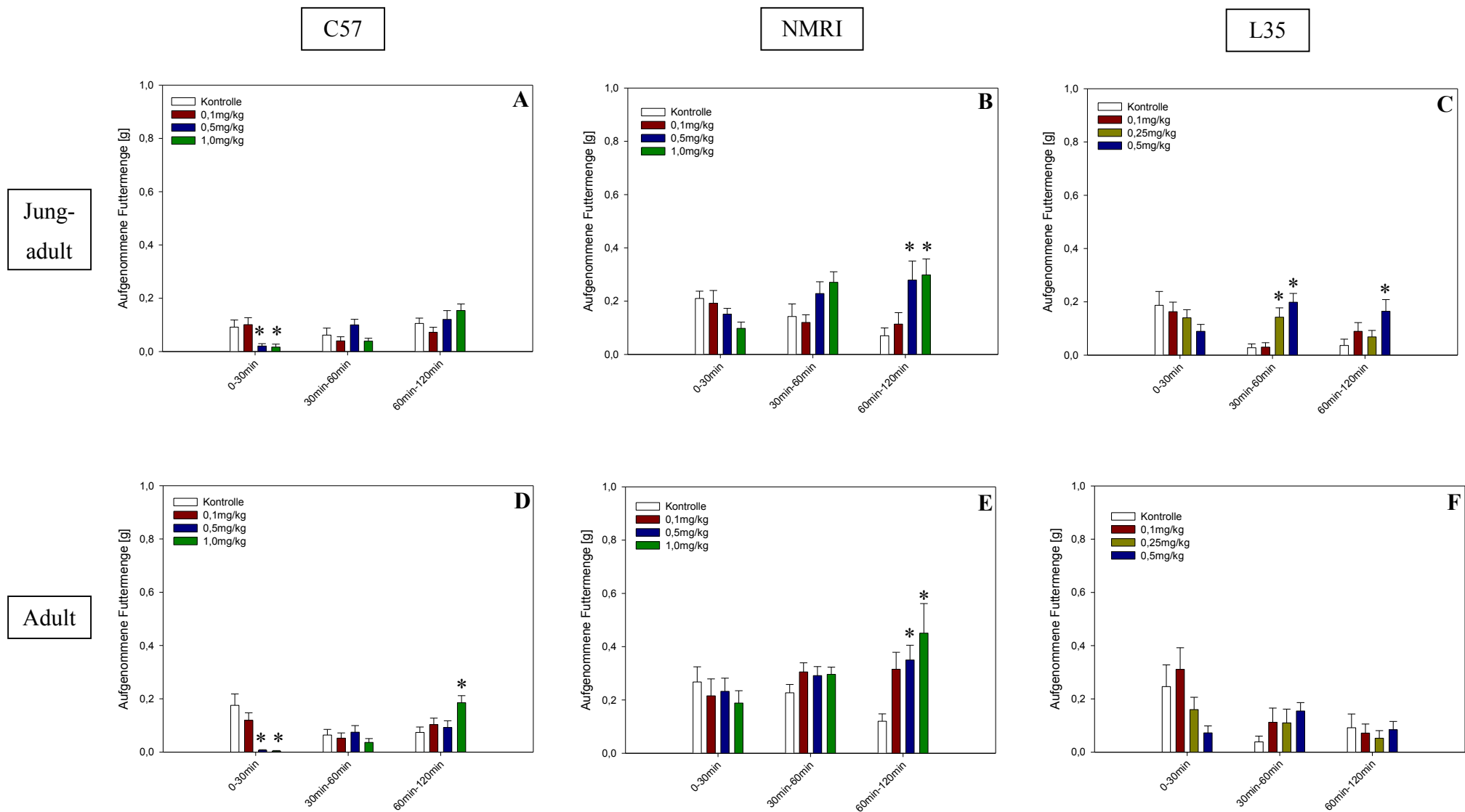


Abb. 9 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei männlichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Nahrungsaufnahme während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler (+S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein \* gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße n=12-13 Tiere

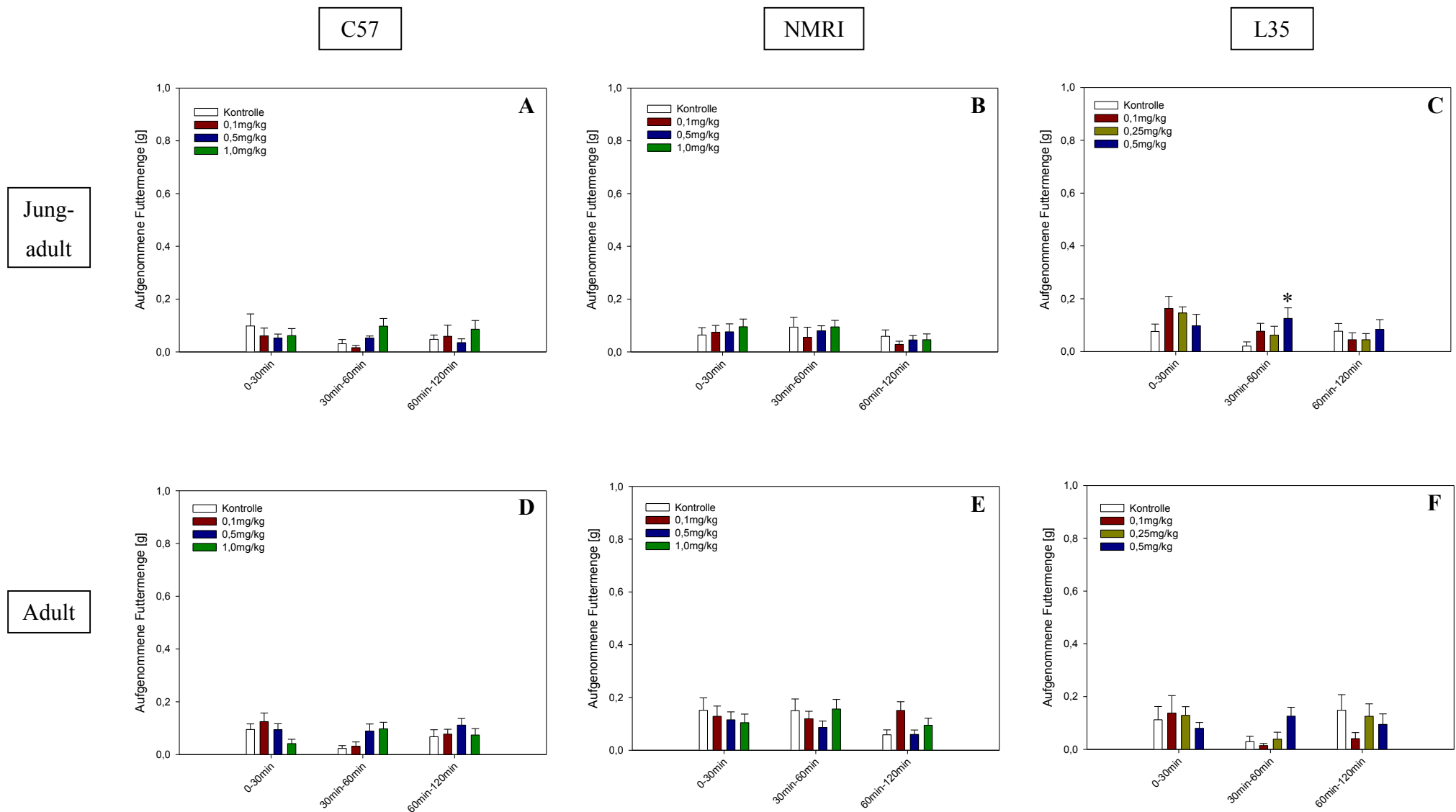


Abb. 10 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei weiblichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten Tieren der Mausstämmen C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Nahrungsaufnahme während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler (+S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein \* gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße n=12-13 Tiere.

## 4.2.2 Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase

### Jung-adult

Die Menge an aufgenommenem Futter wurde durch die Gabe von 8-OH-DPAT im Zeitraum 120min nach Versuchsbeginn beeinflusst. Männliche C57BL/6-Mäuse (Abb. 11A) zeigten zunächst bei Dosierungen von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg eine verminderte Futteraufnahme (0-30min,  $p < 0,001$ ). Im dritten Messintervall wiesen die Tiere bei einer Dosierung von 1,0mg/kg eine erhöhte Futteraufnahme auf (60min-120min,  $p = 0,011$ ). Männliche NMRI-Mäuse (Abb. 11B) zeigten im Intervall von 0-30min nach 1,0mg/kg 8-OH-DPAT ebenfalls eine Hypophagie ( $p = 0,002$ ). In den Dosierungen 0,5mg/kg und 1,0mg/kg konnte bei diesen Tieren im letzten Messintervall ein hyperphager Effekt festgestellt werden (60-120min,  $p = 0,006$ ). Die männlichen transgenen Mäuse (Abb. 11C) reagierten auf den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonisten zunächst mit einer reduzierten Futteraufnahme (0,5mg/kg, 0-30min,  $p < 0,001$ ). Im anschließenden Messzeitraum war die Futteraufnahme bei einer Dosierung von 0,5mg/kg erhöht (30-60min,  $p = 0,003$ ).

Darüber hinaus unterschied sich die in den ersten 30min nach Versuchsbeginn jeweils in der höchsten verwendeten Dosierung von 8-OH-DPAT (WT: 1,0mg/kg; TG: 0,5mg/kg) gezeigte Hypophagie der NMRI- und L35-Männchen signifikant voneinander ( $p = 0,010$ ).

Weibliche C57BL/6-Tiere zeigten bei 8-OH-DPAT-Dosierungen von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg eine herabgesetzte Futteraufnahme (0-30min,  $p < 0,001$ ; Abb. 12A), wohingegen die NMRI-Weibchen nur bei einer Dosierung von 1,0mg/kg eine Hypophagie erkennen ließen (0-30min,  $p = 0,009$ ; Abb. 12B). Weibliche Mäuse der Linie L35 (Abb. 12C) reagierten auf eine 8-OH-DPAT-Gabe von 0,5mg/kg zunächst mit einer verringerten Futteraufnahme (0-30min,  $p = 0,002$ ). Anschließend war eine Hyperphagie festzustellen (0,5mg/kg, 30-60min,  $p = 0,006$ ).

### Adult

Der Einsatz des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonisten 8-OH-DPAT hatte einen Effekt auf die Menge an aufgenommenem Futter im Zeitraum 120min nach Versuchsbeginn. Männliche C57BL/6-Mäuse (Abb. 11D) zeigten bei einer Dosierung von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg zunächst eine verminderte Futteraufnahme (0-30min,  $p < 0,001$ ). Im letzten Messzeitraum war bei einer Dosierung von 1,0mg/kg eine Hyperphagie festzustellen (60-120min,  $p < 0,001$ ). Männliche NMRI-Tiere ließen nach 8-OH-DPAT-Dosierungen von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg

eine reduzierte Futteraufnahme erkennen (0-30min,  $p < 0,001$ ; Abb. 11E). Männliche Mäuse der Linie L35 (Abb. 11F) reagierten auf eine 8-OH-DPAT-Dosierung von 0,5mg/kg zunächst mit einer Hypophagie (0-30min,  $p < 0,001$ ). Im anschließenden Messintervall war die Futteraufnahme in allen Dosierungsgruppen erhöht (30-60min,  $p < 0,001$ ).

Weibliche C57BL/6-Tiere (Abb. 12D) zeigten zunächst bei einer Dosierung von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg eine verringerte Futteraufnahme (0-30min,  $p < 0,001$ ). Im letzten Messintervall war bei der Dosierungsgruppe 0,5mg/kg eine vermehrte Futteraufnahme festzustellen (60-120min,  $p = 0,008$ ). Weibliche NMRI-Mäuse ließen keine Substanzeffekte hinsichtlich der Menge an aufgenommenem Futter erkennen (Abb. 12E). Weibliche Tiere der transgenen Linie L35 (Abb. 12F) zeigten bei einer Dosierung von 0,5mg/kg zunächst eine herabgesetzte Futteraufnahme (0-30min,  $p = 0,016$ ). Anschließend war ein Hyperphagie-Effekt zu beobachten (0,5mg/kg, 30-60min,  $p = 0,042$ ).

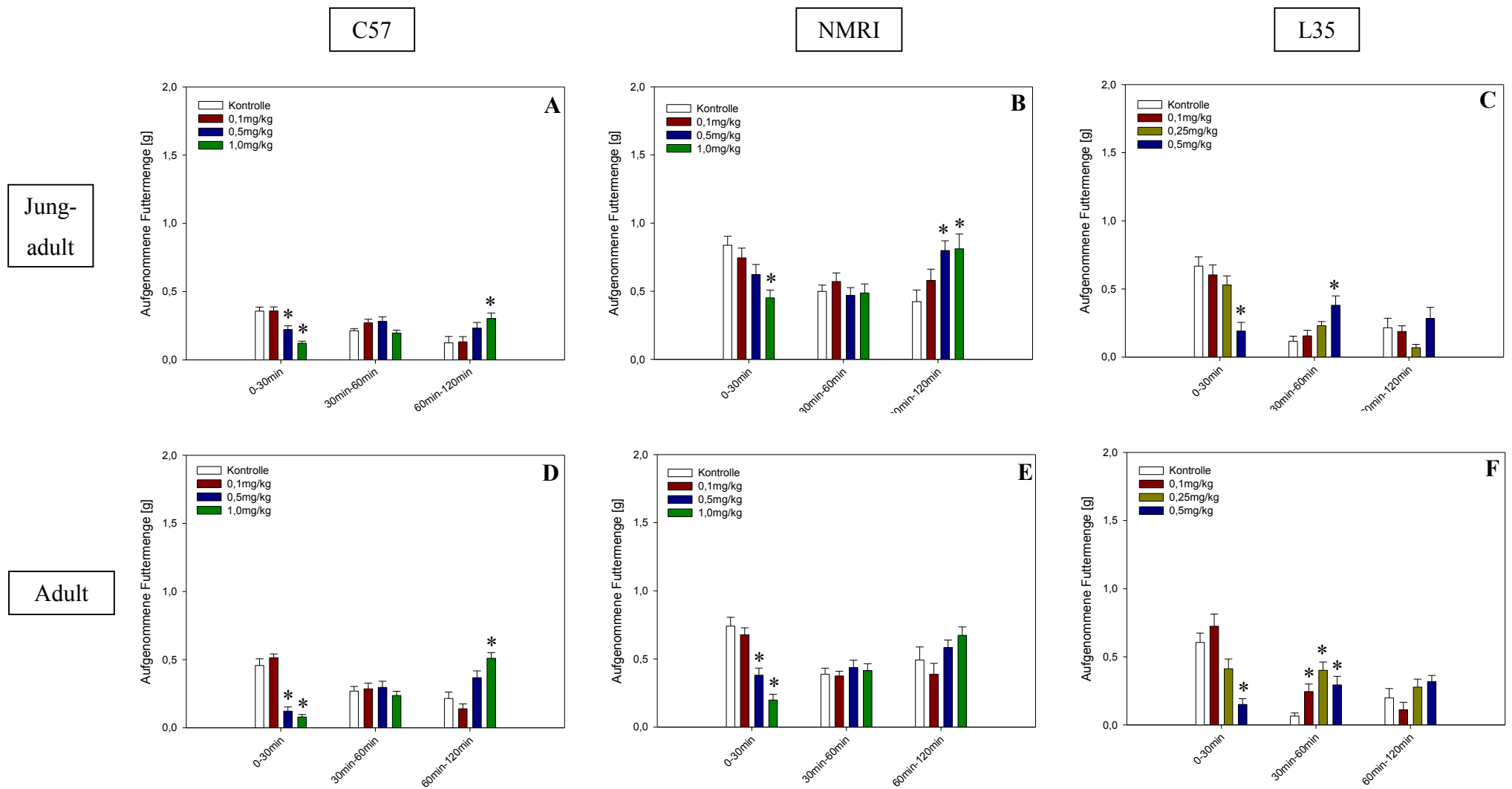


Abb. 11 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futtermenge bei männlichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) futterdeprivierten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Nahrungsaufnahme während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler (+S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein \* gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße n=13 Tiere.



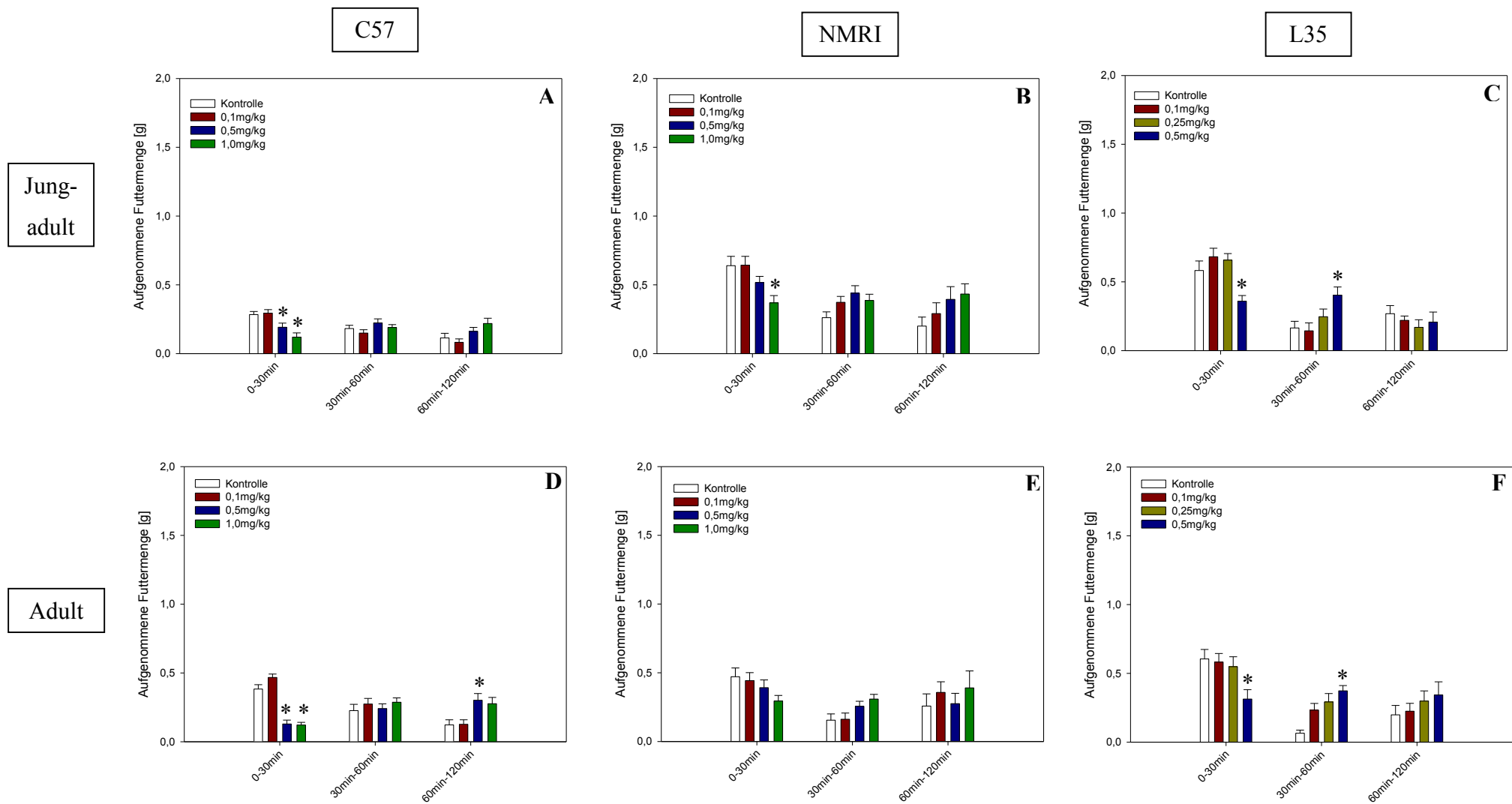


Abb. 12 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei weiblichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) futterdeprivierten Tieren der Mausstämmen C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Nahrungsaufnahme während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler (+S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein \* gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße n=13 Tiere.

### 4.2.3 Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test zu Beginn der Dunkelphase

#### Jung-adult/ Adult

Da eine 8-OH-DPAT-Dosierung von 0,1mg/kg in den Versuchen während der Hellphase keinen signifikanten Einfluss auf die Futterraufnahme der getesteten Mäuse hatte, wurde hier darauf verzichtet. Bei den jung-adulten männlichen NMRI-Tieren ergab eine einmalige Injektion von 8-OH-DPAT zu Beginn der Dunkelphase keinen Effekt auf die Futterraufnahme (Abb. 13A). Bei den adulten Tieren war die Futterraufnahme tendenziell erniedrigt (60min-120min,  $p=0,051$ ; Abb. 13B).

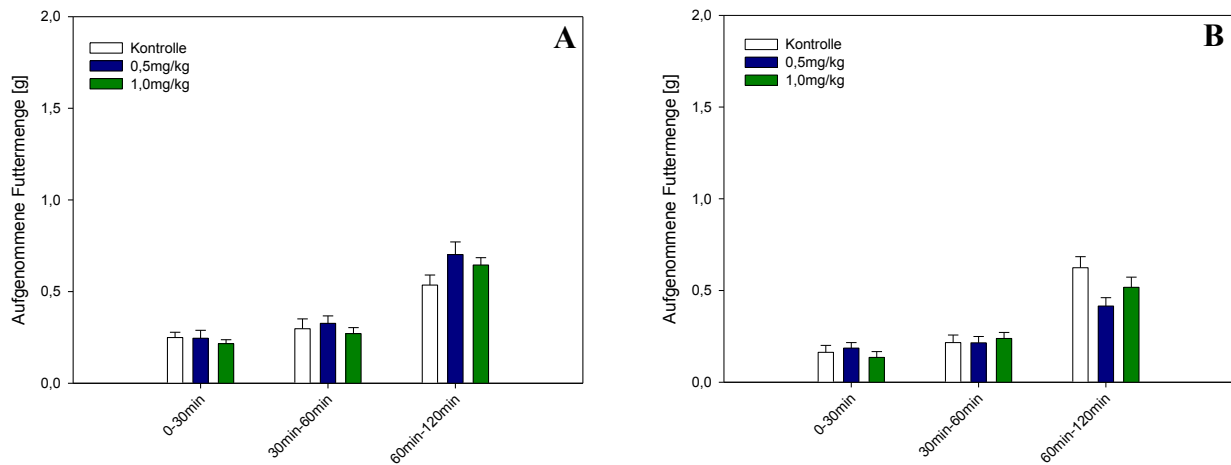


Abb. 13 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futterraufnahme bei männlichen jung-adulten (A) und adulten (B) NMRI-Mäusen zu Beginn der Dunkelphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Nahrungsaufnahme während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler (+S.E.M.). Gruppengröße  $n=10-12$  Tiere.

#### 4.2.4 Zusammenfassung der 8-OH-DPAT-Effekte auf die Futteraufnahme bei der Maus

Die Effekte von 8-OH-DPAT in Bezug auf die Menge an aufgenommenem Futter aller Versuchsgruppen im Zeitraum bis 120min nach Versuchsbeginn sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

Tab. 3 Allgemeine Zusammenfassung der Effekte von 8-OH-DPAT in Bezug auf die Futteraufnahme im Zeitraum bis 120min nach Versuchsbeginn.

		<b>C57BL/6</b>	<b>NMRI</b>	<b>L35</b>
jung-adult ad libitum-gefüttert Test in der Hellphase	♂	Hypophagie	Hyperphagie	Hyperphagie
	♀	kein Effekt	kein Effekt	Hyperphagie
adult ad libitum-gefüttert Test in der Hellphase	♂	Hypo-/ Hyperphagie	Hyperphagie	kein Effekt
	♀	kein Effekt	kein Effekt	kein Effekt
jung-adult 16h futterdepriviert Test in der Hellphase	♂	Hypo-/ Hyperphagie	Hypo-/ Hyperphagie	Hypo-/ Hyperphagie
	♀	Hypophagie	Hypophagie	Hypo-/ Hyperphagie
adult 16h futterdepriviert Test in der Hellphase	♂	Hypo-/ Hyperphagie	Hypophagie	Hypo-/ Hyperphagie
	♀	Hypo-/ Hyperphagie	kein Effekt	Hypo-/ Hyperphagie
jung-adult ad libitum-gefüttert Test zu Beginn der Dunkelphase	♂	-	kein Effekt	-
adult ad libitum-gefüttert Test zu Beginn der Dunkelphase	♂	-	kein Effekt	-

## 4.2.5 Zeitraum 0-24h

### 4.2.5.1 Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase

8-OH-DPAT hatte im Zeitraum von 24h sowohl bei Wildtyp- als auch bei transgenen Mäusen in beiden Geschlechtern und in beiden Altersgruppen keinen Einfluss auf die Futteraufnahme.

### 4.2.5.2 Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase

Es ließ sich kein Effekt von 8-OH-DPAT auf die Menge an aufgenommenem Futter bei jung-adulten männlichen und weiblichen C57BL/6- und NMRI-Tieren sowie den Weibchen der transgenen Linie L35 nachweisen. Einzig männliche jung-adulte Tiere der transgenen Linie L35 nahmen in 24h weniger Futter auf (0,25mg/kg und 0,5mg/kg;  $p=0,02$ ; Abb. 14). 8-OH-DPAT hatte keinen Einfluss im Hinblick auf die Futteraufnahme im Zeitraum von 24h bei männlichen und weiblichen adulten Tieren der Mausstämmen C57BL/6 und NMRI sowie der transgenen Linie L35.

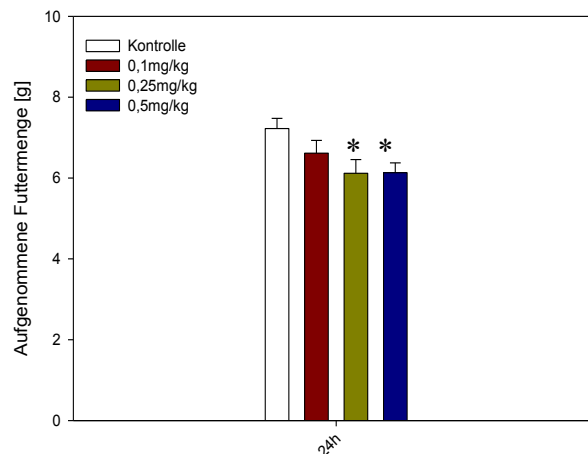


Abb. 14 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei männlichen jung-adulten futterdeprivierten Mäusen der Linie L35 innerhalb von 24h nach Versuchsbeginn. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Nahrungsaufnahme während 24h und die dazugehörigen Standardfehler (+S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein \* gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße n=13 Tiere.

### 4.2.5.3 Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test zu Beginn der Dunkelphase

Bei den männlichen jung-adulten und adulten NMRI-Tieren ergab eine einmalige Verabreichung von 8-OH-DPAT zu Beginn der Dunkelphase keinen Effekt auf die Futteraufnahme im Zeitraum von 24h.

### 4.3 Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Wasseraufnahme

#### 4.3.1 Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase

8-OH-DPAT hatte keine Wirkung auf die Menge an aufgenommenem Wasser bei männlichen und weiblichen jung-adulten Wildtyp-Mäusen sowie den Männchen der transgenen Linie L35. Einzig bei weiblichen jung-adulten Mäusen der Linie L35 ließ sich nach 24h bei einer 8-OH-DPAT-Dosierung von 0,5mg/kg eine verminderte Wasseraufnahme beobachten ( $p=0,037$ ; Abb. 15). Der Einsatz von 8-OH-DPAT hatte keinen Einfluss auf die Menge an aufgenommenem Wasser bei männlichen und weiblichen adulten Tieren der Mausstämmen C57BL/6 und NMRI sowie der transgenen Mauslinie L35.

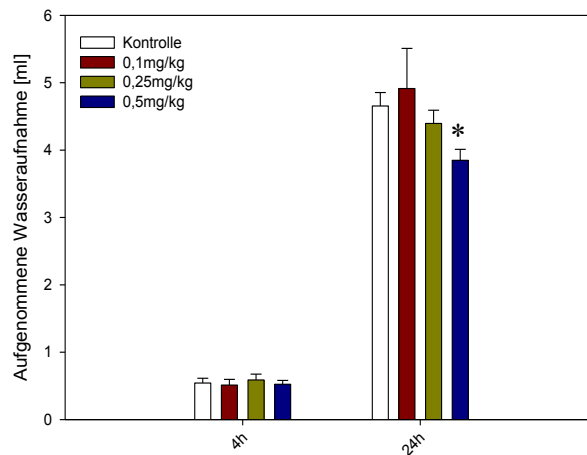


Abb. 15 Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Wasseraufnahme bei weiblichen jung-adulten ad libitum-gefütterten Mäusen der Linie L35. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Wasseraufnahme nach 4h und 24h und die dazugehörigen Standardfehler (+S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein \* gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße n=12-13 Tiere.

#### 4.3.2 Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase

Bei allen getesteten Tieren (männlich, weiblich; C57BL/6, NMRI und L35) war die Wasseraufnahme nach 8-OH-DPAT sowohl in der jung-adulten als auch in der adulten Gruppe unbeeinflusst.

#### 4.3.3 Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test zu Beginn der Dunkelphase

Bei den männlichen jung-adulten und adulten NMRI-Tieren ergab der Einsatz von 8-OH-DPAT zu Beginn der Dunkelphase keinen Effekt auf die Wasseraufnahme.

## **4.4 Wirkung von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität im Haltungskäfig**

### **4.4.1 Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase**

#### **Jung-adult**

Männliche und weibliche mit NaCl behandelte NMRI-Mäuse und Tiere der transgenen Linie L35 unterschieden sich in ihrer motorischen Aktivität. Während die Männchen der transgenen Linie L35 in den ersten beiden Messzeiträumen eine verminderte Aktivität gegenüber den NMRI-Männchen aufwiesen (0-30min,  $p < 0,001$ ; 30min-60min,  $p = 0,003$ ), ließ sich dies bei den Weibchen nur im ersten Messzeitraum darstellen (0-30min,  $p = 0,001$ ).

Bei Einsatz des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT war ein Einfluss auf die motorische Aktivität im Haltungskäfig zu erkennen. Männliche C57BL/6- und NMRI-Tiere zeigten während des dritten Messintervalls eine gesteigerte Aktivität (60-90min, 1,0mg/kg,  $p = 0,028$ , Abb. 16A; bzw.  $p = 0,046$ ; Abb. 16B). Bei männlichen Mäusen der Linie L35 konnte bei einer Dosierung von 0,5mg/kg im zweiten Messintervall eine vermehrte Aktivität beobachtet werden, (30-60min,  $p < 0,001$ ; Abb. 16C).

Ebenso zeigten weibliche C57BL/6-Tiere nach Verabreichung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonisten in der Dosierung 1,0mg/kg eine erhöhte Aktivität (30-60min,  $p = 0,032$ ; Abb. 17A). Weibliche NMRI-Mäuse ließen hinsichtlich der Aktivität im Haltungskäfig nach 8-OH-DPAT keine Substanzeffekte erkennen (Abb.17B). Weibliche Mäuse der Linie L35 zeigten bei einer Dosierung von 0,5mg/kg eine vermehrte Aktivität (30-60min,  $p = 0,016$ ; Abb. 17C).

#### **Adult**

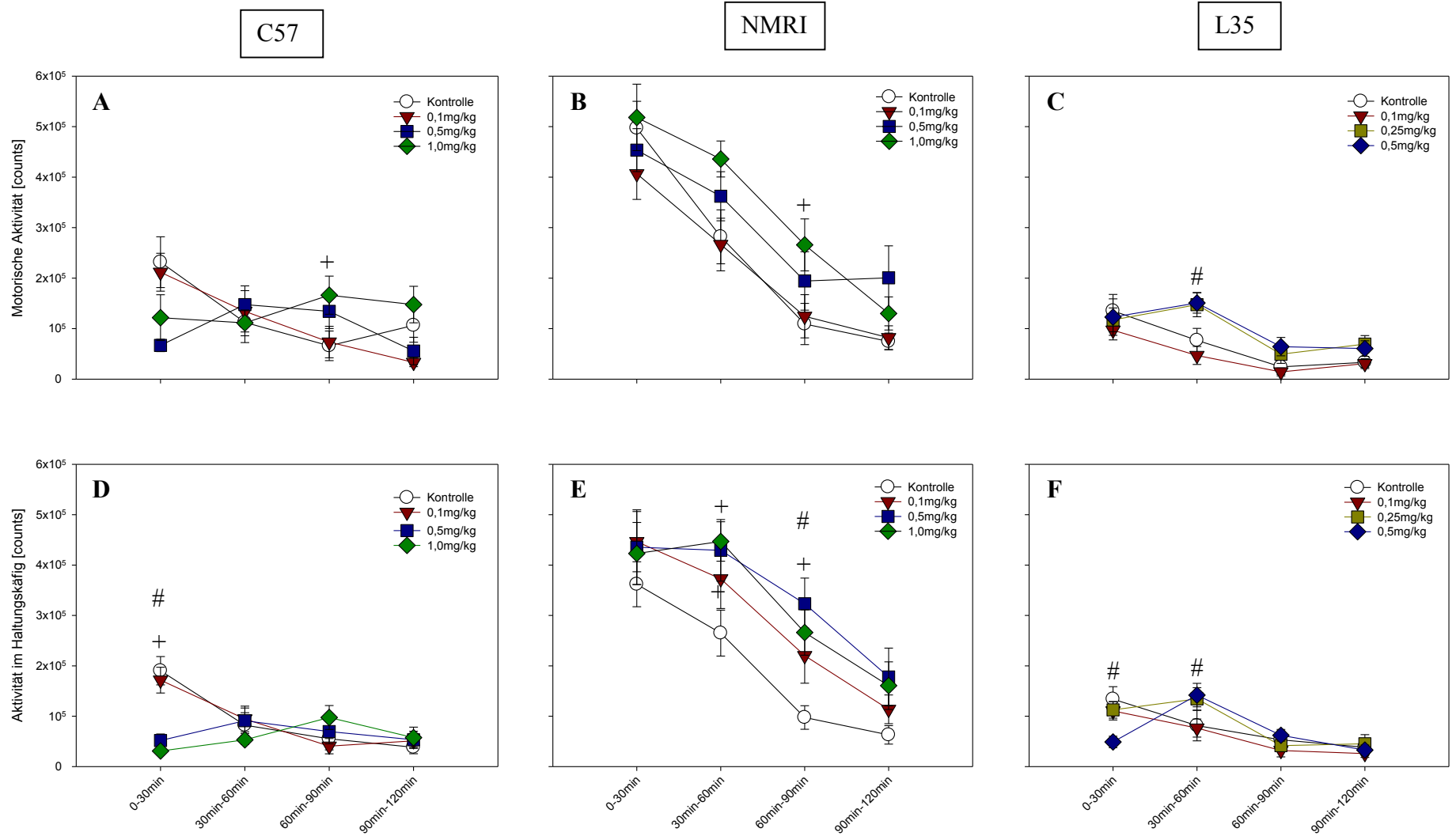
Der Vergleich der motorischen Aktivität zwischen mit NaCl-behandelten NMRI-Mäusen und Tieren der transgene Linie L35 ergab auch in dieser Altersgruppe für die transgenen Männchen eine herabgesetzte motorische Aktivität innerhalb der ersten beiden Messzeiträume (0-30min,  $p = 0,001$ ; 30min-60min,  $p = 0,01$ ) und für die transgenen Weibchen innerhalb des ersten Messzeitraumes (0-30min,  $p = 0,013$ ).

8-OH-DPAT hatte einen Effekt auf die Aktivität im Haltungskäfig. Bei männlichen C57BL/6-Mäusen war in den Dosierungen 0,5mg/kg und 1,0mg/kg eine verringerte Aktivität (0-30min,  $p < 0,001$ ; Abb. 16D) feststellbar. Männliche NMRI-Tiere (Abb. 16E) zeigten dagegen bei 1,0mg/kg (30-60min,  $p = 0,048$ ) und bei Dosierungen von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg (60-90min,  $p = 0,008$ ) eine gesteigerte Aktivität. Bei männlichen Mäusen der Linie L35 (Abb. 16F) ließ

sich zunächst eine verminderte Aktivität feststellen (0-30min, 0,5mg/kg,  $p=0,015$ ). Anschließend trat bei einer 8-OH-DPAT-Dosierung von 0,5mg/kg eine vermehrte Aktivität auf (30-60min,  $p=0,017$ ).

Die C57BL/6-Weibchen zeigten bei 1,0mg/kg eine herabgesetzte Aktivität (0-30min,  $p=0,002$ ; Abb. 17D). Bei weiblichen NMRI-Mäusen (Abb. 17E) und den Weibchen der transgenen Linie L35 (Abb.17F) hatte 8-OH-DPAT keinen Einfluss auf die motorische Aktivität im Haltungskäfig.

Jung-  
adult



Adult

Abb. 16 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Aktivität im Haltungskäfig bei männlichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Aktivität im Haltungskäfig während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-90min, 90min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler ( $\pm$ S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein # (0,5mg/kg) bzw. + (1,0mg/kg) gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße n=11-13Tiere.



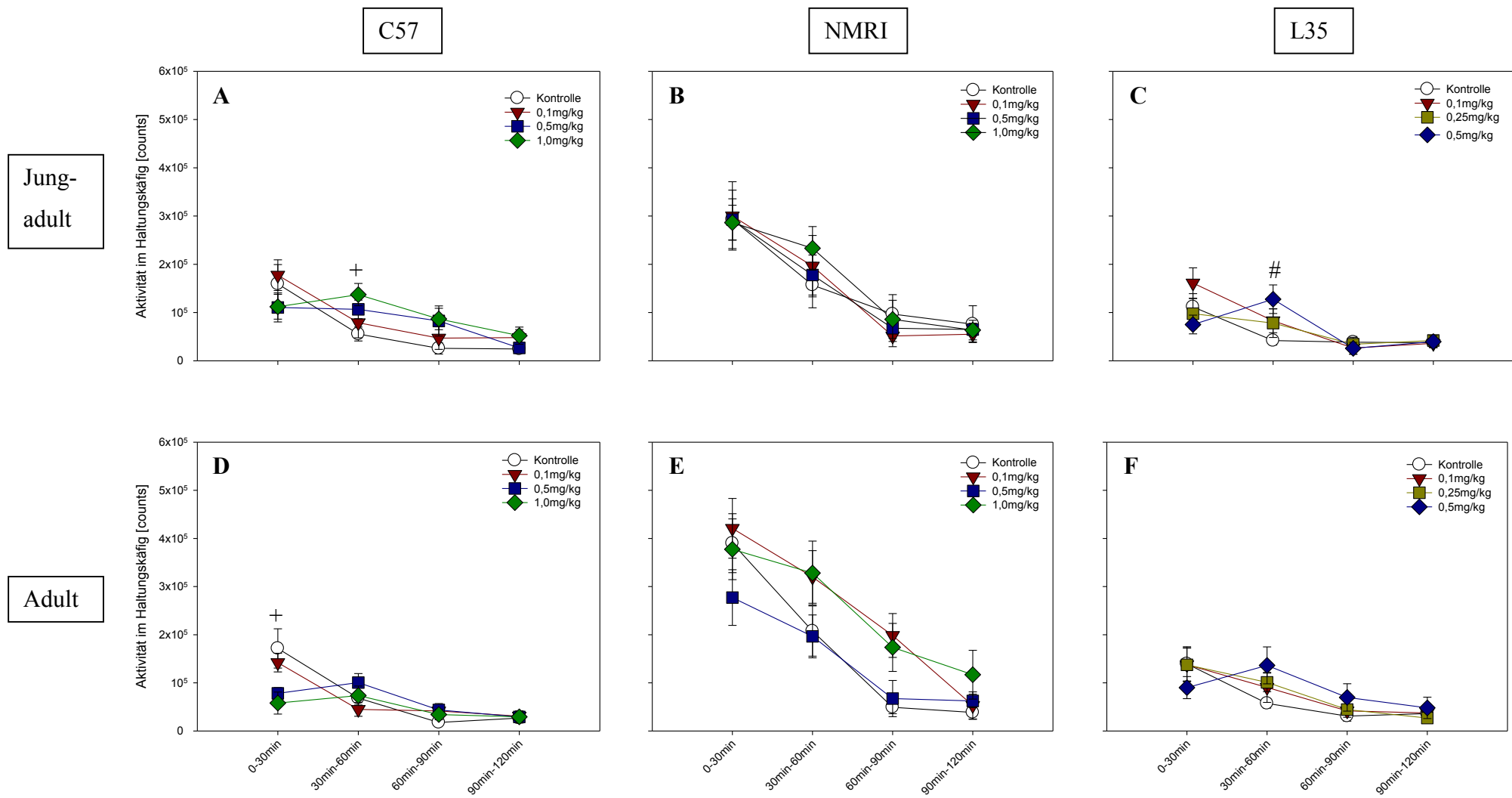


Abb. 17 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Aktivität im Haltungskäfig bei weiblichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Aktivität im Haltungskäfig während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-90min, 90min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler ( $\pm$ S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein # (0,5mg/kg) bzw. + (1,0mg/kg) gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße n=11-13Tiere.

#### 4.4.2 Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase

##### Jung-adult

Der Vergleich zwischen mit NaCl-behandelten NMRI-Mäusen und Tieren der transgenen Linie L35 ergab eine verminderte Aktivität der transgenen Tiere (♂: 0-30min,  $p < 0,001$ ; 30min-60min,  $p < 0,001$ ; 60min-90min,  $p < 0,001$ ; 90min-120min,  $p = 0,036$ ; ♀: 0-30min,  $p < 0,001$ ; 30min-60min,  $p < 0,001$ ).

Die motorische Aktivität zwischen ad libitum-gefütterten und futterdeprivierten Tieren, die mit NaCl behandelt wurden, war bei den C57BL/6-Männchen ähnlich (Abb. 18A). Dagegen zeigte sich bei den männlichen NMRI-Mäusen eine vermehrte Aktivität der futterdeprivierten Tiere im dritten Messzeitraum (60min-90min,  $p = 0,018$ ; Abb. 18B). Die transgenen Kontrolltiere der Linie L35 zeigten diesen Unterschied nicht (Abb. 18C).

Bei den mit NaCl-behandelten C57BL/6-Weibchen konnte eine gesteigerte Aktivität der futterdeprivierten Mäuse festgestellt werden (30min-60min,  $p = 0,047$  und 90min-120min,  $p = 0,032$ ; Abb. 20A). Die weiblichen NMRI-Mäuse zeigten diesen Unterschied nicht (Abb. 20B). Im Unterschied dazu konnte bei den transgenen Weibchen wiederum eine vermehrte Aktivität der futterdeprivierten Tiere dargestellt werden (30min-60min,  $p = 0,012$ ; Abb. 20C).

Der Einsatz von 8-OH-DPAT beeinflusste die Aktivität futterdeprivierter Mäuse im Haltungskäfig. Männliche C57BL/6-Tiere zeigten bei Dosierungen von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg eine verminderte Aktivität (0-30min,  $p < 0,001$ ; Abb. 19A), wohingegen der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonist bei männlichen NMRI-Mäusen keine nachweisbare Wirkung auf die Aktivität im Haltungskäfig ausübte (Abb. 19B). Die transgenen Männchen (Abb. 19C) zeigten zunächst bei einer Dosierung von 0,5mg/kg eine herabgesetzte Aktivität (0-30min,  $p = 0,008$ ). Im Anschluss trat in dieser Dosierungsgruppe über zwei Messzeiträume hinweg eine vermehrte Aktivität (30min-60min,  $p = 0,036$ ; 60min-90min,  $p = 0,017$ ) auf.

Weibliche C57BL/6-Tiere wiesen bei einer Dosierung von 1,0mg/kg 8-OH-DPAT eine verminderte Aktivität auf (0-30min,  $p = 0,014$ ; Abb. 21A). Bei weiblichen NMRI-Mäusen ließ sich keine Substanzwirkung auf die Aktivität im Haltungskäfig nachweisen (Abb. 21B). Die transgenen Weibchen zeigten bei einer Dosierung von 0,5mg/kg eine gesteigerte Aktivität (30min-60min,  $p = 0,009$ ; Abb. 21C).

## Adult

Der Vergleich zwischen NMRI-Mäusen und den Tieren der transgenen Linie L35 zeigte nach NaCl-Behandlung in beiden Geschlechtern eine verminderte Aktivität der transgenen Tieren während zweier Messzeiträume (♂: 30min-60min,  $p < 0,001$ ; 60min-90min,  $p = 0,008$ ; ♀: 0-30min,  $p = 0,002$ ; 30min-60min,  $p = 0,008$ ).

Der Vergleich der motorischen Aktivität zwischen ad libitum-gefütterten und futterdeprivierten Männchen, die mit NaCl behandelt wurden, ergab stamm- und linienübergreifend keinen Unterschied (Abb. 18D-F).

Bei den mit NaCl-behandelten Weibchen ließ sich nur bei den C57BL/6-Mäusen eine erhöhte motorische Aktivität der futterdeprivierten gegenüber den ad libitum-gefütterten Tieren nachweisen (30min-60min,  $p = 0,047$ ; Abb. 20D). Die NMRI- und L35-Weibchen zeigten diesen Unterschied nicht (Abb. 20E-F).

Die Verwendung von 8-OH-DPAT hatte einen Effekt auf die motorische Aktivität futterdeprivierter Mäuse im Haltungskäfig. Männliche C57BL/6-Mäuse zeigten bei Dosierungen von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg eine herabgesetzte Aktivität (0-30min,  $p < 0,001$ ; Abb. 19D). Bei männlichen NMRI-Tieren hatte 8-OH-DPAT keinen Effekt auf die Aktivität im Haltungskäfig (Abb. 19E). Die transgenen Männchen zeigten nach 8-OH-DPAT eine verminderte Aktivität (0-30min, 0,5mg/kg,  $p = 0,001$ ; Abb. 19F).

Weibliche C57BL/6-Mäuse (Abb. 21D) wiesen zunächst bei einer Dosierung von 1,0mg/kg eine verringerte Aktivität auf (0-30min,  $p = 0,019$ ) und zeigten im dritten Messintervall nach Gabe von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg 8-OH-DPAT eine gesteigerte Aktivität (60min-90min,  $p < 0,001$ ). Weibliche NMRI- (Abb. 21E) und L35-Tiere (Abb. 21F) ließen keine Substanzwirkung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonisten auf die Aktivität im Haltungskäfig erkennen.

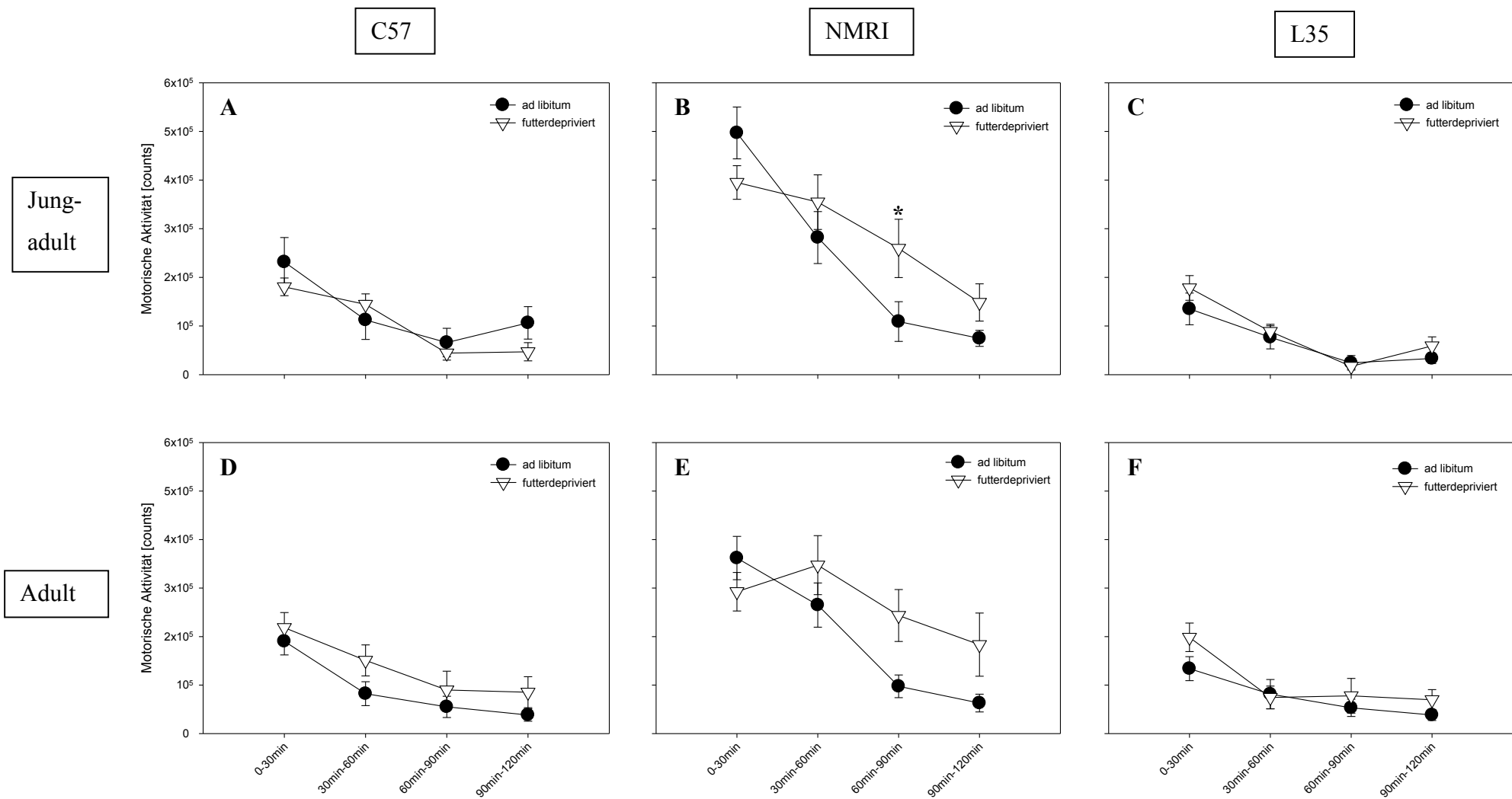


Abb. 18 Motorische Aktivität bei mit NaCl-behandelten männlichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten bzw. futterdeprivierten Tieren der Mausstämmen C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Aktivität im Haltungskäfig während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-90min, 90min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler ( $\pm$ S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „ad libitum-Fütterung“ und „Futterdeprivation“ ist durch ein \* gekennzeichnet (Mann-Whitney Rank Sum Test). Gruppengröße 12-13 Tiere.

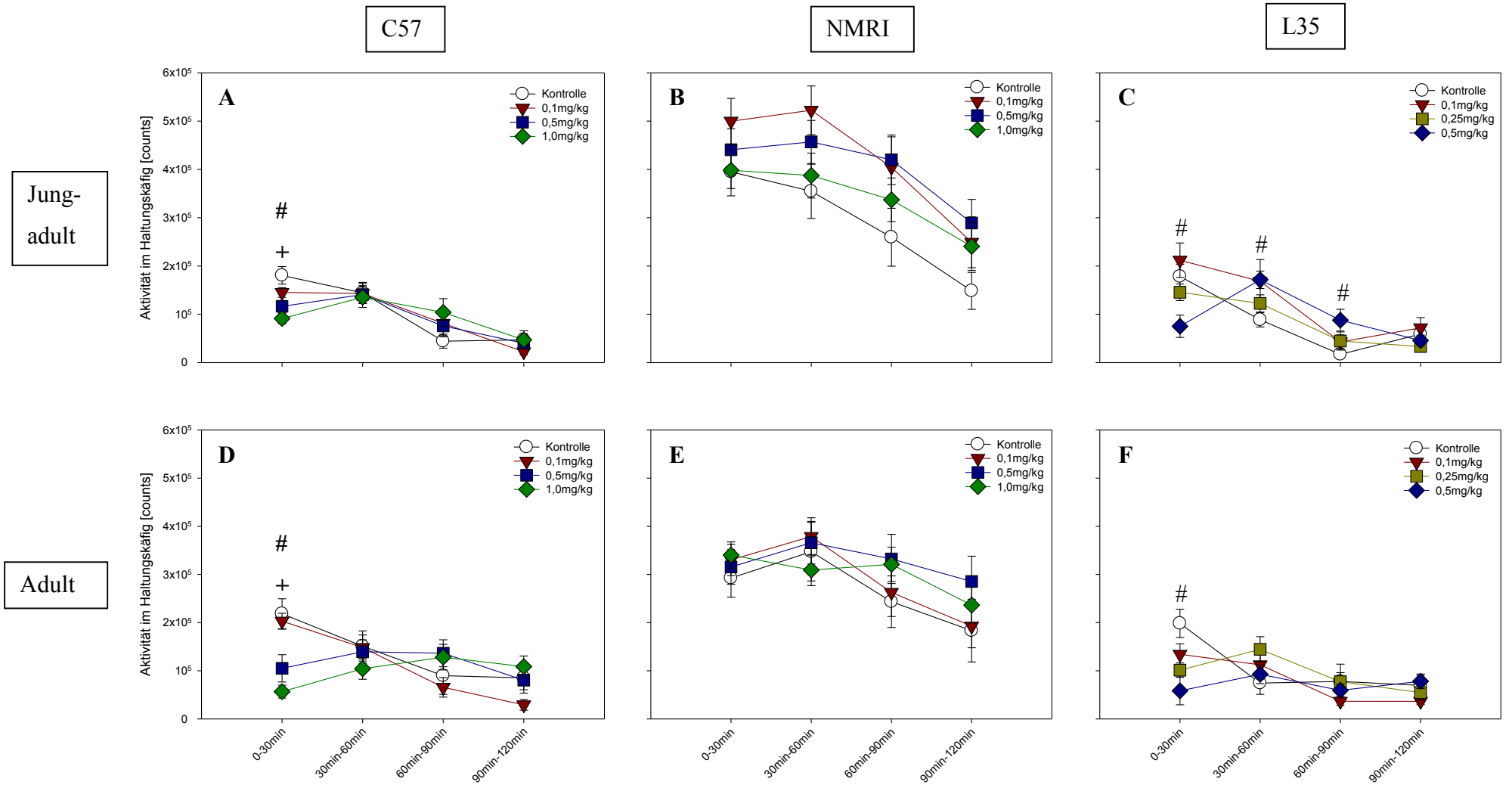


Abb. 19 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Aktivität im Haltungskäfig bei männlichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) futterdeprivierten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Aktivität im Haltungskäfig während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-90min, 90min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler ( $\pm$ S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein # (0,5mg/kg) bzw. + (1,0mg/kg) gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße n=11-13 Tiere.

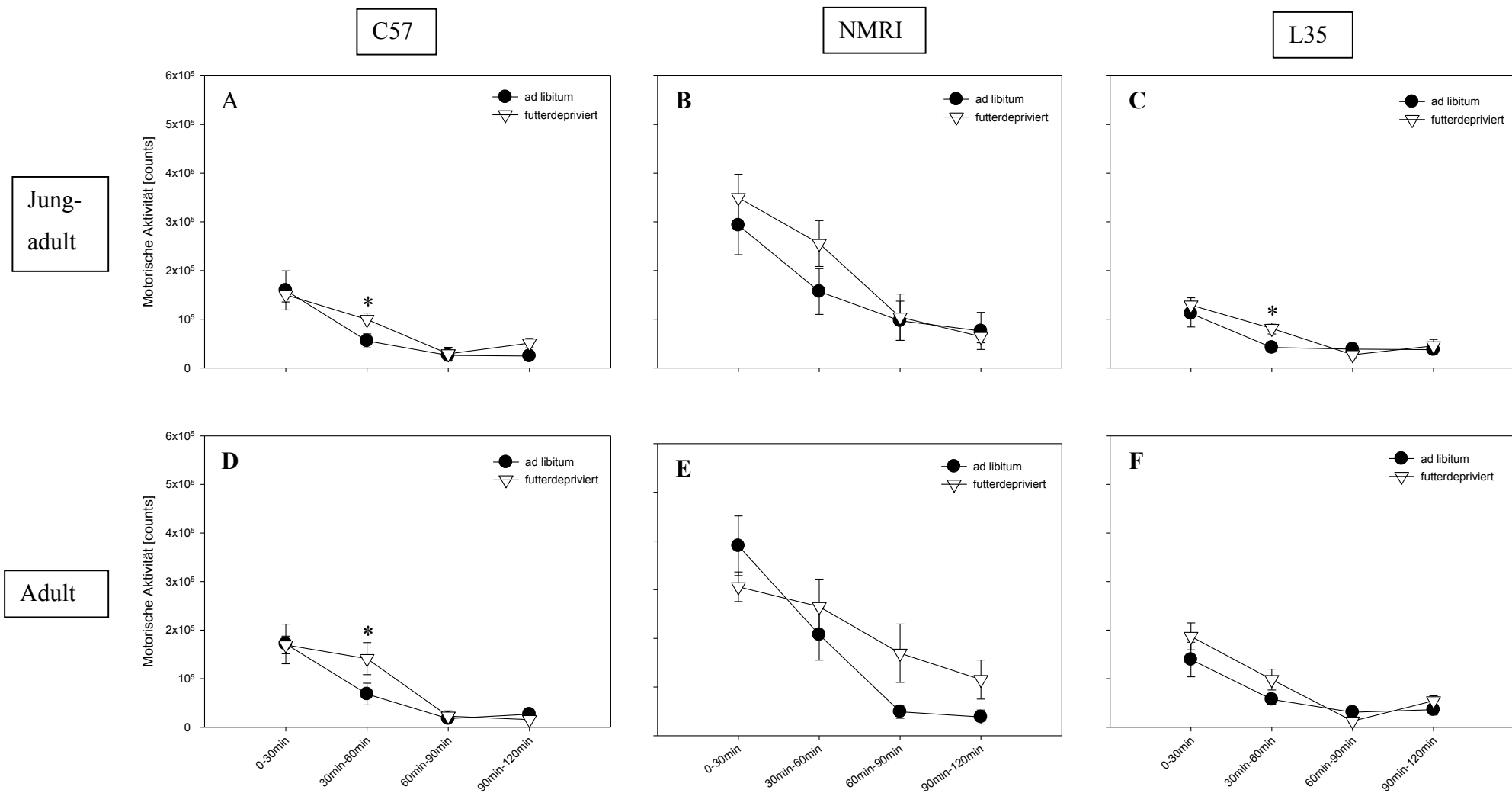


Abb. 20 Motorische Aktivität bei mit NaCl-behandelten weiblichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) ad libitum-gefütterten bzw. futterdeprivierten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während der Hellphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Aktivität im Haltungskäfig während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-90min, 90min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler ( $\pm$ S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „ad libitum-Fütterung“ und „Futterdeprivation“ ist durch ein \* gekennzeichnet (Mann-Whitney Rank Sum Test). Gruppengröße 12-13 Tiere.

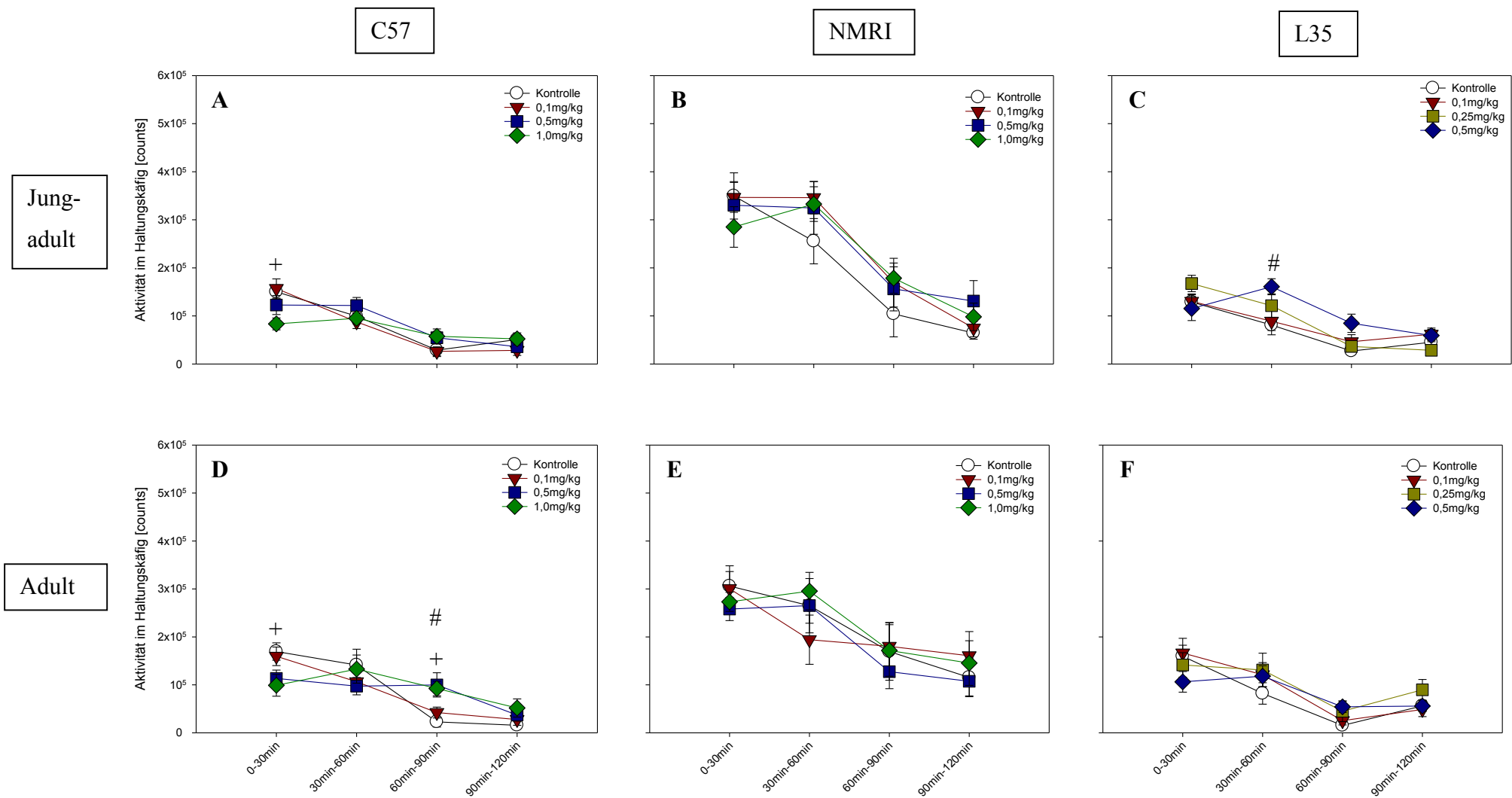


Abb. 21 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Aktivität im Haltungskäfig bei weiblichen jung-adulten (oben) und adulten (unten) futterdeprivierten Tieren der Mausstämme C57BL/6 (A, D), NMRI (B, E) und L35 (C, F) während d der Hellphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Aktivität im Haltungskäfig während verschiedener Zeitintervalle (0\_30min, 30min\_60min, 60min\_90min, 90min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler ( $\pm$ S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein # (0,5mg/kg) bzw. + (1,0mg/kg) gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße n=11-13 Tiere.

#### 4.4.3 Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test zu Beginn der Dunkelfphase

##### Jung-adult/ adult

Männliche jung-adulte NMRI-Tiere wiesen bei einer 8-OH-DPAT-Dosierung von 0,5mg/kg eine vermehrte Aktivität auf (60min-90min,  $p=0,049$ ; Abb. 22A). Auf männliche adulte NMRI-Mäuse hatte 8-OH-DPAT hinsichtlich der Aktivität im Haltungskäfig keinen Einfluss (Abb. 22B).

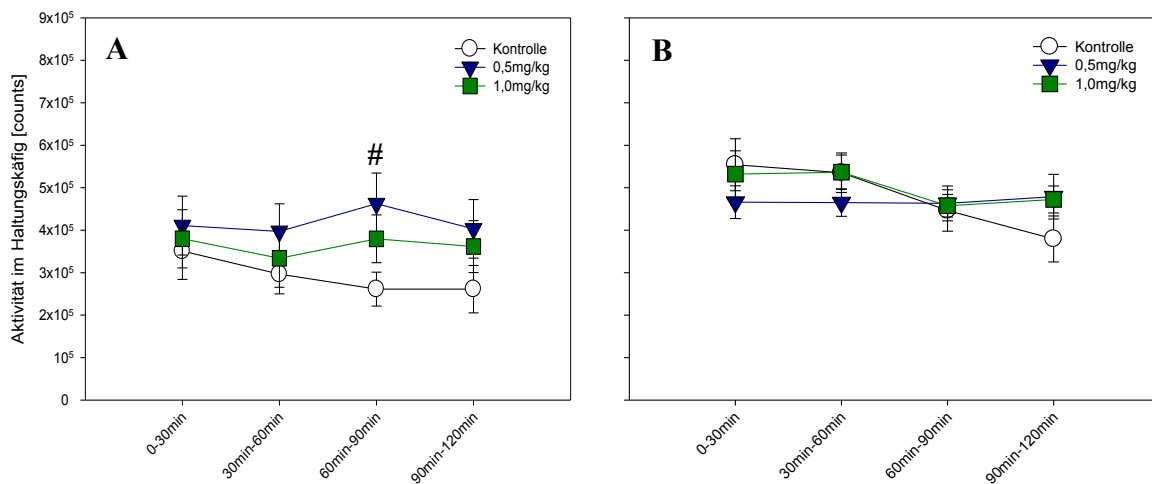


Abb. 22 Effekt von 8-OH-DPAT auf die Aktivität im Haltungskäfig bei männlichen jung-adulten NMRI-Mäusen (A) und den adulten Tieren (B) zu Beginn der Dunkelfphase. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Aktivität im Haltungskäfig während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-90min, 90min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler ( $\pm$ S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein # (0,5mg/kg) gekennzeichnet (Kruskal-Wallis one-way ANOVA, Dunn's Test). Gruppengröße  $n=10-12$  Tiere.



#### 4.4.4 Zusammenfassung der 8-OH-DPAT-Effekte auf die motorische Aktivität der Maus im Haltungskäfig

Die Effekte von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität im Haltungskäfig aller Versuchsgruppen sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Tab. 4 Allgemeine Zusammenfassung der Effekte von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität im Haltungskäfig.

		<b>C57BL/6</b>	<b>NMRI</b>	<b>L35</b>
jung-adult ad libitum-gefüttert Test in der Hellphase	♂	gesteigerte Aktivität	gesteigerte Aktivität	gesteigerte Aktivität
	♀	gesteigerte Aktivität	kein Effekt	gesteigerte Aktivität
adult ad libitum-gefüttert Test in der Hellphase	♂	herabgesetzte Aktivität	gesteigerte Aktivität	herabgesetzte und gesteigerte Aktivität
	♀	herabgesetzte Aktivität	kein Effekt	kein Effekt
jung-adult 16h futterdepriviert Test in der Hellphase	♂	herabgesetzte Aktivität	kein Effekt	herabgesetzte und gesteigerte Aktivität
	♀	herabgesetzte Aktivität	kein Effekt	gesteigerte Aktivität
jung-adult 16h futterdepriviert Test in der Hellphase	♂	herabgesetzte Aktivität	kein Effekt	herabgesetzte Aktivität
	♀	herabgesetzte und gesteigerte Aktivität	kein Effekt	kein Effekt
jung-adult ad libitum-gefüttert Test zu Beginn der Dunkelphase	♂	-	gesteigerte Aktivität	-
adult ad libitum-gefüttert Test zu Beginn der Dunkelphase	♂	-	kein Effekt	-

#### 4.5 Antagonisierung der durch 8-OH-DPAT ausgelösten Wirkungen auf die Futteraufnahme bei männlichen jung-adulten ad libitum-gefütterten NMRI-Mäusen während der Hellphase

Die Effekte von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme wurden durch den 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Antagonisten WAY100635 aufgehoben. Die Bestimmung der aufgenommenen Futtermenge während verschiedener Zeitintervalle nach Versuchsbeginn (0-30min, 30min-60min, 60min-120min) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,006$ ; Abb. 23). Post hoc Tests zeigten, dass die Tiere der Gruppe NaCl+8-OH-DPAT in den ersten 30min nach Versuchsbeginn mehr gefressen hatten als alle übrigen Behandlungsgruppen. Im Zeitraum von 30min-60min konnte eine Signifikanz gegenüber der WAY10035+8-OH-DPAT-Gruppe nachgewiesen werden. Demgegenüber war im Zeitraum von 60min-120min nach Versuchsbeginn erneut eine vermehrte Futteraufnahme der NaCl+8-OH-DPAT-Gruppe gegenüber allen anderen getesteten Gruppen festzustellen.

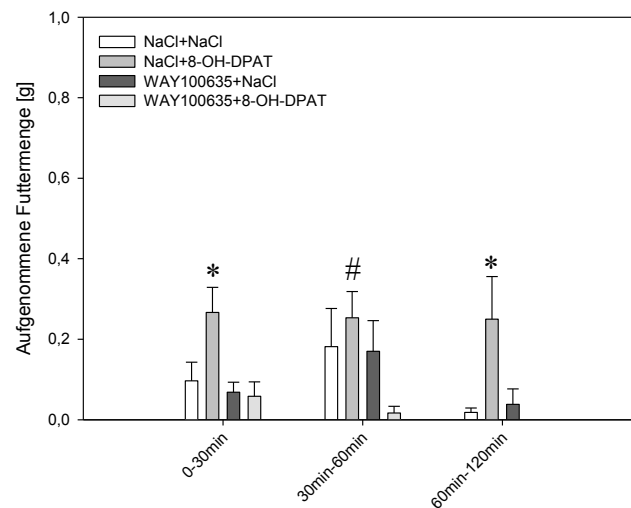


Abb. 23 Effekt von 8-OH-DPAT und Way100635 auf die Futteraufnahme bei männlichen jung-adulten ad libitum-gefütterten NMRI-Mäusen. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der Nahrungsaufnahme der einzelnen Gruppen während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler (+S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied der Gruppe NaCl+8-OH-DPAT gegenüber den drei übrigen Gruppen ist durch ein \* gekennzeichnet. Eine Signifikanz der NaCl+8-OH-DPAT-Gruppe allein gegenüber der WAY100635+8-OH-DPAT-Gruppe ist durch # gekennzeichnet (two-way RM ANOVA, Holm-Sidak). Gruppengröße n=6 Tiere.

## **4.6 Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Mikrostruktur des Fressens bei männlichen jung-adulten ad libitum-gefütterten NMRI-Mäusen während der Hellphase**

### **4.6.1 Futterraufnahme**

8-OH-DPAT hatte einen Einfluss auf die Häufigkeit der Futterraufnahme. Die mit 0,5mg/kg behandelten Tiere fraßen nach 30min ( $p=0,009$ ), 60min ( $p=0,009$ ) und auch nach 120min ( $p=0,017$ ) häufiger als die Kontrolltiere. Keinen Effekt hatte 8-OH-DPAT auf die Dauer der Futterraufnahme (Tab.5).

### **4.6.2 Wasseraufnahme**

Die Häufigkeit der Wasseraufnahme war von 8-OH-DPAT unbeeinflusst. Eine Dosierung von 0,5mg/kg senkte jedoch die Trinkzeit (0-30min,  $p=0,026$ ; Tab.5).

### **4.6.3 Erkundungsverhalten**

Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonist 8-OH-DPAT hatte Auswirkungen auf das Erkundungsverhalten. Eine zeitliche Zunahme des Erkundungsverhaltens ließ sich im dritten Messintervall nach 8-OH-DPAT-Gabe feststellen (60-120min,  $p=0,017$ ). Auch das Aufrichtverhalten (rearings) war bei den mit 0,5mg/kg 8-OH-DPAT behandelten Tieren stärker ausgeprägt (30-60min,  $p=0,041$ ; Tab. 5).

### **4.6.4 Putzverhalten**

Der Einsatz von 8-OH-DPAT hatte einen Einfluss auf das Putzverhalten. So konnte bei der Behandlungsgruppe eine Zunahme der Putzhäufigkeit [n] (60-120min,  $p=0,030$ ) festgestellt werden. Des Weiteren wurde in derselben Gruppe eine Abnahme der Putzzeit [s] (0-30min,  $p=0,041$ ; Tab. 5) registriert.

### **4.6.5 Ruheverhalten**

8-OH-DPAT hatte keinen Effekt auf das Ruheverhalten (Tab. 5).

### **4.6.6 Lokomotion**

8-OH-DPAT hatte keine Wirkung auf die Dauer der Lokomotion (Tab. 5).

Tab. 5 Einfluss von 8-OH-DPAT auf verschiedene Parameter der Mikrostruktur des Fressens bei männlichen jung-adulten ad libitum-gefütterten NMRI-Mäusen. Die Daten repräsentieren die Mittelwerte der einzelnen Parameter während verschiedener Zeitintervalle (0-30min, 30min-60min, 60min-120min) und die dazugehörigen Standardfehler ( $\pm$ S.E.M.). Ein signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ist durch ein \* gekennzeichnet (Mann-Whitney Rank Sum Test). Gruppengröße n=5-6 Tiere.

<b>Häufigkeit der Futterraufnahme [n]</b>	NaCl	8-OH-DPAT	<b>Dauer der Futterraufnahme [s]</b>	NaCl	8-OH-DPAT
0-30min	1,5 $\pm$ 0,3	5,5 $\pm$ 1,0 *	0-30min	25,5 $\pm$ 8,9	60,8 $\pm$ 13,4
30min-60min	1,1 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,5 *	30min-60min	37,1 $\pm$ 17,5	51,0 $\pm$ 13,2
60min-120min	0,2 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2 *	60min-120min	10,4 $\pm$ 6,9	15,7 $\pm$ 4,8
<b>Häufigkeit der Wasseraufnahme [n]</b>	NaCl	8-OH-DPAT	<b>Dauer der Wasseraufnahme [s]</b>	NaCl	8-OH-DPAT
0-30min	1,1 $\pm$ 0,6	0,4 $\pm$ 0,1	0-30min	12,6 $\pm$ 10,1	1,1 $\pm$ 0,5 *
30min-60min	0,6 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,2	30min-60min	5,5 $\pm$ 3,8	6,2 $\pm$ 2,1
60min-120min	0,1 $\pm$ 0,0	0,2 $\pm$ 0,1	60min-120min	2,5 $\pm$ 2,1	1,2 $\pm$ 0,5
<b>Erkundungsverhalten [s]</b>	NaCl	8-OH-DPAT	<b>Rearings [n]</b>	NaCl	8-OH-DPAT
0-30min	42,7 $\pm$ 12,0	70,1 $\pm$ 13,3	0-30min	18,2 $\pm$ 3,8	17,6 $\pm$ 6,7
30min-60min	24,7 $\pm$ 11,0	44,9 $\pm$ 12,8	30min-60min	6,8 $\pm$ 2,5	21,3 $\pm$ 5,5 *
60min-120min	8,3 $\pm$ 3,9	37,7 $\pm$ 9,7 *	60min-120min	2,9 $\pm$ 1,1	10,3 $\pm$ 5,1
<b>Putzhäufigkeit [n]</b>	NaCl	8-OH-DPAT	<b>Putzzeit [s]</b>	NaCl	8-OH-DPAT
0-30min	1,2 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,2	0-30min	33,9 $\pm$ 11,3	7,0 $\pm$ 3,1 *
30min-60min	0,5 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,3	30min-60min	37,2 $\pm$ 13,9	22,4 $\pm$ 8,9
60min-120min	0,2 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,2 *	60min-120min	22,0 $\pm$ 9,6	31,9 $\pm$ 7,4
<b>Ruhen [s]</b>	NaCl	8-OH-DPAT	<b>Lokomotion [s]</b>	NaCl	8-OH-DPAT
0-30min	31,6 $\pm$ 26,9	10,2 $\pm$ 6,5	0-30min	163,9 $\pm$ 32,0	172,4 $\pm$ 26,4
30min-60min	104,0 $\pm$ 46,1	44,3 $\pm$ 30,0	30min-60min	96,2 $\pm$ 27,2	145,3 $\pm$ 39,9
60min-120min	233,4 $\pm$ 27,6	117,7 $\pm$ 47,0	60min-120min	24,0 $\pm$ 11,3	111,9 $\pm$ 43,6

## 5. Diskussion

Die Regulation der Nahrungsaufnahme ist ein komplexer Prozess, der durch verschiedene Strukturen des ZNS und unter Beteiligung peripherer und zentraler Signalstoffe gesteuert wird. Das Verständnis für die an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligten Regelkreise ist bisher noch unzureichend. Weitere Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie dieser Regulation sind erforderlich. Bei Millionen von Menschen ist eine Fehlregulierung der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang mit gesundheitsgefährdendem Essverhalten zu beobachten, was sich in verschiedenen Essstörungen sowie Übergewicht und Adipositas manifestieren kann. Durch die immense Zahl an Folgeerkrankungen (u.a. Typ-II-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und bestimmte Krebsarten) sowie krankheitsbedingten Produktionsausfällen hat die Übergewichts-Pandemie eine deutliche Belastung der Gesundheitssysteme zur Folge. Für die Entwicklung effektiver Pharmaka, die die Behandlung von Essstörungen und Übergewicht/ Adipositas unterstützen können, ist es zwingend notwendig, die Physiologie der Regulation der Nahrungsaufnahme im Detail zu verstehen.

Das Wissen um die Zusammenhänge der Regulierung von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht hat sich mit den Jahren kontinuierlich erweitert. Eine Vielzahl von ZNS-Arealen wurde als für die Regulation der Nahrungsaufnahme besonders wichtig identifiziert (s. 2.). Die Vermittlung der Signale in den zentralen Schaltstellen wird von Neurotransmittern und Neuropeptiden übernommen, wobei der Neurotransmitter 5-HT eine wichtige Rolle spielt. Dabei besteht im Allgemeinen eine inverse Beziehung zwischen den 5-HT-Konzentrationen im Gehirn und der Futteraufnahme bzw. der Gewichtszunahme (Lam, Garfield et al., 2010).

Neben einigen anderen 5-HT-Rezeptoren ist auch für den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor ein direkter Einfluss auf die Futteraufnahme durch Versuche an Ratten belegt (Bendotti&Samanin, 1986; Dourish, Hutson et al., 1985a). Bei pharmakologischer Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors konnte bei männlichen Ratten unter bestimmten Versuchsbedingungen eine Hyperphagie beobachtet werden (Dourish, Hutson et al., 1985a).

Bis zum jetzigen Zeitpunkt lag keine systematische Untersuchung zur Bedeutung des zentralen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für die Futteraufnahme bei der Maus vor. In der vorliegenden Arbeit wurden daher jeweils zwei Mausstämme beiderlei Geschlechts in zwei Altersgruppen untersucht. Dabei wurden drei Dosierungen des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten

8-OH-DPAT bei ad libitum-Fütterung oder nach 16h Futterdeprivation an verschiedenen Tageszeitpunkten getestet. Es konnte dargestellt werden, dass eine pharmakologische Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors durch 8-OH-DPAT bei ad libitum-gefütterten männlichen Mäusen während der Hellphase eine Hyperphagie auslöst (s. 5.2). Somit ergeben sich **(I)** Hinweise darauf, dass der beobachtete Effekt aus Versuchen an Ratten auf die Maus übertragbar ist, was auf einen spezieübergreifenden Mechanismus in der Regulation der Futteraufnahme hindeutet. Der volle 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonist 8-OH-DPAT besitzt zusätzlich eine Wirkung am 5-HT<sub>7</sub>- und am alpha<sub>2</sub>-adrenergen-Rezeptor. Mit Hilfe des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorantagonisten WAY100635 konnte jedoch von uns gezeigt werden, dass die durch 8-OH-DPAT induzierten Wirkungen in Bezug auf die Futteraufnahme eindeutig 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelt sind. Darüber hinaus haben Ebenezer und Kollegen ausschließlich an ad libitum-gefütterten männlichen C57BL/6-Mäusen die Futteraufnahme nach 8-OH-DPAT untersucht und dessen Wirkung am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor mit Hilfe einer WAY100635-Gabe ebenfalls nachgewiesen (Ebenezer&Surujbally, 2007b). In unserer Arbeit konnten zusätzlich verschiedene Einflussgrößen auf die Futteraufnahme nach einer 8-OH-DPAT-Injektion identifiziert werden. Sowohl der Mausstamm als auch das Geschlecht und das Alter der Versuchstiere waren dabei von Bedeutung. Es konnte ebenfalls ein Einfluss des Fütterungsstatus bestätigt werden. Weiterhin wurden Wirkungen auf die Wasseraufnahme und die motorischen Aktivität im Haltungskäfig nach einer systemischen Injektion von 8-OH-DPAT untersucht, da sowohl die Wasseraufnahme als auch die motorische Aktivität mit der Futteraufnahme interferieren könnten. Dabei ist zu erwähnen, dass auf Grund der Messtechnik für die motorische Aktivität jede kleinste Bewegung registriert wurde. Es kann daher nicht abschließend zugeordnet werden, ob eine verstärkte motorische Aktivität ein reiner Pharmakon-Effekt oder auf Grund einer vermehrten Futteraufnahme identifiziert wurde. Dies gilt entsprechend auch für den bei futterdeprivierten Tieren aufgetretenen möglicherweise sedativen Effekt von 8-OH-DPAT und die parallel beobachtete verminderte Futteraufnahme.

Für die nähere Charakterisierung der 8-OH-DPAT-induzierten Hyperphagie wurde zusätzlich die Mikrostruktur des Fressens untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Hyperphagie eine Zunahme Häufigkeit der Futteraufnahme zugrunde liegt(s. 5.9).

Um **(II)** die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf das Nahrungsaufnahmeverhalten näher zu beleuchten, wurden transgene Mäuse, die durch eine Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors charakterisiert sind, untersucht. Hierdurch wurde ein Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die

Nahrungsaufnahme nachgewiesen. Dieser konnte sowohl für die „Basis“-Futteraufnahme (s. 5.1) als auch für die Futteraufnahme nach einer 8-OH-DPAT-Gabe (s. 5.3) gezeigt werden. Im Anschluss an die Verabreichung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten war bei ad libitum-gefütterten transgenen Mäusen beiderlei Geschlechts eine Hyperphagie festzustellen. Durch die Unterschiede im Vergleich zu den Wildtyp-Tieren, auch im Hinblick auf die Charakteristika der Hyperphagie, konnte erstmals die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation der Nahrungsaufnahme dargestellt werden. Durch die vorliegende Arbeit hat sich das Verständnis für die serotonerge Kontrolle dieser Regulation erweitert.

### **5.1 Körpergewicht und „Basis“-Futteraufnahme bei NMRI-Mäusen und transgenen Tieren mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors**

Die jeweiligen Gruppen desselben Alters von NMRI-Tieren und den transgenen Mäusen der Linie L35 wiesen ein vergleichbares Körpergewicht vor Versuchsbeginn auf. Dies spricht nicht für eine Rolle des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors bei der Entwicklung des Körpergewichts. Unsere Ergebnisse stehen insofern im Einklang mit Untersuchungen von Bert und Kollegen, als dass keine Unterschiede zwischen L35- und NMRI-Mäusen bezüglich des Phänotyps nachgewiesen werden konnten (Bert, Fink et al., 2006). In der vorliegenden Untersuchung war das Körpergewicht zu Versuchsbeginn nur in einer Gruppe der jung-adulten männlichen Mäuse der Linie L35 geringer im Vergleich zur entsprechenden NMRI-Gruppe. Trotz dieser Unterschiede scheinen die Daten in ihrer Gesamtheit vergleichbar.

In der „Basis“-Futteraufnahme (Futteraufnahme der mit NaCl behandelten Kontrolltiere) während der Hellphase gab es Unterschiede zwischen den transgenen und den Wildtyp-Mäusen sowohl bei den ad libitum-gefütterten als auch bei den futterdeprivierten Tieren. Die Futteraufnahme war im Zeitraum von 30min-60min nach einer NaCl-Injektion bei den transgenen Mäusen geringer. Einzig bei futterdeprivierten Weibchen der transgenen Linie L35 konnte der Effekt nicht dargestellt werden. Die Futteraufnahme innerhalb der ersten halben Stunde sowie im Zeitraum von 60min-120min nach Versuchsbeginn von NMRI-Mäusen und den Tieren der Linie L35 war vergleichbar.

Ursächlich für die reduzierte Futteraufnahme der transgenen Tiere im Zeitraum von 30min-60min nach Versuchsbeginn könnte eine schnellere Beruhigung der Tiere nach der Injektion und damit eine erhöhte Stressresistenz gewesen sein. Denkbar ist, dass eine raschere Beruhigung der Tiere dazu führt, dass sie gemäß ihres eigentlichen Rhythmus während der Hellphase vermehrt ruhen. Bert und Kollegen nahmen an, dass die transgenen Mäuse durch die Injektion entweder weniger belastet wurden als dies bei den Wildtyp-Tieren der Fall war

oder dass durch die Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors im Gyrus dentatus ein stressprotektiver Effekt erzielt wurde (Bert, Fink et al., 2006). Um die erhöhte Stressresistenz näher zu untersuchen, wurde die Körpertemperatur bestimmt. Bei einer rektalen Messung der Körpertemperatur konnte von Bert und Kollegen zunächst dargestellt werden, dass die transgenen Tiere eine verminderte Körpertemperatur aufweisen (Bert, Fink et al., 2006). Mit Hilfe einer berührungsfreien Messmethode konnte allerdings gezeigt werden, dass sich die Körpertemperatur zwischen transgenen und Wildtypmäusen nicht unterscheidet. Vermutet wurde, dass bei den transgenen Tieren der stressinduzierte Anstieg der Körpertemperatur, ausgelöst durch die Manipulation für die rektale Messung, weniger stark war, was auf eine erhöhte Stressresistenz hindeutet (Bert, Fink et al., 2008). Für einen eindeutigen Nachweis, dass die verminderte Futteraufnahme der transgenen Mäuse in der vorliegenden Arbeit innerhalb eines bestimmten Zeitraums nach einer NaCl-Injektion auf Grund von reduziertem Injektions- und Restraining-Stress auftritt, sind zusätzliche Vergleiche zwischen unbehandelten und mit NaCl-behandelten transgenen Tieren nötig. Weiterhin ist bisher unklar, ob die transgenen Mäuse eine geringere Stress-Empfindung oder eine reduzierte Stressantwort aufweisen.

Eine reduzierte Futteraufnahme aus Angst ist unwahrscheinlich, da das Angstverhalten der transgenen Tiere mit dem der Wildtyp-Tiere in mehreren Tests vergleichbar war (Bert, 2013; Bert, Fink et al., 2006).

Auf Grund der Daten der motorischen Aktivität im Haltungskäfig (s. 5.6.1) kann darüber hinaus ausgeschlossen werden, dass das Futteraufnahmeverhalten der transgenen Mäuse durch eine beeinträchtigte motorische Aktivität beeinflusst wurde.

Zusammengefasst legen die Ergebnisse zur „Basis“-Futteraufnahme von NMRI- und transgenen Mäusen nach einer NaCl-Injektion einen zeitlich begrenzten Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf das Futteraufnahmeverhalten während der Hellphase nach einem Stressreiz nahe.

## **5.2 Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei den Wildtypstämmen NMRI und C57BL/6**

Die vorliegende Arbeit konnte in Abhängigkeit von der Versuchsbedingung einen Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei der Maus darstellen. Die zu beobachtenden Wirkungen sind dabei eindeutig 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelt, da sich die Effekte durch Einsatz des selektiven 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Antagonisten WAY100635 vollständig aufheben ließen. Eine 8-OH-DPAT-Wirkung über den 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptor und alpha<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptor



kann so ausgeschlossen werden. Dies steht im Einklang mit Arbeiten an Ratten (Ebenezer, Arkle et al., 2007a) und Mäusen (Ebenezer&Surujbally, 2007b). Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Arbeit keine Eigenwirkung des Antagonisten auf die Futterraufnahme dargestellt werden. Dies bestätigt die an Ratten gewonnenen Versuchsergebnisse (Fletcher, Forster et al., 1996). Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Nahrungsaufnahme bei der Maus für alle Versuchsbedingungen (ad libitum-gefüttert, Test in der Hellphase und futterdepriviert, Test in der Hellphase sowie ad libitum-gefüttert, Test zu Beginn der Dunkelphase) erörtert.

### **5.2.1 Versuchsbedingung: ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase**

8-OH-DPAT hat einen Einfluss auf die Futterraufnahme, der abhängig vom Mausstamm, vom Geschlecht und von der Altersstufe der Versuchstiere ist. Bei den männlichen Tieren des NMRI-Stammes konnte während der Hellphase im Zeitraum von 60min-120min nach Versuchsbeginn eine mit den Ergebnissen aus den Versuchen an ad libitum-gefütterten Ratten vergleichbare Hyperphagie beobachtet werden. Für diese verstärkte Futterraufnahme nach systemischer 8-OH-DPAT-Gabe wird vornehmlich der präsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor verantwortlich gemacht (s. 2.4) (Currie, Braver et al., 2004; Dourish, Hutson et al., 1985b; Hutson, Dourish et al., 1986, 1988; Pan&Gilbert, 1993), allerdings wird ein Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors diskutiert (s. 5.3). Dourish und Kollegen vermuten, dass durch die Aktivierung der somatodendritischen Autorezeptoren die Aktivität serotonerger Neurone herabgesetzt wird. Dadurch wird in den Projektionsgebieten das die Nahrungsaufnahme hemmende 5-HT vermindert freigesetzt und die Futterraufnahme gesteigert (Dourish, Hutson et al., 1985b). Durch weitere neurochemische und verhaltensbiologische Versuche wurde diese Autorezeptor-These zur Erklärung einer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-vermittelten Hyperphagie bei der Ratte gestützt. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Hyperphagie auch durch Mikroinjektionen von 8-OH-DPAT in die Raphekerne induzierbar ist und 8-OH-DPAT am 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor wirkt (Bendotti&Samanin, 1986; Hjorth&Magnusson, 1988; Hutson, Dourish et al., 1986). Bei der Maus konnte bisher lediglich vermutet werden, dass die hyperphage Wirkung von 8-OH-DPAT wie bei der Ratte über den 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor ausgelöst wird (Ebenezer&Surujbally, 2007b). Die vorliegende Arbeit konnte durch die dargestellte Hyperphagie ad libitum-gefütterter NMRI-Männchen einen Einfluss des serotonergen Systems und besonders des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation der Futterraufnahme bei der Maus nachweisen. Eine Aussage zur Bedeutung des präsynaptischen Autorezeptors und des

postsynaptischen Heterorezeptors lässt sich durch Vergleiche der Wildtyp- mit den transgenen Mäusen treffen, die sich durch eine Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auszeichnen (s. 5.3.1). Im Folgenden werden die in Abhängigkeit vom Mausstamm, dem Geschlecht und des Alters der Versuchstiere voneinander abweichenden Wirkungen von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei ad libitum-gefütterten Mäusen diskutiert.

### *Mausstamm*

Die männlichen Tiere der zwei getesteten Mausstämme C57BL/6 und NMRI zeigten eine voneinander abweichende Reaktion auf eine 8-OH-DPAT-Injektion. Während jung-adulte NMRI-Männchen die von den Versuchen an Ratten bekannte Hyperphagie erkennen ließen, war bei den entsprechenden Tieren des C57BL/6-Stammes keine Hyperphagie zu beobachten. In höheren 8-OH-DPAT-Dosierungen konnte bei den C57BL/6-Männchen sogar eine Hypophagie nachgewiesen werden. Bisher wurde eine Hypophagie nach 8-OH-DPAT unter dieser Versuchsbedingung nur bei Masthähnchen (Saadoun&Cabrera, 2008) beschrieben. Die Betrachtung der Motorik (s. 5.6.1) zeigte, dass die Männchen des Mausstammes C57BL/6 nicht auf Grund einer eingeschränkten motorischen Aktivität weniger Futter aufnahmen. Die in der vorliegenden Arbeit dargestellte anfängliche Hypophagie der C57BL/6-Männchen kann daher vermutlich nicht durch ein 5-HT-Syndrom (Symptomkomplex nach 5-HT-Überdosierung, s. 2.4.) erklärt werden. Sie steht darüber hinaus im Kontrast zu Untersuchungen von Ebenezer und Kollegen, die bei männlichen C57BL/6-Mäusen eine Hyperphagie nach 8-OH-DPAT-Gabe zum Ergebnis hatten (Ebenezer&Surujbally, 2007b). Es unterschieden jedoch sich die Startzeiten der Experimente (Ebenezer: 14Uhr, eigene Versuche: 9Uhr), so dass sich die Mäuse jeweils in einer anderen Phase des circadianen Rhythmus befanden. Des Weiteren differierten die Applikationswege des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten (Ebenezer: s.c., eigene Versuche: i.p.), wobei eine mehrfache Erhöhung der Wirkungsstärke, gemessen an der Konzentration der 5-HT-Metaboliten, für eine s.c.-Injektion von 8-OH-DPAT bekannt ist (Fuller&Snoddy, 1987). Darüber hinaus ist eine mehrfache Erhöhung der Dosis nötig, um bei einer i.p.-Injektion die gleiche 8-OH-DPAT-Konzentration im Gehirn wie bei einer s.c.-Injektion zu erhalten (Perry&Fuller, 1989). Dies führt dazu, dass die Resultate von Ebenezer und Kollegen nur bedingt mit denen aus der vorliegenden Arbeit vergleichbar sind.

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse bei den Männchen der Mausstämme NMRI und C57BL/6 können voneinander abweichende Haltungsbedingungen sein. Ein Großteil der männlichen NMRI-Mäuse musste bereits im Vorfeld der Untersuchung auf

Grund von Revierkämpfen allein gehalten werden. Bei den C57BL/6-Mäusen war die Gruppenhaltung vor Versuchsbeginn die Regel. Die soziale Isolation scheint eine Rolle zu spielen, da einzeln gehaltene NMRI-Mäuse eine Zunahme der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptordichte in mehreren Gehirnarealen zeigten (Schiller, Jahkel et al., 2006).

Darüber hinaus sind Stammesunterschiede im Futteraufnahmeverhalten nach einer 8-OH-DPAT-Injektion bei verschiedenen Spezies bekannt. So zeigte einer von drei getesteten Ratten-Stämmen keinen 8-OH-DPAT-Effekt (Aulakh, Hill et al., 1988a). Bisher wurde das Futteraufnahmeverhalten nach einer Verabreichung von 8-OH-DPAT bei verschiedenen Mausstämmen noch nicht untersucht. Jedoch sind Unterschiede zwischen Mausstämmen bzw. -linien hinsichtlich der Habituationfähigkeit und der Wirksamkeit von 8-OH-DPAT bekannt (Dulawa&Geyer, 2000). Der Hypothermieeffekt nach einer 8-OH-DPAT-Gabe war bei den C57BL/6-Mäusen stärker ausgeprägt, wohingegen ein erhöhter Anstieg der Körpertemperatur in einem Test auf Antidepressivawirkung bei den NMRI- im Vergleich zu den C57BL/6-Mäusen festgestellt wurde (Jacobsen, Nielsen et al., 2008; Liu, Pephrah et al., 2003). Weiterhin manifestieren sich derartige Stammesunterschiede bei den NMRI- und C57BL/6-Mäusen in Funktionen des 5-HT-Systems. Die Antworten auf SSRI sind bei beiden Mausstämmen in verschiedenen Tests zu Antidepressiva widersprüchlich (David, Renard et al., 2003; Jacobsen, Nielsen et al., 2008; Ripoll, David et al., 2003). Bei Untersuchungen zur Konzentration von 5-HT-Transporter-mRNA, 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-mRNA sowie der Dichte des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors im frontalen Cortex konnten Unterschiede zwischen C57BL/6-Mäusen und anderen Inzucht-Mausstämmen detektiert werden (Popova, Naumenko et al., 2009). In C57BL/6-Tieren wurden darüber hinaus höhere 5-HT-Konzentrationen im frontalen Cortex und dem Hippocampus gefunden, wohingegen die NMRI-Mäuse eine höhere Rezeptordichte in der Amygdala zeigten (Jacobsen, Nielsen et al., 2008; Yilmazer-Hanke, Roskoden et al., 2003). Es kann nicht abschließend beurteilt werden, auf Grund welcher Unterschiede in den Mechanismen der synaptischen Transmission die beschriebenen Stammesunterschiede bezüglich der Nahrungsaufnahme auftreten.

### *Geschlecht*

Die weiblichen Tiere der Mausstämme NMRI und C57BL/6 ließen keinen Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme erkennen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen aus Versuchen an Ratten (Ebenezer&Tite, 1994), allerdings ist die Datenlage uneinheitlich. So konnten Haleem und Kollegen ausschließlich bei adulten Weibchen eine Hyperphagie nach 8-OH-DPAT-Gabe zeigen (Haleem, Kennett et al., 1989), wohingegen eine Hyperphagie

bei Uphouse und Kollegen vom Zyklusstand der Ratten abhängig waren (Uphouse, Salamanca et al., 1991).

Grundsätzlich sind Geschlechtsunterschiede bei der Regulation der Nahrungsaufnahme bekannt. Bedeutsam hierfür ist die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Auch der Einfluss von 5-HT auf die Nahrungsaufnahme wird durch diese übergeordneten Steuerungszentren modifiziert (Asarian&Geary, 2013), obgleich an der Regulation der Nahrungsaufnahme mehrere Transmissionssysteme beteiligt sind (s. 2.1). Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Bezug auf das serotonerge System liegen auf mehreren Ebenen. So wiesen Rattenweibchen im Hippocampus erhöhte 5-HT-Gehalte auf und reagierten auf eine 8-OH-DPAT-Gabe wesentlich sensibler im Hinblick auf eine reduzierte 5-HT-Synthese (Haleem, Kennett et al., 1990).

Für den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor sind ebenfalls Geschlechtsunterschiede bekannt. Günther und Kollegen konnten eine voneinander abweichende 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptordichte bei männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen für den MRN, das Claustrum und Teile der Amygdala darstellen (Gunther, Rothe et al., 2011). Schiller und Kollegen fanden beim gleichen Mausstamm in den Raphekernen keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptors. Dagegen war der postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor bei weiblichen Mäusen im Septum und in Teilen des Cortex vermehrt und im vorderen Hippocampus sowie dem Gyrus dentatus vermindert nachweisbar. Die Rezeptorverteilung in der Amygdala unterschied sich nicht (Schiller, Jahkel et al., 2006). Ursächlich für die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen Schiller und Günther ist vermutlich die Verwendung verschiedener Zuchtlinien, da die eingesetzten Tiere von verschiedenen Züchtern (Harlan Winkelmann bzw. Tierzucht Schönwalde) stammen.

Darüber hinaus könnten die weiblichen Geschlechtshormone eine Rolle bei den beobachteten Unterschieden in der Futteraufnahme nach einer 8-OH-DPAT-Gabe spielen. Der Einfluss der weiblichen Steroidhormone auf Funktionen des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors und auf durch ihn vermittelte Wirkungen ist auf mehreren Ebenen gut untersucht. Beispielsweise reduzierte die Gabe von Östrogen an ovariectomierte Ratten die mRNA-Expression des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors im Gyrus dentatus und der CA2-Schicht des Hippocampus, wohingegen Östrogen/Progesteron in Kombination zu einem Anstieg der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-mRNA in den CA1- und CA2-Schichten führte. Die Expression im DRN war nach der Kombinationsgabe dagegen reduziert (Birzniece, Johansson et al., 2001). Bei der Untersuchung des Nahrungsaufnahmeverhaltens sind die Wirkungen der Geschlechtshormone ebenfalls erkennbar. Bei intakten Rattenweibchen gelang nach systemischer 8-OH-DPAT-Gabe zwar der Nachweis einer Hyperphagie (Haleem, Kennett et al., 1989), deren Ausprägung war aber

abhängig vom Zyklusstand (Uphouse, Salamanca et al., 1991). Currie und Kollegen konnten dagegen ausschließlich bei kastrierten Weibchen eine 8-OH-DPAT-induzierte Hyperphagie darstellen (Currie, Braver et al., 2004). Wurden kastrierte Rattenweibchen mit Östrogen oder Progesteron allein behandelt, konnte nach einer 8-OH-DPAT-Gabe jeweils eine geringere Hyperphagie als bei den Kastraten ohne Steroidhormoninjektion festgestellt werden. Dies galt auch bei einer kombinierten Gabe der beiden Wirkstoffe (Maswood&Uphouse, 1997a). Salamanca und Kollegen konnten eine Verringerung des Hyperphagie-Effektes von 8-OH-DPAT jedoch nur nach Östrogengabe beobachten, wohingegen die Gabe von Progesteron keinen Einfluss hatte (Salamanca&Uphouse, 1992). Von den weiblichen Geschlechtshormonen hat demnach das Östrogen sicher einen Effekt auf die Menge an aufgenommenem Futter nach einer 8-OH-DPAT-Gabe, wohingegen für die Gestagene widersprüchliche Ergebnisse erzielt wurden. Der genaue Mechanismus, über den die weiblichen Geschlechtshormone die 8-OH-DPAT-induzierte Hyperphagie beeinflussen, ist unklar.

Die voneinander abweichenden Wirkungen von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei männlichen und weiblichen Mäusen lassen sich demnach durch die geschlechtsspezifischen Unterschiede im 5-HT-System und in der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorverteilung sowie durch den Einfluss der weiblichen Steroidhormone erklären.

#### *Altersstufe*

Adulte NMRI-Männchen zeigten ebenso wie die jung-adulte Gruppe eine Hyperphagie nach 8-OH-DPAT-Gabe. Diese trat in beiden Altersstufen im Zeitraum von 60min-120min und bei identischen Dosierungen auf. Ein Altersgang war folglich nicht feststellbar. Die C57BL/6-Männchen zeigten ausschließlich in der adulten Gruppe im Zeitraum von 60min-120min nach einer 8-OH-DPAT-Injektion eine Hyperphagie. Im Gegensatz zu den NMRI- ist bei den C57BL/6 ein Altersgang festzustellen. Weiterhin ließen die männlichen Mäuse vom C57BL/6-Stamm in beiden Altersstufen eine Hypophagie nach 8-OH-DPAT-Dosierungen von 0,5mg/kg und 1,0mg/kg in der ersten halben Stunde nach Versuchsbeginn erkennen. Bei diesem frühzeitig auftretenden Effekt war kein Altersgang feststellbar. Denkbar ist, dass ein 5-HT-Syndrom ursächlich für die verminderte Futteraufnahme zu Versuchsbeginn sein könnte. Es konnte während der ersten 30min nach Versuchsbeginn bei einigen der adulten C57BL/6-Männchen eine liegende Position („flat body“ oder „flat back“), jedoch ohne abnorme Positionen der Gliedmaßen oder des Schwanzes festgestellt werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Blanchard und Kollegen, die Versuche zum 5-HT-

Syndrom an Mäusen unternahmen. Der Parameter „flat body“ trat bis zu einer Stunde nach einer 8-OH-DPAT-Dosierung von 1,0mg/kg (i.p.) auf (Blanchard, Griebel et al., 1997), wobei sich der verwendete Mausstamm unterschied. Ebenezer und Kollegen konnten keine abnormen Positionen der C57BL/6-Mäuse nach 8-OH-DPAT-Dosierungen bis 0,2mg/kg (s.c.) darstellen (Ebenezer&Surujbally, 2007b), allerdings wurden neben einer geringeren Dosierung auch eine andere Applikationsroute gewählt, so dass die Ergebnisse schlecht vergleichbar mit denen der vorliegenden Arbeit sind.

Weibliche Mäuse beider eingesetzter Mausstämmen zeigten in beiden Altersstufen in Bezug auf die Futteraufnahme nach einer 8-OH-DPAT-Gabe keinen pharmakologischen Effekt.

Somit kann zusammengefasst werden, dass die Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei der Maus in geringerem Maße von der Altersstufe abzuhängen scheint. Dies steht im Kontrast zu den Ergebnissen bei der Ratte. Adulte männliche Ratten zeigten den bei jung-adulten Tieren beobachteten hyperphagen Effekt von 8-OH-DPAT nicht mehr (Chaouloff, Serrurier et al., 1988). Chaouloff und Kollegen vermuteten eine altersbedingte Veränderung in der Funktion der somatodendritischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren oder der Signaltransduktion bei adulten Ratten auf die durch 8-OH-DPAT induzierte Hyperphagie (Chaouloff, Serrurier et al., 1988). Auch Robson und Kollegen vermuteten im Zusammenhang von veränderten Anteilen von 5-HT-Metaboliten nach 8-OH-DPAT-Gabe eine Veränderung in der präsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorfunktion (Robson, Gower et al., 1993). In der Literatur gibt es widersprüchliche Ergebnisse zu altersabhängigen Veränderungen am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor, wobei sich diese Studien häufig auf adulte und alte Tiere beziehen. So konnten Nyakas und Kollegen bei Ratten zeigen, dass die Abnahme von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren mit zunehmendem Alter regionenspezifisch ist und beispielsweise im Vorderhirn und Teilen des Hippocampus auftritt (Nyakas, Oosterink et al., 1997). Topic und Kollegen fanden dagegen eine Zunahme von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im Hippocampus alter Ratten und brachten dies in Zusammenhang mit verminderter Lernfähigkeit. Die Autoren vermuteten dabei eine neuronale Adaptation, die durch altersbedingte Veränderungen der synaptischen Konnektivität und/ oder Aktivität getriggert wurde (Topic, Willuhn et al., 2007). Unklar ist, inwieweit dies auf die Maus übertragbar ist.

### **5.2.2 Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase**

Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonist 8-OH-DPAT hatte bei allen getesteten Gruppen einen biphasischen Effekt auf die Futteraufnahme nach einer Futterdeprivation, mit Ausnahme der weiblichen adulten NMRI-Mäuse. Der Testbedingung scheint bei einer Untersuchung der

8-OH-DPAT-induzierten Wirkungen auf die Futterraufnahme bei der Maus große Bedeutung zuzukommen, da nach einer Futterdeprivation bei nahezu allen untersuchten Gruppen ein 8-OH-DPAT-Effekt nachweisbar ist. Dies steht im Kontrast zu den Ergebnissen bei ad libitum-gefütterten Tieren, bei denen ausschließlich bei männlichen Mäusen eine pharmakologische Wirkung nachweisbar war. Die futterdeprivierten Mäuse zeigten nach einer 8-OH-DPAT-Gabe zunächst eine Hypophagie. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen bei männlichen Ratten (Dourish, Hutson et al., 1985b; Ebenezer, 1992a). Clissold und Kollegen konnten bei futterdeprivierten männlichen Ratten nach 8-OH-DPAT-Mikroinjektion in den NAc eine Abnahme der Futtermenge feststellen (Clissold, Choi et al., 2013). Im weiteren Versuchsverlauf trat bei den Mäusen in der vorliegenden Arbeit ein deutlicher Unterschied zur Ratte im Futteraufnahmeverhalten auf. Erstmals konnte eine Hyperphagie bei futterdeprivierten Mäusen im Zeitraum von 60min-120min nach einer 8-OH-DPAT-Injektion dargestellt werden. Diese Hyperphagie war bei den adulten weiblichen C57BL/6-Mäusen mit einer verstärkten motorischen Aktivität verknüpft. Dourish und Kollegen hatten ebenso wie Clissold und Kollegen die Futterraufnahme bei Ratten über einen Zeitraum von 120min beobachtet, was mit dem Zeitfenster der vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Dies ermöglicht einen Vergleich mit den Daten der vorliegenden Arbeit und hebt durch die beobachtete Hyperphagie bei der Maus deutlich die Unterschiede zwischen den Spezies hervor. Da bekannt ist, dass 8-OH-DPAT eine Halbwertszeit von 26min hat und 90min nach der Verabreichung kaum noch im Gehirn nachweisbar ist (Perry&Fuller, 1989), scheint eine kompensatorische Futterraufnahme im Anschluss möglich. Jedoch trat die Hyperphagie ad libitum-gefütterter Tiere ohne vorherige Hypophagie im selben Zeitraum wie bei den futterdeprivierten Mäusen auf. Die Veränderungen der Futterraufnahme futterdeprivierter Mäuse nach einer 8-OH-DPAT-Injektion erfolgt demnach biphasisch, wobei auf eine herabgesetzte Futterraufnahme zu Versuchsbeginn eine verstärkte Futterraufnahme im Zeitraum von 60min-120min folgt. Dies scheint prinzipiell für beide eingesetzte Mausstämmen zu gelten, obgleich die beiden unterschiedlichen Wirkungen nicht in allen Gruppen ein signifikantes Niveau erreichten.

Darüber hinaus wäre denkbar, dass sich durch die Futterdeprivation die Motivation der Tiere Nahrung aufzunehmen erhöht, was zu einer Hyperphagie führt. Jedoch konnte Lees bei Ratten zeigen, dass erst eine Futterdeprivation von 48h zu einer Motivationserhöhung führt. Eine Zeitdauer von 16h war nicht ausreichend für eine Futterraufnahme in einem Versuchsaufbau zur Untersuchung des Konflikts zwischen Neophobie und Hunger (Lees, 2013). Für die Maus ist unbekannt, ab welcher Dauer eine Futterdeprivation die Motivation Futter aufzunehmen

verstärkt. Es werden substanzielle Speziesunterschiede vermutet. Eine weitere Besonderheit im Zusammenhang von Futterdeprivation und einer 8-OH-DPAT-Gabe zeigten Voigt und Kollegen. Sie stellten fest, dass die charakteristisch verminderte 5-HT-Freisetzung nach einer 8-OH-DPAT-Gabe in ad libitum-gefütterten Ratten (s. 2.4) bei futterdeprivierten Tieren nicht nachweisbar war und stellten komplexe serotonerge Mechanismen in das Zentrum ihrer Diskussion, die auch eine Beteiligung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors beinhalteten (Voigt, Kienzle et al., 2000). Auch Chaouloff und Kollegen stellten dar, dass die unterschiedlichen Effekte von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme in ad libitum-gefütterten und futterdeprivierten Tieren ohne Beeinträchtigung der Funktion am 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor zustande kommen (Chaouloff, Berton et al., 1997), was auf die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors verweist. Durch die auch bei futterdeprivierten Mäusen nachgewiesenen 8-OH-DPAT-Wirkungen auf die Futteraufnahme wird der Einfluss des serotonergen Systems und besonders des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation der Futteraufnahme bei der Maus unterstrichen. Die Bedeutung der Rezeptorlokalisationen wird durch Vergleiche mit den transgenen Tieren, die sich durch eine Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auszeichnen, deutlich (5.3.2). Im Folgenden werden die vom Mausstamm, vom Geschlecht und von der Altersstufe abhängigen Wirkungen von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme futterdeprivierter Mäuse diskutiert.

### *Mausstamm*

Stammesunterschiede traten bei futterdeprivierten Mäusen hinsichtlich der Futteraufnahme nach einer 8-OH-DPAT-Gabe nicht auf, was sich von den unter 5.2.1 diskutierten Ergebnissen der ad libitum-gefütterten Mäuse unterscheidet. Allerdings fiel auf, dass die Hypophagie der C57BL/6-Mäuse stets mit einer verminderten motorischen Aktivität verbunden war, wohingegen die Mäuse des NMRI-Stammes während der Hypophagie in ihrer Motorik unbeeinflusst blieben. Dourish und Kollegen postulieren, dass die Hypophagie in der Folge eines 5-HT-Syndroms auftreten könnte (Dourish, Hutson et al., 1985b). Bendotti und Kollegen erwähnten, dass das 5-HT-Syndrom bei futterdeprivierten Ratten stärker ausgeprägt war als bei ad libitum-gefütterten Tieren (Bendotti&Samanin, 1987). Zwar ist die motorische Aktivität bei männlichen C57BL/6-Mäusen in den Dosierungen reduziert, bei denen auch eine Hypophagie beobachtet werden konnte, jedoch fehlten die Kardinalsymptome eines 5-HT-Syndroms (gesträubtes Fell, aufgestellter Schwanz, Kopfbewegungen und veränderte Beinsetzung, (Haberzettl, Bert et al., 2013)). Auf Grund der Messtechnik der motorischen Aktivität (Registrierung jeder kleinsten Bewegung) kann nicht darauf geschlossen werden, ob



eine sedierende Wirkung von 8-OH-DPAT die Ursache für die gemessene verminderte motorische Aktivität war. Da jede Futteraufnahme mit motorischer Aktivität verbunden ist, ist ebenfalls denkbar, dass die verringerte Futteraufnahme ursächlich für die ermittelte verminderte motorische Aktivität war.

#### *Geschlecht*

Weibliche Mäuse zeigten nach einer 8-OH-DPAT-Injektion in der überwiegenden Zahl der Versuchsgruppen ebenfalls eine Hypophagie innerhalb der ersten halben Stunde nach Versuchsbeginn. Die bei den Männchen beobachtete Hyperphagie im Zeitraum von 60min-120min konnte lediglich in einer Versuchsgruppe dargestellt werden. Es ergeben sich somit auch bei futterdeprivierten Mäusen Hinweise für Geschlechtsunterschiede. Ein Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone kann angenommen werden (s. 5.2.1) (Schiller, Jahkel et al., 2006; Uphouse, Salamanca et al., 1991).

#### *Altersstufe*

Im Futteraufnahmeverhalten futterdeprivierter Mäuse sind im Vergleich zu ad libitum-gefütterten Tieren vielfältigere altersabhängige Unterschiede in der Wirkung von 8-OH-DPAT zu erkennen. Dies betraf vornehmlich die Hyperphagie im Zeitraum von 60min-120min und zeigte einen sowohl stamm- als auch geschlechtsabhängigen 8-OH-DPAT-Effekt. In der adulten Gruppe der C57BL/6-Weibchen war ein Hyperphagie-Effekt zu beobachten. Dagegen zeigten die adulten NMRI-Männchen die Hyperphagie im Zeitraum von 60min-120min nach Versuchsbeginn nicht mehr. Dieses Ergebnis ist von Versuchen an Ratten bekannt (Chaouloff, Serrurier et al., 1988). Männliche C57BL/6-Mäuse wiesen keine Unterschiede über beide Altersstufen hinweg auf.

### **5.2.3 Versuchsbedingung: ad libitum-gefütterter, Test in der Dunkelphase**

In diesem Telexperiment wurden ausschließlich männliche NMRI-Tiere untersucht. Es wurde kein Substanzeffekt beobachtet. Dieses Resultat steht im Einklang mit Ergebnissen aus Versuchen an Ratten (Lopez-Alonso, Mancilla-Diaz et al., 2007). Allerdings konnten Currie und Kollegen zu Beginn der Dunkelphase eine Hypophagie nach 8-OH-DPAT-Gabe nachweisen (Currie&Coscina, 1993). Bekannt ist, dass 8-OH-DPAT zu verschiedenen Tageszeiten unterschiedlichen Einfluss auf den circadianen Rhythmus hat (Cutrera, Saboureau et al., 1996). Ursächlich dafür könnte die Eigenschaft von 8-OH-DPAT sein, den Tagesrhythmus durch eine Phasenverschiebung zu verändern. Die Synthese des für den

Tagesrhythmus notwendige Melatonins wird durch 8-OH-DPAT beeinflusst, wobei der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonist den gleichen Effekt auf die Bildung von Melatonin wie ein Lichtimpuls hat (Kennaway, Rowe et al., 1996). Der Tagesrhythmus wird vom suprachiasmatischen Nucleus aus, der „inneren Uhr“, gesteuert. Dabei spielen einige Gene eine Rolle, z.B. „*Period*“ (PER). Der Einsatz von 8-OH-DPAT führt unter bestimmten Voraussetzungen zu einer Konzentrationsabnahme von PER-mRNA. In der Folge kommt es zu einer Phasenverschiebung bei nachtaktiven Tieren (Horikawa, Yokota et al., 2000). Die Erkenntnisse zur Phasenverschiebung von 8-OH-DPAT bei nachtaktiven Tieren stammen zumeist aus Versuchen an Hamstern (Cutrera, Saboureau et al., 1996; Horikawa, Yokota et al., 2000), jedoch wurden auch Versuche mit Mäusen unternommen. Mäuse reagierten bei einer 8-OH-DPAT-Verabreichung zur Mitte des subjektiven Tages im Hell-Dunkel-Rhythmus mit einer Phasenverschiebung. Bei einer 8-OH-DPAT-Injektion zum Anfang oder Ende des subjektiven Tages oder während der Dunkelphase ließ sich kein signifikanter Effekt auf den circadianen Rhythmus darstellen (Horikawa&Shibata, 2004). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen demnach die Ergebnisse von Cutrera und Kollegen, nach der die Wirkungen von 8-OH-DPAT auf den circadianen Rhythmus abhängig von der Tagesphase sind (Cutrera, Saboureau et al., 1996).

### **5.3 Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Futterraufnahme transgener Mäuse mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors**

8-OH-DPAT beeinflusst das Futterraufnahmeverhalten transgener Mäuse, die durch eine Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors charakterisiert sind. Im Folgenden werden die Ergebnisse für beide Versuchsbedingungen (ad libitum-Fütterung, Test in der Hellphase und futterdepriviert, Test in der Hellphase) diskutiert.

#### **5.3.1 Versuchsbedingung: ad libitum-gefüttert, Test in der Hellphase**

Nach einer 8-OH-DPAT-Gabe zeigten die jung-adulten transgenen Mäuse der Linie L35 eine Hyperphagie. Die vermehrte Futterraufnahme der transgenen Männchen unterschied sich in bestimmten Charakteristika von der Hyperphagie der Wildtypmäuse vom NMRI-Stamm. Zum einen setzte der Hyperphagie-Effekt bei den transgenen Tieren früher ein und hielt länger an, so dass sowohl während des Zeitraums von 30min-60min als auch von 60min-120min nach Versuchsbeginn eine Zunahme der aufgenommenen Futtermenge gezeigt werden konnte. Zum anderen ließ sich während des Zeitraums von 30min-60min die verstärkte Futterraufnahme bei den Mäusen der Linie L35 bereits in einer geringeren Dosis als bei den

NMRI-Tieren nachweisen (minimale effektauslösende Dosierung TG: 0,25mg/kg, WT: 0,5mg/kg), wobei die Dosierung von 0,25mg/kg bei den Wildtyptieren nicht angewendet wurde. Die Hyperphagie im Zeitraum von 60min-120min unterschied sich bezüglich der minimalen effektauslösenden Dosierung nicht zwischen transgenen und Wildtypmännchen. Die weiblichen transgenen Mäuse zeigten nach einer systemischen 8-OH-DPAT-Injektion eine Hyperphagie, die sich vom unveränderten Futteraufnahmeverhalten der NMRI-Weibchen nach der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten-Gabe deutlich unterscheidet. Die 8-OH-DPAT-induzierten Effekte bei den transgenen Mäusen sprechen zum einen für einen funktionell aktiven 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor auf Grund seiner Einbindung in die Signaltransduktionsmechanismen. Zum anderen zeigt sich auch eine vermehrte Sensibilität gegenüber 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten bei den Mäusen der Linie L35, was auf Grund der erhöhten Rezeptordichte in mehreren ZNS-Arealen erklärt werden kann (Bert, Fink et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals direkt gezeigt werden, dass die durch 8-OH-DPAT induzierte Hyperphagie mittels Wirkung am postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor beeinflusst und dieser Rezeptor an der Regulation der Futteraufnahme beteiligt ist. Dies hebt die Bedeutung des serotonergen Systems und besonders des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für die Regulation der Futteraufnahme bei der Maus hervor. Von besonderer Relevanz könnten diese Erkenntnisse für Untersuchungen von Störungen der Regulation der Nahrungsaufnahme und für die Entwicklung von Pharmaka mit Einfluss auf die Nahrungsaufnahme sein.

Im Folgenden soll der Einfluss des Geschlechts und der Altersstufe auf die Futteraufnahme nach einer 8-OH-DPAT-Gabe bei den transgenen Mäusen der Linie L35 dargestellt werden.

### *Geschlecht*

Die im Vergleich zu den Männchen wesentlich schwächere Wirkung von 8-OH-DPAT bei den weiblichen transgenen Mäusen (Hyperphagie erst in höherer 8-OH-DPAT-Dosierung und nur während des Zeitraums 30min-60min nachweisbar) spricht dafür, dass die bei den Wildtyptieren bekannten Geschlechtsunterschiede bei den transgenen Mäusen erhalten bleiben. Das Verteilungsmuster der überexprimierten 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und ihre Dichte in bestimmten für die Regulation der Nahrungsaufnahme wichtigen ZNS-Arealen zeigt Geschlechtsunterschiede. Weibliche transgene Mäuse weisen eine erhöhte Rezeptordichte im parietalen Cortex und in der CA2-Schicht des Hippocampus auf. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die verstärkte 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptordichte im Hypothalamus weiblicher transgener Mäuse (Gunther, Rothe et al., 2011), da diese Hirnregion einen elementaren Einfluss auf die Regulation der Futteraufnahme ausübt (s. 2.1). Weitere Untersuchungen sind nötig, um

darzustellen, ob die Überexpression der postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im Hypothalamus ausschlaggebend für die beobachtete Hyperphagie weiblicher transgener Mäuse nach einer 8-OH-DPAT-Gabe ist. Darüber hinaus ist zu verifizieren, ob die schwächere Expression des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors bei den weiblichen transgenen Mäusen tatsächlich die alleinige Ursache für die beobachteten Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Futtermittelaufnahme ist.

#### *Altersstufe*

Adulte transgene Mäuse zeigten nach einer 8-OH-DPAT-Injektion keinen Effekt auf die Futtermittelaufnahme, was einen bedeutsamen Unterschied zur jung-adulten Gruppe darstellt (Hyperphagie in beiden Geschlechtern). Die Untersuchungen der motorischen Aktivität zeigten im Hinblick auf die Futtermittelaufnahme nur bei den weiblichen Tieren möglicherweise interferierende 8-OH-DPAT-Effekte. Bisher existieren keine Untersuchungen zum Altersgang bei der Mauslinie L35. Die Ergebnisse von Wildtyp-Tieren können nicht auf die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten transgenen Mäuse übertragen werden. In weiteren Untersuchungen müssten die verschiedenen Altersstufen der transgenen Mäuse detaillierter untersucht werden. Darüber hinaus sind weitere Tests nötig, um einen eventuellen Einfluss der Überexpression auf den beobachteten Altersgang zu charakterisieren.

#### **5.3.2 Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase**

8-OH-DPAT induzierte bei den transgenen Mäusen eine Hypophagie innerhalb der ersten 30min nach Versuchsbeginn. Im darauf folgenden Zeitraum von 30min-60min war eine Hyperphagie zu beobachten. Diese verstärkte Futtermittelaufnahme trat bei den Mäusen der Linie L35 früher auf als bei den NMRI-Tieren, die eine Hyperphagie erst im Zeitraum von 60min-120min erkennen ließen. Allerdings ließ sich sowohl für Wildtyp- als auch transgene Mäuse eine biphasische Veränderung in der Menge an aufgenommenem Futter darstellen. Der veränderte zeitliche Verlauf des Futtermittelaufnahmeverhaltens transgener Mäuse im Vergleich zu den Wildtyp-Tieren trat ebenfalls bei ad libitum-gefütterten Mäusen auf und hebt den Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation der Nahrungsaufnahme hervor. Die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für die Regulation der Nahrungsaufnahme wird auch durch den Vergleich des initialen Hypophagie-Effekts bei Wildtyp- und transgenen Mäusen deutlich. Dieser war bei den transgenen Männchen größer. Somit scheint der postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor nicht nur an der 8-OH-DPAT-induzierten Hyperphagie ad libitum-gefütterter Mäuse sondern darüber hinaus auch am Hypophagie-

Effekt bei futterdeprivierten Tieren beteiligt zu sein. Mit der vorliegenden Arbeit konnte ein direkter Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation des Futteraufnahmeverhaltens der Maus unter mehreren Versuchsbedingungen gezeigt werden. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass eine Berücksichtigung des serotonergen Systems und des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors sowohl bei Untersuchungen von Störungen der Regulation der Nahrungsaufnahme als auch bei der Entwicklung von Pharmaka mit Einfluss auf das Nahrungsaufnahmeverhalten notwendig ist.

Im Folgenden soll die Bedeutung des Geschlechts und der Altersstufe auf die Futteraufnahme futterdeprivierter transgener Tiere nach einer 8-OH-DPAT-Gabe dargestellt werden.

#### *Geschlecht*

Da sich der biphasische Effekt von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei männlichen und weiblichen transgenen Mäusen nachweisen ließ, stellen sich die Geschlechtsunterschiede bei den Tieren der Linie L35 weniger deutlich dar, als dies bei den NMRI-Mäusen der Fall ist. Eine abschließende Aussage über die Einflussstärke von Geschlechtshormonen einerseits und den überexprimierten 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren andererseits kann noch nicht getroffen werden.

#### *Altersstufe*

Ein Einfluss der Altersstufe auf die Futteraufnahme bei futterdeprivierten transgenen Mäusen nach einer 8-OH-DPAT-Injektion ließ sich im Gegensatz zu ad libitum-gefütterten Tieren nicht darstellen. In beiden Altersstufen war bei beiden Geschlechtern eine biphasische Wirkung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten festzustellen. Der Hypophagie nach Versuchsbeginn folgte im Zeitraum von 30min-60min eine verstärkte Futteraufnahme. Dabei wiesen die adulten Männchen eine Abweichung auf. Sie zeigten im Zeitraum von 30min-60min auch in den niedrigeren Dosierungen von 8-OH-DPAT eine Hyperphagie. Dies zeigt die Notwendigkeit weiterer Tests auf, in denen die Bedeutung des überexprimierten 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Nahrungsaufnahme bei verschiedenen alten Tieren eruiert werden kann.

### **5.4 Zusammenfassung der Effekte von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme der Mausstämme NMRI und C57BL/6 sowie der transgenen Mauslinie mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors**

Der Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme bei der Maus ist heterogen und von den Versuchsbedingungen, dem untersuchten Mausstamm, dem Alter und dem Geschlecht der Tiere abhängig.

Männliche ad libitum-gefütterte Mäuse (WT und TG) zeigten nach einer 8-OH-DPAT-Injektion während der Hellphase über beide Altersstufen hinweg die deutlichsten Unterschiede in ihrem Futteraufnahmeverhalten zwischen den Stämmen. Beispielsweise konnte bei NMRI-Männchen eine Hyperphagie festgestellt werden, wohingegen die C57BL/6-Männchen eine Hypophagie erkennen ließen. Die transgenen Männchen zeigten zwar ebenso wie die NMRI-Mäuse eine Hyperphagie, jedoch unterschied sich der Effekt im Zeitpunkt des Auftretens und der Ausprägung. Diese Unterschiede scheinen insofern bedeutsam, als dass Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen schlechter miteinander vergleichbar sind, wenn nicht exakt die gleichen Rahmenbedingungen vorliegen. Bei weiblichen ad libitum-gefütterten Wildtyp-Tieren war unabhängig von der Altersstufe kein Substanzeffekt zu beobachten, was im Gegensatz zu den transgenen Weibchen (Hyperphagie in Abhängigkeit von der Altersstufe) steht.

Futterdeprivierte Mäuse (WT und TG) zeigten initial nach einer 8-OH-DPAT-Injektion eine Hypophagie im Vergleich zu den mit Saline behandelten Mäusen. Das Fressverhalten in den folgenden Messzeiträumen war heterogen, d.h. es trat in einigen Gruppen eine Hyperphagie auf. Andere Gruppen zeigten dagegen keine Unterschiede in der Futteraufnahme im weiteren Versuchsverlauf, so dass hier keine eindeutigen Aussagen zur 8-OH-DPAT-Wirkung auf die Futteraufnahme bei der Maus getroffen werden können.

Bei den Wildtyp-Mäusen gab es unter fast allen Versuchsbedingungen nach 8-OH-DPAT-Gabe einen deutlichen Unterschied in Bezug auf die Nahrungsaufnahme zwischen männlichen und weiblichen Tieren (Ausnahme: adulte futterdeprivierte C57BL/6). Bei transgenen Mäusen existierten weitaus schwächere Geschlechtsunterschiede bezüglich der Futteraufnahme.

Futterdeprivierte Mäuse (WT und TG) zeigten nahezu ausnahmslos eine durch 8-OH-DPAT induzierte Wirkung auf die Futteraufnahme, wohingegen bei dem Test in der Dunkelphase keine 8-OH-DPAT-Wirkung auf die Futteraufnahme nachweisbar war. Trotz der beschriebenen Unterschiede in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen konnten **(I)** Anhaltspunkte zur Übertragung des 8-OH-DPAT-Hyperphagiemodells von der Ratte auf die Maus gewonnen werden, was auch die starke Abhängigkeit der Ergebnisse von den Versuchsbedingungen miteinbezieht. Vornehmlich scheinen die Effekte über den somatodendritischen Autorezeptor vermittelt zu sein, allerdings konnten wir zusätzlich **(II)** einen Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors festgestellt werden. Bei den transgenen Männchen trat eine Hyperphagie nach 8-OH-DPAT-Injektion bereits bei geringerer Dosierung und früher auf. Ebenso konnte eine Hyperphagie bei weiblichen

transgenen Mäusen dargestellt werden, wohingegen Wildtypweibchen in ihrer Futteraufnahme von 8-OH-DPAT unbeeinflusst waren. Somit konnte die Bedeutung des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für die Regulation der Futteraufnahme bei der Maus erstmals direkt dargestellt werden. Darüber hinaus wurde die Wichtigkeit des serotonergen Systems und besonders des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors für das Futteraufnahmeverhalten der Maus bekräftigt. Dies erscheint sowohl für Untersuchungen zu Störungen der Regulation der Nahrungsaufnahme als auch für die Entwicklung von Pharmaka mit Einfluss auf die Nahrungsaufnahme bedeutsam.

### **5.5 Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Wasseraufnahme der Mausstämme NMRI und C57BL/6 sowie der transgenen Mauslinie mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors**

Der Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Wasseraufnahme bei der Maus zeigte sich in der vorliegenden Arbeit einzig bei weiblichen jung-adulten ad libitum-gefütterten Mäusen der Linie L35 in einer signifikanten Abnahme der aufgenommenen Wassermenge gegenüber der Kontrollgruppe nach 24h. Denkbar ist, dass es sich hierbei um einen Zufallsbefund handelt, da die Halbwertszeit von 8-OH-DPAT nur 26min beträgt (Perry&Fuller, 1989) und demnach nach 24h nicht mehr von einer Substanzwirkung auszugehen ist.

Die Wasseraufnahme nach 8-OH-DPAT-Gabe ist bisher nur bei Ratten und Geflügel untersucht worden. Auf die Wasseraufnahme ad libitum gefütterter weiblicher und männlicher Ratten hatte 8-OH-DPAT keinen Einfluss (Blanchard, Shepherd et al., 1992; Dourish, Hutson et al., 1985a). Nach einer alleinigen Futterdeprivation konnte dagegen bei männlichen Ratten eine Abnahme der Menge an aufgenommenem Wasser beobachtet werden (Clissold, Choi et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch ein solcher Effekt bei mit NaCl behandelten futterdeprivierten Mäusen nicht dargestellt werden. In Untersuchungen an Broilerküken konnte eine Zunahme der Trinkwassermenge nach Gabe von 8-OH-DPAT beobachtet werden (Saadoun&Cabrera, 2008). Insgesamt zeigt sich, dass die Wasseraufnahme bei der Maus von einer 8-OH-DPAT-Injektion unbeeinflusst ist. Dadurch ergeben sich keine Hinweise, dass eine veränderte Wasseraufnahme in den Versuchen der vorliegenden Arbeit die Futteraufnahme in den einzelnen Gruppen beeinflusst hat.

## **5.6 Wirkung von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität der Mausstämme NMRI und C57BL/6 im Haltungskäfig**

8-OH-DPAT hat in Abhängigkeit vom Mausstamm, vom Geschlecht und von der Altersstufe einen Effekt auf die motorische Aktivität der Maus im Haltungskäfig. Ein Auftreten von konkurrierenden Verhaltensweisen im Hinblick auf das Futteraufnahmeverhalten nach einer 8-OH-DPAT-Gabe kann für die NMRI-Mäuse ausgeschlossen werden, nicht jedoch für die C57BL/6-Mäuse. Im Folgenden sollen die Wirkungen für beide Versuchsbedingungen (ad libitum-gefüttert, Test in der Hellphase und futterdepriviert, Test in der Hellphase) diskutiert werden.

### **5.6.1 Versuchsbedingung: ad libitum-gefüttert, Test in der Hellphase**

In der vorliegenden Arbeit wurde ein stimulierender Einfluss auf die motorische Aktivität bei jung-adulten NMRI- und C57BL/6-Mäusen mit Ausnahme der NMRI-Weibchen ab einer 8-OH-DPAT-Dosierung von 1,0mg/kg (i.p.) festgestellt. Dourish und Kollegen zeigten ein ähnliches Ergebnis bei jung-adulten Ratten. Ein stimulierender Effekt von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität konnte in Dosierungen größer als 0,25mg/kg (s.c.) dargestellt werden (Dourish, Hutson et al., 1985a). Bei Untersuchungen an Mäusen konnten dagegen Brookshire und Kollegen bei männlichen Tieren des Mausstammes C57BL/6 nach einer i.p.-Injektion von 8-OH-DPAT im Dosisbereich von 0,5mg/kg-3,0mg/kg eine herabgesetzte lokomotorische Aktivität feststellen (Brookshire&Jones, 2009). Es ist zu berücksichtigen, dass die lokomotorische Aktivität die zurückgelegte Distanz umfasst und bei der in der vorliegenden Arbeit gemessenen motorischen Aktivität die Gesamtheit aller Bewegungen inklusive der durch die Futteraufnahme verursachten Bewegungen erfasst wird. Darüber hinaus setzten Brookshire und Kollegen Tiere im Alter von 2-6 Monaten ein (Brookshire&Jones, 2009), was eine Zuordnung zu den eigenen Ergebnissen erschwert.

In unserer Studie konnten keine Unterschiede zwischen den männlichen jung-adulten Tieren der Mausstämme NMRI und C57BL/6 bei der Betrachtung der motorischen Aktivität im Haltungskäfig nach einer 8-OH-DPAT-Gabe festgestellt werden. Dies unterscheidet sich deutlich von den Ergebnissen zur Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme. Die Unterschiede im Futteraufnahmeverhalten nach einer 8-OH-DPAT-Injektion zwischen beiden Mausstämmen können daher nicht durch eine Beeinflussung der Motorik erklärt werden. Die weiblichen Mäuse waren bezüglich der motorischen Aktivität nach



8-OH-DPAT unbeeinflusst (NMRI) oder zeigten eine verstärkte bzw. verminderte motorische Aktivität (jung-adulte bzw. adulte C57BL/6). Das Ausbleiben eines Effekts von 8-OH-DPAT auf die Futteraufnahme weiblicher Mäuse scheint somit ebenfalls unabhängig von einer Beeinflussung der motorischen Aktivität zu sein.

Nicht ausgeschlossen werden kann jedoch ein Einfluss der motorischen Aktivität auf die bei adulten C57BL/6-Mäusen beobachtete Hypophagie nach einer 8-OH-DPAT-Gabe. So zeigten die adulten Männchen in den ersten 30min nach Versuchsbeginn eine verminderte motorische Aktivität in den 8-OH-DPAT-Dosierungen 0,5mg/kg und 1,0mg/kg. Auf Grund der Messtechnik der motorischen Aktivität (Registrierung kleinster Bewegungen, s. 5.) kann nicht darauf geschlossen werden, in welcher Ursache-Wirkung-Beziehung die verminderte Futteraufnahme und die verminderte motorische Aktivität stehen. Bei adulten Ratten zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hillegaart und Kollegen stellten bei einer s.c.-Injektion von 8-OH-DPAT im Bereich von 0,125mg/kg-1,6mg/kg eine dosisabhängig reduzierte motorische Aktivität adulter Ratten fest (Hillegaart, Wadenberg et al., 1989). Carey und Kollegen erzielten bei 16 Wochen alten Ratten bereits nach einer s.c.-Gabe bei einer Dosierung von 0,05mg/kg eine reduzierte motorische Aktivität (Carey, Depalma et al., 2004). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass ein 8-OH-DPAT-Einfluss auf die motorische Aktivität bei der Betrachtung der Wirkung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten auf die Futteraufnahme bei den C57BL/6-Männchen berücksichtigt werden muss.

### **5.6.2 Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase**

8-OH-DPAT hat einen hemmenden Effekt auf die motorische Aktivität bei futterdeprivierten C57BL/6-Mäusen. Die verringerte motorische Aktivität innerhalb der ersten 30min nach Versuchsbeginn könnte ein Hinweis auf ein 5-HT-Syndrom sein, jedoch fehlten die Kardinalssymptome (s. 5.2.2). Auffällig ist, dass nur bei den männlichen C57BL/6-Tieren die parallel beobachtete Hypophagie und die verminderte motorische Aktivität in denselben Dosierungen auftreten, wobei eine Aussage zur Ursache-Wirkungs-Beziehung auf Grund der Messtechnik (s. 5.) nicht möglich ist.

Ein 8-OH-DPAT-Effekt auf die motorische Aktivität der NMRI-Mäuse war nicht festzustellen. Somit kann eine Beeinträchtigung der Futteraufnahme durch die motorische Aktivität als Ursache für die nachgewiesene Hypophagie der NMRI-Tiere ausgeschlossen werden.

### **5.6.3 Versuchsbedingung: ad libitum-gefüttert, Test in der Dunkelphase**

Beim Vergleich der motorischen Aktivität in der Hellphase bzw. zu Beginn der Dunkelphase fällt auf, dass diese bei den mit NaCl-behandelten NMRI-Männchen zu Beginn der Dunkelphase erhöht war. Die erhöhte Aktivität ist für nachtaktive Nager in dieser Phase des Tag-Nacht-Rhythmus physiologisch (Tallett, Blundell et al., 2009; Valentinuzzi, Buxton et al., 2000). Bei der jung-adulten Gruppe von NMRI-Männchen konnte zu Beginn der Dunkelphase eine 8-OH-DPAT-induzierte verstärkte motorische Aktivität nachgewiesen werden, wohingegen die Futteraufnahme unbeeinflusst war. Denkbar ist, dass die Tiere auf Grund der gesteigerten motorischen Aktivität nicht in der Lage waren, Futter aufzunehmen. Dem steht gegenüber, dass die entsprechende in der Hellphase getestete Gruppe eine verstärkte motorische Aktivität in Verbindung mit einer Hyperphagie zeigte.

### **5.7 Einfluss von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität transgener Mäuse mit einer Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors**

8-OH-DPAT hat einen Einfluss auf die motorische Aktivität der transgenen Mäuse. Die Ergebnisse werden für beide Versuchsbedingungen (ad libitum-gefüttert, Test in der Hellphase und futterdepriviert, Test in der Hellphase) diskutiert.

#### **5.7.1 Versuchsbedingung: ad libitum-gefüttert, Test in der Hellphase**

Die jung-adulten Tiere beider Geschlechter der transgenen Mauslinie L35 zeigten eine gesteigerte motorische Aktivität nach der 8-OH-DPAT-Gabe. Dabei ist auffällig, dass der Effekt bei den männlichen Mäusen der Linie L35 ebenso wie der Hyperphagie-Effekt (s. 5.2.1) früher auftritt als bei den Wildtyp-Tieren vom NMRI-Stamm. Bei den transgenen Mäusen führt indes eine 8-OH-DPAT-Gabe bereits in niedrigeren Dosierungen zu vergleichbaren Wirkungen wie bei den Wildtyp-Tieren. Bisher war bei den Mäusen der Linie L35 nach einer 8-OH-DPAT-Injektion ausschließlich eine verminderte lokomotorische Aktivität beschrieben worden (Bert, Fink et al., 2006). Ursächlich dafür könnten Unterschiede im Versuchsdesign sein. Bert und Kollegen verwendeten Aktivitätsboxen und untersuchten die Lokomotion, wohingegen in der vorliegenden Arbeit die motorische Aktivität im Haltungskäfig gemessen wurde. Es ist festzustellen, dass eine negative Beeinflussung des Nahrungsaufnahmeverhaltens jung-adulter transgener Mäuse durch eine Wirkung von 8-OH-DPAT auf die motorische Aktivität ausgeschlossen werden kann.

Adulte transgene Männchen zeigten nach Versuchsbeginn eine verminderte motorische Aktivität, im Zeitraum von 60min-90min war die motorische Aktivität jedoch verstärkt. Nicht auszuschließen ist, dass die 8-OH-DPAT-Wirkung auf die motorische Aktivität mit der Nahrungsaufnahme interferiert hat. Die motorische Aktivität muss daher bei der Betrachtung des ausbleibenden Effekts auf die Futterraufnahme adulter transgener Tiere berücksichtigt werden.

### **5.7.2 Versuchsbedingung: futterdepriviert, Test in der Hellphase**

8-OH-DPAT hat einen Effekt auf die motorische Aktivität futterdeprivierter transgener Tiere. Die jung-adulten Männchen zeigten eine biphasische Reaktion auf die 8-OH-DPAT-Injektion: eine herabgesetzte motorische Aktivität zu Versuchsbeginn und eine im folgenden Messzeitraum erhöhte motorische Aktivität. Da die Wirkungen auf die motorische Aktivität und auf die Futterraufnahme in derselben Dosierung nachgewiesen werden konnten, kann ein Einfluss der motorischen Aktivität auf die initiale Hypophagie und die sich anschließende Hyperphagie im Zeitraum von 30min-60min nicht ausgeschlossen werden. Auch die verminderte motorische Aktivität der adulten Männchen könnte in Zusammenhang mit der nachgewiesenen Hypophagie stehen. Es ist jedoch auf Grund der Messtechnik unklar, welche der Beobachtungen als Ursache bzw. als Folge anzusehen ist (s. 5.). Bei den weiblichen transgenen Mäusen konnte keine Interferenz der motorischen Aktivität mit dem Futterraufnahmeverhalten nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass 8-OH-DPAT die motorische Aktivität transgener Mäuse im Haltungskäfig unter bestimmten Voraussetzungen beeinflusst. Bei der Betrachtung der 8-OH-DPAT-Wirkungen auf die Futterraufnahme muss dies berücksichtigt werden. Der Einfluss scheint allerdings nicht ausschlaggebend für die Effekte bezüglich der Futterraufnahme zu sein, was durch die Untersuchungen an den weiblichen transgenen Mäusen deutlich wird.

## **5.8 Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Mikrostruktur des Fressens bei männlichen NMRI-Mäusen**

Die Untersuchung der Mikrostruktur des Fressens beinhaltet eine komplexe Verhaltensanalyse. Sie gliedert in der vorliegenden Arbeit bei ad libitum-gefütterten NMRI-Männchen die Verhaltensparameter auf, die nach NaCl- oder 8-OH-DPAT-Injektion im Zusammenhang mit der Futterraufnahme stehen und/ oder auf diese folgen.

Bei Experimenten an Ratten konnte eine charakteristische Abfolge der Parameter Futteraufnahme, motorische Aktivität, Putzen und Ruhen beobachtet werden (Blundell&Latham, 1982). Die Mikrostruktur des Fressens wurde in Versuchen an Ratten bereits zur Beschreibung des Wirkmechanismus serotonerger Pharmaka eingesetzt (Burton, Cooper et al., 1981; Dourish, Hutson et al., 1985a). Bei der Untersuchung von Pharmaka mit hemmendem Einfluss auf die Futteraufnahme wird die Mikrostruktur des Fressens auch als „Behavioural Satiety Sequence“ (BSS) bezeichnet (Halford, Wanninayake et al., 1998; Kitchener&Dourish, 1994; Rodgers, Holch et al., 2010; Simansky&Vaidya, 1990). Auch beim Menschen ist eine Mikrostruktur des Essverhaltens bekannt (Halford, Boyland et al., 2010; Kissileff&Guss, 2001), allerdings wurde die Mikrostruktur nach 8-OH-DPAT-Gabe bisher nur im Tierversuch untersucht.

Dourish und Kollegen konnten bei ad libitum-gefütterten Ratten sowohl eine Zunahme der Fressdauer als auch der Häufigkeit der Futteraufnahme nach 8-OH-DPAT-Gabe darstellen (Dourish, Hutson et al., 1985a). Lopez-Alonso und Kollegen konnten bei ad libitum-gefütterten Ratten eine Abnahme der Menge an aufgenommenem Futter sowie ein beschleunigtes Wechseln vom Futteraufnahme- zum Ruheverhalten nach Einsatz von 8-OH-DPAT nachweisen (Lopez-Alonso, Mancilla-Diaz et al., 2007). Für die Maus existieren einige Studien zur Mikrostruktur des Fressens im Hinblick auf das serotonerge System (Dill, Shaw et al., 2013; Hewitt, Lee et al., 2002; Pringle, Jennings et al., 2008; Vickers, Clifton et al., 1999), allerdings keine Daten zur Mikrostruktur unter 8-OH-DPAT-Einfluss.

Die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten NMRI-Männchen zeigten nach 8-OH-DPAT-Injektion über alle Messzeiträume hinweg eine Zunahme der Häufigkeit der Futteraufnahme, wohingegen die Zeitdauer der Futteraufnahme unbeeinflusst blieb. Die häufigere Futteraufnahme stand allerdings nicht in direktem Zusammenhang mit der Menge an aufgenommenem Futter, denn diese unterschied sich in den ersten 30min nach Versuchsbeginn nicht signifikant zwischen Kontroll- und Substanzgruppe. Im Vergleich mit Ergebnissen aus Versuchen an Ratten zeigte sich bei den Mäusen in der vorliegenden Arbeit ein zeitlich früheres Auftreten der erhöhten Futteraufnahme. Dourish und Kollegen zeigten, dass die Versuchstiere erst etwa 25min nach der Injektion mit der Futteraufnahme begannen (Dourish, Hutson et al., 1985a) und Blanchard konnte einen signifikanten Unterschied auf die Futteraufnahme-Häufigkeit im Zeitraum 51min-80min darstellen (Blanchard, Shepherd et al., 1993).

Die Mikrostruktur des Fressens scheint sich demnach zwischen Maus und Ratte in den der 8-OH-DPAT-induzierten Hyperphagie zu Grunde liegenden Parameter und im zeitlichen

Ablauf zu unterscheiden. Es ergeben sich in der vorliegenden Arbeit Hinweise darauf, dass über den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor die Häufigkeit der Futteraufnahme vermittelt wird. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Dill und Kollegen, die nach Einsatz eines 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Antagonisten eine verminderte Mahlzeitenanzahl zeigen konnten (Dill, Shaw et al., 2013).

Die Dauer der Wasseraufnahme war in der vorliegenden Arbeit während des ersten Messintervalls reduziert, was vermutlich die Folge der erhöhten Häufigkeit der Futteraufnahme war. Offen bleibt, warum die Tiere auf Grund der erhöhten aufgenommenen Futtermenge nicht auch vermehrt Wasser aufgenommen haben.

Die rearings der hier getesteten NMRI-Mäuse waren unter 8-OH-DPAT-Einwirkung erhöht. Dies steht im Gegensatz zu Ergebnissen von Brookshire, der bei C57BL/6-Mäusen eine verminderte Anzahl an rearings bestimmen konnte (Brookshire&Jones, 2009). Allerdings unterschied sich in der vorliegenden Arbeit auch die motorische Aktivität von NMRI- und C57BL/6-Mäusen im Heimatkäfig (s. 5.6.1), so dass es sich um einen Unterschied in Abhängigkeit vom Mausstamm handeln könnte.

Die reduzierte Putzzeit innerhalb der ersten 30min nach Versuchsbeginn könnte ebenfalls auf Grund der erhöhten Futteraufnahme-Häufigkeit zu beobachten sein. Allerdings konnte Hartley, der mit 8-OH-DPAT behandelte Ratten ohne Möglichkeit zur Futteraufnahme mit Wasser besprühte, ebenfalls ein reduziertes Putzverhalten feststellen. Dies führte ihn zu der Schlussfolgerung, dass 8-OH-DPAT das Putzverhalten reduziert, ohne dass dies kompensatorisch zur erhöhten Futteraufnahme geschehe (Hartley&Montgomery, 2008). Das Putzverhalten ist allerdings laut Kalueff und Kollegen ein komplexes Zusammenspiel aus Angst, motorischer Aktivität und Übersprunghandlung und kann zwischen verschiedenen Mausstämmen variieren (Kalueff&Tuohimaa, 2005). Es ist daher fraglich, inwieweit die Ergebnisse von Hartley und Kollegen auf die in der vorliegenden Arbeit getesteten NMRI-Mäuse anwendbar sind und ob das veränderte Putzverhalten nicht doch auf Grund einer Konkurrenzsituation zur Futteraufnahme auftreten könnte. Die Zunahme der Putzhäufigkeit im Zeitraum von 60min-120min ist eventuell kompensatorisch zum verringerten Putzverhalten aus der ersten halben Stunde nach Versuchsbeginn zu sehen.

Ein Effekt hinsichtlich des Ruheverhaltens und der Lokomotion war nicht feststellbar. Der fehlende Effekt einer 8-OH-DPAT-Injektion auf die Lokomotion steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit innerhalb des Heimatkäfigs (s. 5.3.1). Ursächlich für diese Diskrepanz könnte sein, dass im Heimatkäfig die motorische Aktivität mittels Infrarotstrahlung gemessen wurde, so dass auch kleinste Bewegungen dargestellt wurden. Im

Rahmen der videogestützten Analyse der Mikrostruktur des Fressens fand eine visuelle Untersuchung der Lokomotion statt, so dass die Lokomotions-Ergebnisse der Mikrostruktur nicht mit denen der motorischen Aktivität aus dem Heimatkäfig gleich gesetzt werden können.

Für die Maus haben sich zusammenfassend Hinweise ergeben, dass die hyperphagen Effekte des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT ausschließlich über eine Zunahme der Häufigkeit der Futteraufnahme erreicht werden. Es können folglich verhaltensspezifische Unterschiede in der 8-OH-DPAT-induzierten Hyperphagie zwischen Maus und Ratte angenommen werden.

## **6. Schlussfolgerungen**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen Schlüsse auf die Relevanz des serotonergen Systems im Allgemeinen und des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors im Speziellen für die Regulation der Nahrungsaufnahme zu. Durch den in der vorliegenden Arbeit dargestellten Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors konnten die Kenntnisse zur Regulation der Nahrungsaufnahme beim wichtigsten Versuchsnager erweitert werden. Es konnte gezeigt werden, dass (I) das 8-OH-DPAT-Hyperphagiemodell auf die Maus übertragbar ist, wobei sich speziesspezifische Unterschiede zwischen Maus und Ratte ergeben. Die Abhängigkeit der Wirkung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten vom Versuchstierstamm, vom Geschlecht und von der Altersstufe wurde systematisch dargestellt. Darüber hinaus konnte (II) erstmals direkt ein Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation der Futteraufnahme bei der Maus dargestellt werden.

Es ergaben sich Hinweise, dass der postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor nicht nur an der Hyperphagie ad libitum-gefütterter Mäuse sondern auch an der Hypophagie futterdeprivierter Mäuse nach 8-OH-DPAT-Gabe beteiligt ist. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob und inwiefern der postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor während der Entwicklung vom jung-adulten zum adulten Tier Veränderungen unterworfen ist.

## 7. Zusammenfassung

Die Regulation der Nahrungsaufnahme ist vielschichtig und seit Jahrzehnten im Fokus der Forschung, da die Erfolge einer Pharmakotherapie bei Störungen des Nahrungsaufnahmeverhaltens bisher unzureichend sind. Die Komplexität der beteiligten regulatorischen Systeme und deren enge Verzahnung untereinander bedingen, dass die genauen Mechanismen bisher nicht bis ins Detail geklärt werden konnten. Obwohl gesichert ist, dass das zentrale serotonerge System einen Einfluss auf die Regulation der Nahrungsaufnahme ausübt, ist die Wirkungsweise des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors nicht vollständig aufgeklärt. Durch die vorliegende Arbeit sollen die Kenntnisse zur Beteiligung des serotonergen Systems und insbesondere des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors an der Regulation der Nahrungsaufnahme bei der Maus durch mehrere Untersuchungen erweitert werden.

Die beiden Mausstämme NMRI und C57BL/6 und die transgene Mauslinie L35, die sich durch eine Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auszeichnet, wurden nach Gabe des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT untersucht. Die Experimente wurden unter verschiedenen Versuchsbedingungen durchgeführt: (1) ad libitum-Fütterung, der Test erfolgte während der Hellphase, (2) nach 16h Futterdeprivation, der Test erfolgte wiederum während der Hellphase und (3) unter ad libitum-Fütterung, der Test erfolgte während der Dunkelphase. Dabei wurden beide Geschlechter in zwei Altersstufen durch Verwendung verschiedener Dosierungen bzw. isotonischer Kochsalzlösung untersucht. Mit Hilfe des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorantagonisten WAY100635 sollen die 8-OH-DPAT-Wirkungen am 5-HT<sub>7</sub>- und alpha<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptor als Ursache für die beobachteten Effekte ausgeschlossen werden.

Zunächst wurde jeweils die Menge an aufgenommener Nahrung in bestimmten Zeiträumen (0-30min, 30min-60min, 60min-120min; nach 24h) nach einer systemischen Injektion von 8-OH-DPAT bestimmt. Parallel dazu wurden die aufgenommene Wassermenge und die motorische Aktivität im Haltungskäfig ermittelt. Anschließend erfolgte eine nähere Charakterisierung der beobachteten Effekte mit Hilfe der Mikrostruktur des Fressens. Neben der Bestätigung einer unter bestimmten Voraussetzungen durch 8-OH-DPAT induzierten Hyperphagie bei der Maus, wurde ein Einfluss von 8-OH-DPAT auf die Futtermenge in Abhängigkeit vom Mausstamm, Geschlecht, Fütterungsstatus, Altersstufe und Tagesphase dargestellt. Durch den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorantagonisten WAY100635 konnte eine Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors als Ursache für die beobachteten Effekte auf die Menge an

aufgenommenem Futter identifiziert und eine 8-OH-DPAT-Wirkung am 5-HT<sub>7</sub> und alpha<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptor ausgeschlossen werden.

Bei ad libitum-gefütterten männlichen NMRI-Mäusen konnte während der Hellphase 60min-120min nach einer 8-OH-DPAT-Gabe eine Hyperphagie beobachtet werden. Bei C57BL/6-Mäusen gelang dies nur in der adulten Altersstufe und nach einer initialen Hypophagie. Denkbar für die Diskrepanz könnten Stammesunterschiede sein.

Beim Vergleich der Wirkungen der Wildtyp-Tiere vom NMRI-Stamm und der transgenen Mäuse der Linie L35, die durch eine Überexpression des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors charakterisiert sind, konnte erstmals ein Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Regulation der Futteraufnahme gezeigt werden.

Für alle getesteten Gruppen der transgenen Mäuse war nach der Gabe des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT ein Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors auf die Futteraufnahme nachweisbar. Der Umfang der Beeinflussung variierte in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Altersstufe. Erstmals konnte eine 8-OH-DPAT-induzierte Hyperphagie auch bei weiblichen Mäusen nachgewiesen werden. Bei adulten ad libitum-gefütterten Tieren war jedoch in beiden Geschlechtern kein Hyperphagie-Effekt mehr nachweisbar. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob und inwiefern sich der postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor während der Individualentwicklung und Reifung verändert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen somit Schlüsse auf die Relevanz des serotonergen Systems im Allgemeinen und des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors im Speziellen für die Regulation der Nahrungsaufnahme zu. Der dargestellte Einfluss des postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors zeigt dabei die Vielschichtigkeit der Regulation der Nahrungsaufnahme und verdeutlicht, dass bei der Entwicklung von Pharmaka mit Wirkung auf die Nahrungsaufnahme das serotonerge System mitberücksichtigt werden sollte.



## 8. Summary

### **The relevance of the central serotonin<sub>1A</sub>-receptor for the feeding behavior of the mouse**

The success of pharmacotherapy in disorders of eating behavior has been insufficient. This is why the complex regulation of food intake is in the focus of research for decades. The involved multipart regulatory systems show a close interaction with each other. Because of this the exact mechanisms have not yet been elucidated in detail. Although it is ensured that the central serotonergic system exerts an influence on the regulation of food intake, the impact of the serotonin (5-HT)<sub>1A</sub> receptor is not completely understood.

The present work enlarges the knowledge of the participation of the serotonergic system, and in particular of the 5-HT<sub>1A</sub>-receptor in the regulation of food intake in the mouse while using various tests. In the experiments the food intake of two mouse-strains, NMRI and C57BL/6, and the transgenic mouse L35, with an overexpression of the postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub>-receptor, after a systemic injection of the 5-HT<sub>1A</sub>-receptor-agonist 8-OH-DPAT has been investigated. The tests were conducted under three different conditions. First, mice have been fed ad libitum while the test started in the light phase. Second, mice have been food deprived for 16h and again tested during the light phase. Last, mice have been fed ad libitum and the experiment started at the beginning of the dark phase. With the help of the 5-HT<sub>1A</sub>-receptorantagonist WAY100635 an 8-OH-DPAT-effect via the 5-HT<sub>7</sub>- and the alpha<sub>2</sub>-adrenergic-receptor should be ruled out.

After systemic injection of 8-OH-DPAT the amount of eaten food has been detected in different intervals (0-30min, 30min-60min, 60min-120min). In addition to this, water intake and motor activity in the home cage have been determined. For further characterization of the 8-OH-DPAT induced effects on food intake the microstructure of feeding was used.

As the most important result an effect of 8-OH-DPAT on food intake in mice has been shown. However, this effect was depending on the mouse strain, sex, feeding status, age, and time of testing. Specifying this, male ad libitum fed NMRI mice show a hyperphagia but C57BL/6 males do so only in the adult group and after a hypophagic response at the beginning of the trial. This implicates strain differences. Because of tests with the 5-HT<sub>1A</sub>-receptor-antagonist WAY100635 it is clear that the effects of 8-OH-DPAT are due to its impact at the 5-HT<sub>1A</sub>-receptor.

The assessment of the effects of wild type animals, and transgenic mice shows a distinct effect of the postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub>-receptor on food intake for all tested transgenic groups. First, the injection of NaCl leads to a different “basal”-food intake. This could be shown due

to reduced food intake 30min-60min after testing begun. Second, food intake was influenced by application of 8-OH-DPAT. The degree of influence has been varied depending on gender and age. For the first time, a hyperphagia in female mice has been shown. Conversely, in adult transgenic mice there was no effect of 8-OH-DPAT on food intake. Further tests have to clarify whether and to which extent the postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub>-receptor is subject of changes during maturation.

The results of the present work allow conclusions about the importance of the serotonergic system in general and of the 5-HT<sub>1A</sub>-receptor in particular in the regulation of food intake. The presented impact of the postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub>-receptor on food intake clearly shows the complexity of the regulation of food intake.

## **9. Publikationen**

### **9.1 Wissenschaftliche Beiträge**

Brosda, J.; Müller, N.; Bert, B.; Fink, H.

**Modulatory role of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors in 8-OH-DPAT-induced hyperphagia in mice.** Veröffentlicht in: ACS Chemical Neuroscience Article ASAP

DOI: 10.1021/cn5003094, online seit: 17.03.2015

### **9.2 Poster**

Brosda, J.; Müller, N.; Bert, B.; Fink, H. (2011):

The Effects Of 8-OH-DPAT On Food Intake In Non- And Food-Deprived Mice.

Polish Neuroscience Society - 10th International Congress

Lodz, Poland – 21.09.-24.09.2011.

Müller, N.; Brosda, J.; Bert, B.; Fink, H. (2012):

Modulatory role of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors in 8-OH-DPAT-induced hyperphagia in mice.

2012 meeting of the Serotonin Club

Montpellier – 10.07.-12.07.2012.

### **9.3 Vorträge**

Brosda, J.; Müller, N.; Bert, B.; Fink, H. (2011):

Role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in control of food intake in mice.

77th Annual Meeting Deutsche Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V.

Frankfurt a. M. – 30.03.-01.04.2011.

In: Abstracts; Naunyn-Schmiedeberg

Berlin: Springer, S. 28–29

Brosda, J.; Haberzettl, R.; Müller, N.; Bert, B.; Valdizan, E.; Fink, H. (2012):

Überexpression des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors: In vitro/in vivo Betrachtungen.

22. Vetpharm-Symposium

Wien – 13.09.-14.09.2012

Brosda, J.; Müller, N.; Bert, B.; Fink, H. (2012):

5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors mediate the hyperphagic effect of 8-OH-DPAT in mice.

78. Jahrestagung der DGPT

Dresden – 19.03.-22.03.2012.

In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology; 385(Suppl. 1), S. 16.

## 10. Literaturangaben

- Abbott, C. R., Rossi, M., Kim, M., AlAhmed, S. H., Taylor, G. M., Ghatei, M. A., . . . Bloom, S. R. (2000). Investigation of the melanocyte stimulating hormones on food intake. Lack Of evidence to support a role for the melanocortin-3-receptor. *Brain Res*, 869(1-2), 203-210.
- Aghajanian, G. K., & Lakoski, J. M. (1984). Hyperpolarization of serotonergic neurons by serotonin and LSD: studies in brain slices showing increased K<sup>+</sup> conductance. [Comparative Study In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Brain Res*, 305(1), 181-185.
- Aghajanian, G. K., Sprouse, J. S., Sheldon, P., & Rasmussen, K. (1990). Electrophysiology of the central serotonin system: receptor subtypes and transducer mechanisms. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Ann N Y Acad Sci*, 600, 93-103; discussion 103.
- Ago, Y., Koyama, Y., Baba, A., & Matsuda, T. (2003). Regulation by 5-HT<sub>1A</sub> receptors of the in vivo release of 5-HT and DA in mouse frontal cortex. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropharmacology*, 45(8), 1050-1056.
- Ahlenius, S., Hillegaart, V., & Wijkstrom, A. (1989). Evidence for selective inhibition of limbic forebrain dopamine synthesis by 8-OH-DPAT in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 339(5), 551-556.
- Ahlenius, S., Hillegaart, V., & Wijkstrom, A. (1990). Increased dopamine turnover in the ventral striatum by 8-OH-DPAT administration in the rat. *J Pharm Pharmacol*, 42(4), 285-288.
- Albert, P. R., Zhou, Q. Y., Van Tol, H. H., Bunzow, J. R., & Civelli, O. (1990). Cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the rat 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor gene. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. ]. *J Biol Chem*, 265(10), 5825-5832.
- Andrade, R., Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1986). A G protein couples serotonin and GABA<sub>B</sub> receptors to the same channels in hippocampus. [Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Science*, 234(4781), 1261-1265.
- Asarian, L., & Geary, N. (2013). Sex differences in the physiology of eating. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 305(11), R1215-1267. doi: 10.1152/ajpregu.00446.2012
- Assie, M. B., Bardin, L., Auclair, A. L., Carilla-Durand, E., Depoortere, R., Koek, W., . . . Newman-Tancredi, A. (2010). F15599, a highly selective post-synaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist: in-vivo profile in behavioural models of antidepressant and serotonergic activity. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(10), 1285-1298. doi: 10.1017/S1461145709991222

- Atchley, D. P., & Eckel, L. A. (2006). Treatment with 8-OH-DPAT attenuates the weight loss associated with activity-based anorexia in female rats. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pharmacol Biochem Behav*, *83*(4), 547-553. doi: 10.1016/j.pbb.2006.03.016
- Auerbach, S. B., Lundberg, J. F., & Hjorth, S. (1995). Differential inhibition of serotonin release by 5-HT and NA reuptake blockers after systemic administration. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuropharmacology*, *34*(1), 89-96.
- Aulakh, C. S., Hill, J. L., & Murphy, D. L. (1988a). A comparison of feeding and locomotion responses to serotonin agonists in three rat strains. [Comparative Study]. *Pharmacol Biochem Behav*, *31*(3), 567-571.
- Aulakh, C. S., Wozniak, K. M., Haas, M., Hill, J. L., Zohar, J., & Murphy, D. L. (1988b). Food intake, neuroendocrine and temperature effects of 8-OHDPAT in the rat. *Eur J Pharmacol*, *146*(2-3), 253-259.
- Avena, N. M., & Bocarsly, M. E. (2012). Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropharmacology*, *63*(1), 87-96. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.11.010
- Azmitia, E. C. (2001). Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. [Review]. *Brain Res Bull*, *56*(5), 413-424.
- Aznavour, N., & Zimmer, L. (2007). [18F]MPPF as a tool for the in vivo imaging of 5-HT1A receptors in animal and human brain. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Neuropharmacology*, *52*(3), 695-707. doi: 10.1016/j.neuropharm.2006.09.023
- Bailer, U. F., Frank, G. K., Henry, S. E., Price, J. C., Meltzer, C. C., Becker, C., . . . Kaye, W. H. (2007a). Serotonin transporter binding after recovery from eating disorders. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, *195*(3), 315-324. doi: 10.1007/s00213-007-0896-7
- Bailer, U. F., Frank, G. K., Henry, S. E., Price, J. C., Meltzer, C. C., Mathis, C. A., . . . Kaye, W. H. (2007b). Exaggerated 5-HT1A but normal 5-HT2A receptor activity in individuals ill with anorexia nervosa. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biol Psychiatry*, *61*(9), 1090-1099. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.07.018
- Balagura, S., & Coscina, D. V. (1968). Periodicity of Food Intake in Rat as Measured by an Operant Response. *Physiol Behav*, *3*(5), 641-&. doi: Doi 10.1016/0031-9384(68)90127-3
- Balleine, B. W., Killcross, A. S., & Dickinson, A. (2003). The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Neurosci*, *23*(2), 666-675.

- Bard, J. A., Zgombick, J., Adham, N., Vaysse, P., Branchek, T. A., & Weinshank, R. L. (1993). Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Biol Chem*, *268*(31), 23422-23426.
- Bendotti, C., & Samanin, R. (1986). 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) elicits eating in free-feeding rats by acting on central serotonin neurons. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur J Pharmacol*, *121*(1), 147-150.
- Bendotti, C., & Samanin, R. (1987). The role of putative 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the control of feeding in rats. *Life Sci*, *41*(5), 635-642.
- Bernardis, L. L., & Bellinger, L. L. (1996). The lateral hypothalamic area revisited: ingestive behavior. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. *Neurosci Biobehav Rev*, *20*(2), 189-287.
- Bert, B. (2013). *Transgene Mäuse mit Veränderungen des serotonergen Transmissionssystems - Neue Tiermodelle für die Psychopharmakologie -*. Habilitationsschrift.
- Bert, B., Dere, E., Wilhelmi, N., Kusserow, H., Theuring, F., Huston, J. P., & Fink, H. (2005). Transient overexpression of the 5-HT1A receptor impairs water-maze but not hole-board performance. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurobiol Learn Mem*, *84*(1), 57-68. doi: 10.1016/j.nlm.2005.03.005
- Bert, B., Fink, H., Hortnagl, H., Veh, R. W., Davies, B., Theuring, F., & Kusserow, H. (2006). Mice over-expressing the 5-HT(1A) receptor in cortex and dentate gyrus display exaggerated locomotor and hypothermic response to 8-OH-DPAT. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behav Brain Res*, *167*(2), 328-341. doi: 10.1016/j.bbr.2005.09.020
- Bert, B., Fink, H., Rothe, J., Walstab, J., & Bonisch, H. (2008). Learning and memory in 5-HT(1A)-receptor mutant mice. [Review]. *Behav Brain Res*, *195*(1), 78-85. doi: 10.1016/j.bbr.2008.02.028
- Bert, B., Voigt, J. P., Kusserow, H., Theuring, F., Rex, A., & Fink, H. (2009). Increasing the number of 5-HT(1A)-receptors in cortex and hippocampus does not induce mnemonic deficits in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, *92*(1), 76-81. doi: 10.1016/j.pbb.2008.10.014
- Biro, F. M., & Wien, M. (2010). Childhood obesity and adult morbidities. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Am J Clin Nutr*, *91*(5), 1499S-1505S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28701B
- Birzniece, V., Johansson, I. M., Wang, M. D., Seckl, J. R., Backstrom, T., & Olsson, T. (2001). Serotonin 5-HT(1A) receptor mRNA expression in dorsal hippocampus and raphe nuclei after gonadal hormone manipulation in female rats. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroendocrinology*, *74*(2), 135-142. doi: 54679
- Biton, V. (2007). Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Clin Neuropharmacol*, *30*(4), 230-240. doi: 10.1097/wnf.0b013e3180413d7d

- Blanchard, D. C., Shepherd, J. K., Rodgers, R. J., & Blanchard, R. J. (1992). Evidence for differential effects of 8-OH-DPAT on male and female rats in the Anxiety/Defense Test Battery. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Psychopharmacology (Berl)*, *106*(4), 531-539.
- Blanchard, R. J., Griebel, G., Guardiola-Lemaitre, B., Brush, M. M., Lee, J., & Blanchard, D. C. (1997). An ethopharmacological analysis of selective activation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors: the mouse 5-HT<sub>1A</sub> syndrome. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Pharmacol Biochem Behav*, *57*(4), 897-908.
- Blanchard, R. J., Shepherd, J. K., Armstrong, J., Tsuda, S. F., & Blanchard, D. C. (1993). An ethopharmacological analysis of the behavioral effects of 8-OH-DPAT. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Psychopharmacology (Berl)*, *112*(1), 55-63.
- Blevins, J. E., Eakin, T. J., Murphy, J. A., Schwartz, M. W., & Baskin, D. G. (2003). Oxytocin innervation of caudal brainstem nuclei activated by cholecystokinin. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Brain Res*, *993*(1-2), 30-41.
- Blier, P., Seletti, B., Gilbert, F., Young, S. N., & Benkelfat, C. (2002). Serotonin 1A receptor activation and hypothermia in humans: lack of evidence for a presynaptic mediation. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropsychopharmacology*, *27*(2), 301-308. doi: 10.1016/S0893-133X(02)00318-4
- Blundell, J. E. (1977). Is there a role for serotonin (5-hydroxytryptamine) in feeding? [Review]. *Int J Obes*, *1*(1), 15-42.
- Blundell, J. E. (1984a). Behaviour modification and exercise in the treatment of obesity. *Postgrad Med J*, *60* Suppl 3, 37-49.
- Blundell, J. E. (1984b). Serotonin and appetite. [Review]. *Neuropharmacology*, *23*(12B), 1537-1551.
- Blundell, J. E. (1991). Pharmacological approaches to appetite suppression. [Review]. *Trends Pharmacol Sci*, *12*(4), 147-157.
- Blundell, J. E., & Latham, C. J. (1980). Characterisation of adjustments to the structure of feeding behaviour following pharmacological treatment: effects of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pimozone and methergoline. *Pharmacol Biochem Behav*, *12*(5), 717-722.
- Blundell, J. E., & Latham, C. J. (1982). *Drug and appetite*. London: Academic Press.
- Bonaventure, P., Nepomuceno, D., Hein, L., Sutcliffe, J. G., Lovenberg, T., & Hedlund, P. B. (2004). Radioligand binding analysis of knockout mice reveals 5-hydroxytryptamine(7) receptor distribution and uncovers 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin interaction with alpha(2) adrenergic receptors. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuroscience*, *124*(4), 901-911. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.01.014



- Bortolato, M., Chen, K., & Shih, J. C. (2008). Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Adv Drug Deliv Rev*, *60*(13-14), 1527-1533. doi: 10.1016/j.addr.2008.06.002
- Brenot, F., Herve, P., Petitpretz, P., Parent, F., Duroux, P., & Simonneau, G. (1993). Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J*, *70*(6), 537-541.
- Broberger, C., De Lecea, L., Sutcliffe, J. G., & Hokfelt, T. (1998). Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Comp Neurol*, *402*(4), 460-474.
- Brookshire, B. R., & Jones, S. R. (2009). Direct and indirect 5-HT receptor agonists produce gender-specific effects on locomotor and vertical activities in C57 BL/6J mice. *Pharmacol Biochem Behav*, *94*(1), 194-203. doi: 10.1016/j.pbb.2009.08.008
- Brown, T. A., & Keel, P. K. (2012). Current and emerging directions in the treatment of eating disorders. *Subst Abuse*, *6*, 33-61. doi: 10.4137/SART.S7864
- Burton, M. J., Cooper, S. J., & Popplewell, D. A. (1981). The effect of fenfluramine on the microstructure of feeding and drinking in the rat. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Br J Pharmacol*, *72*(4), 621-633.
- Bzga, W.-P. d. B. f. g. A. (2013). Essstörungen, from <http://www.bzga-essstoerungen.de/index.php>
- Carey, R. J., Depalma, G., Damianopoulos, E., Muller, C. P., & Huston, J. P. (2004). The 5-HT<sub>1A</sub> receptor and behavioral stimulation in the rat: effects of 8-OHDPAT on spontaneous and cocaine-induced behavior. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, *177*(1-2), 46-54. doi: 10.1007/s00213-004-1917-4
- Casanovas, J. M., Lesourd, M., & Artigas, F. (1997). The effect of the selective 5-HT<sub>1A</sub> agonists alnespirone (S-20499) and 8-OH-DPAT on extracellular 5-hydroxytryptamine in different regions of rat brain. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Br J Pharmacol*, *122*(4), 733-741. doi: 10.1038/sj.bjp.0701420
- Chalmers, D. T., & Watson, S. J. (1991). Comparative anatomical distribution of 5-HT<sub>1A</sub> receptor mRNA and 5-HT<sub>1A</sub> binding in rat brain--a combined in situ hybridisation/in vitro receptor autoradiographic study. [Comparative Study, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Brain Res*, *561*(1), 51-60.
- Chaouloff, F., Berton, O., Aquerre, S., Hay, M., & Mormede, P. (1997). Effects of food deprivation on midbrain 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in Lewis and SHR rats. [Comparative Study]. *Neuropharmacology*, *36*(4-5), 483-488.
- Chaouloff, F., & Jeanrenaud, B. (1988). Hyperinsulinemia of the genetically obese (fa/fa) rat is decreased by a low dose of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur J Pharmacol*, *147*(1), 111-118.

- Chaouloff, F., Serrurier, B., Merino, D., Laude, D., & Elghozi, J. L. (1988). Feeding responses to a high dose of 8-OH-DPAT in young and adult rats: influence of food texture. *Eur J Pharmacol*, *151*(2), 267-273.
- Choi, I. S., Cho, J. H., & Jang, I. S. (2013). 5-Hydroxytryptamine 1A receptors inhibit glutamate release in rat medullary dorsal horn neurons. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroreport*, *24*(8), 399-403. doi: 10.1097/WNR.0b013e3283614cbf
- Chugani, D. C. (2011). alpha-methyl-L-tryptophan: mechanisms for tracer localization of epileptogenic brain regions. [Review]. *Biomark Med*, *5*(5), 567-575. doi: 10.2217/bmm.11.73
- Clissold, K. A., Choi, E., & Pratt, W. E. (2013). Serotonin 1A, 1B, and 7 receptors of the rat medial nucleus accumbens differentially regulate feeding, water intake, and locomotor activity. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pharmacol Biochem Behav*, *112*, 96-103. doi: 10.1016/j.pbb.2013.10.002
- Collin, M., Backberg, M., Onnestam, K., & Meister, B. (2002). 5-HT1A receptor immunoreactivity in hypothalamic neurons involved in body weight control. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroreport*, *13*(7), 945-951.
- Connolly, H. M., Crary, J. L., McGoon, M. D., Hensrud, D. D., Edwards, B. S., Edwards, W. D., & Schaff, H. V. (1997). Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. [Case Reports]. *N Engl J Med*, *337*(9), 581-588. doi: 10.1056/NEJM199708283370901
- Coscina, D. V., Currie, P. J., Bishop, C., Parker, G. C., Rollins, B. L., & King, B. M. (2000). Posterodorsal amygdala lesions reduce feeding stimulated by 8-OH-DPAT. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain Res*, *883*(2), 243-249.
- Critchley, D. J., Middlefell, V. C., Liddle, C. W., Foden, N. D., & Dourish, C. T. (1994). Effects of the selective 5-HT1A receptor antagonist WAY100135 and its enantiomers on 8-OH-DPAT-induced hyperglycaemia in conscious rats. *Eur J Pharmacol*, *254*(1-2), 133-139.
- Currie, P. J., Braver, M., Mirza, A., & Sricharoon, K. (2004). Sex differences in the reversal of fluoxetine-induced anorexia following raphe injections of 8-OH-DPAT. [Comparative Study]. *Psychopharmacology (Berl)*, *172*(4), 359-364. doi: 10.1007/s00213-003-1681-x
- Currie, P. J., & Coscina, D. V. (1993). Diurnal variations in the feeding response to 8-OH-DPAT injected into the dorsal or median raphe. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroreport*, *4*(9), 1105-1107.
- Currie, P. J., John, C. S., Nicholson, M. L., Chapman, C. D., & Loera, K. E. (2010). Hypothalamic paraventricular 5-hydroxytryptamine inhibits the effects of ghrelin on eating and energy substrate utilization. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural]. *Pharmacol Biochem Behav*, *97*(1), 152-155. doi: 10.1016/j.pbb.2010.05.027
- Currie, P. J., Saxena, N., & Tu, A. Y. (1999). 5-HT(2A/2C) receptor antagonists in the paraventricular nucleus attenuate the action of DOI on NPY-stimulated eating. *Neuroreport*, *10*(14), 3033-3036.

- Cutrerá, R. A., Saboureaú, M., & Pevet, P. (1996). Phase-shifting effect of 8-OH-DPAT, a 5-HT1A/5-HT7 receptor agonist, on locomotor activity in golden hamster in constant darkness. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurosci Lett*, *210*(1), 1-4.
- Dahlstrom, A., & Fuxe, K. (1964). Localization of monoamines in the lower brain stem. [In Vitro]. *Experientia*, *20*(7), 398-399.
- Dalton, G. L., Lee, M. D., Kennett, G. A., Dourish, C. T., & Clifton, P. G. (2006). Serotonin 1B and 2C receptor interactions in the modulation of feeding behaviour in the mouse. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, *185*(1), 45-57. doi: 10.1007/s00213-005-0212-3
- Dastur, D. K., Thakkar, B. K., & Desai, P. R. (1985). Experimental neurotoxicity of the anorectic fenfluramine. I. A fine structural model for cerebral lysosomal storage and neuroglial reaction. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Acta Neuropathol*, *67*(1-2), 142-154.
- David, D. J., Renard, C. E., Jolliet, P., Hascoet, M., & Bourin, M. (2003). Antidepressant-like effects in various mice strains in the forced swimming test. [Comparative Study]. *Psychopharmacology (Berl)*, *166*(4), 373-382. doi: 10.1007/s00213-002-1335-4
- Davis, B. A., Kennedy, S. H., D'Souza, J., Durden, D. A., Goldbloom, D. S., & Boulton, A. A. (1994). Correlations of plasma and urinary phenylacetic acid and phenylethylamine concentrations with eating behavior and mood rating scores in brofaromine-treated women with bulimia nervosa. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Psychiatry Neurosci*, *19*(4), 282-288.
- Dawson, L. A., & Routledge, C. (1995). Differential effects of potassium channel blockers on extracellular concentrations of dopamine and 5-HT in the striatum of conscious rats. [Comparative Study]. *Br J Pharmacol*, *116*(8), 3260-3264.
- Descarries, L., Watkins, K. C., Garcia, S., & Beaudet, A. (1982). The serotonin neurons in nucleus raphe dorsalis of adult rat: a light and electron microscope radioautographic study. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Comp Neurol*, *207*(3), 239-254. doi: 10.1002/cne.902070305
- Dickerson, L. M., & Carek, P. J. (2009). Pharmacotherapy for the obese patient. [Review]. *Prim Care*, *36*(2), 407-415. doi: 10.1016/j.pop.2009.01.004
- Diehl, A. M. (2010). Hepatic complications of obesity. [Review]. *Gastroenterol Clin North Am*, *39*(1), 57-68. doi: 10.1016/j.gtc.2009.12.001
- Dill, M. J., Shaw, J., Cramer, J., & Sindelar, D. K. (2013). 5-HT1A receptor antagonists reduce food intake and body weight by reducing total meals with no conditioned taste aversion. *Pharmacol Biochem Behav*, *112*, 1-8. doi: 10.1016/j.pbb.2013.09.003
- Donohoe, C. L., Pidgeon, G. P., Lysaght, J., & Reynolds, J. V. (2010). Obesity and gastrointestinal cancer. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Br J Surg*, *97*(5), 628-642. doi: 10.1002/bjs.7079

- Dourish, C. T., Clark, M. L., Fletcher, A., & Iversen, S. D. (1989). Evidence that blockade of post-synaptic 5-HT1 receptors elicits feeding in satiated rats. *Psychopharmacology (Berl)*, *97*(1), 54-58.
- Dourish, C. T., Clark, M. L., & Iversen, S. D. (1988). 8-OH-DPAT elicits feeding and not chewing: evidence from liquid diet studies and a diet choice test. *Psychopharmacology (Berl)*, *95*(2), 185-188.
- Dourish, C. T., Cooper, S. J., Gilbert, F., Coughlan, J., & Iversen, S. D. (1988). The 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT increases consumption of palatable wet mash and liquid diets in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, *94*(1), 58-63.
- Dourish, C. T., & Hutson, P. H. (1989). The role of 5-HT1B receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the control of feeding. [Letter]. *Neurobiol Aging*, *10*(2), 209.
- Dourish, C. T., Hutson, P. H., & Curzon, G. (1985a). Low doses of the putative serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) elicit feeding in the rat. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, *86*(1-2), 197-204.
- Dourish, C. T., Hutson, P. H., & Curzon, G. (1985b). Characteristics of feeding induced by the serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT). *Brain Res Bull*, *15*(4), 377-384.
- Dourish, C. T., Hutson, P. H., Kennett, G. A., & Curzon, G. (1986). 8-OH-DPAT-induced hyperphagia: its neural basis and possible therapeutic relevance. *Appetite*, *7 Suppl*, 127-140.
- Doyle, S. L., Donohoe, C. L., Lysaght, J., & Reynolds, J. V. (2012). Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Proc Nutr Soc*, *71*(1), 181-189. doi: 10.1017/S002966511100320X
- Dulawa, S. C., & Geyer, M. A. (2000). Effects of strain and serotonergic agents on prepulse inhibition and habituation in mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuropharmacology*, *39*(11), 2170-2179.
- Ebenezer, I. S. (1992a). Effects of the 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT on food intake in food-deprived rats. *Neuroreport*, *3*(11), 1019-1022.
- Ebenezer, I. S. (1992b). Effects of the 5HT1A agonist, 8-OH-DPAT, on operant food intake in non-deprived rats. *Neuroreport*, *3*(1), 62-64.
- Ebenezer, I. S., Arkle, M. J., & Tite, R. M. (2007a). 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin inhibits food intake in fasted rats by an action at 5-HT1A receptors. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, *29*(4), 269-272. doi: 10.1358/mf.2007.29.4.1075362
- Ebenezer, I. S., Parrott, R. F., & Vellucci, S. V. (1999). Effects of the 5-HT1A receptor agonist 8-OH-DPAT on operant food intake in food-deprived pigs. *Physiol Behav*, *67*(2), 213-217.

- Ebenezer, I. S., & Surujbally, A. (2007b). The effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin (8-OH-DPAT) on food intake in non-deprived C57BL6 mice. [Comparative Study]. *Eur J Pharmacol*, *559*(2-3), 184-188. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.01.010
- Ebenezer, I. S., & Tite, R. (1994). Sex difference in the feeding responses of non-deprived rats to the 5-HT1A agonists 8-OH-DPAT and gepirone. [Comparative Study]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, *16*(2), 91-96.
- Ebenezer, I. S., Vellucci, S. V., & Parrott, R. F. (2001). The differential effects of intravenously administered 8-OH-DPAT on operant food intake in satiated and food-deprived pigs are mediated by central 5-HT(1A) receptors. *Physiol Behav*, *73*(1-2), 223-227.
- Edwards, G. L., & Power, J. D. (1993). Attenuation of 8-OH-DPAT induced feeding after lesions of the area postrema/immediately adjacent nucleus of the solitary tract. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Brain Res*, *628*(1-2), 321-326.
- Elias, C. F., Lee, C., Kelly, J., Aschkenasi, C., Ahima, R. S., Couceyro, P. R., . . . Elmquist, J. K. (1998). Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuron*, *21*(6), 1375-1385.
- Elias, C. F., Saper, C. B., Maratos-Flier, E., Tritos, N. A., Lee, C., Kelly, J., . . . Elmquist, J. K. (1998b). Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Comp Neurol*, *402*(4), 442-459.
- Elmquist, J. K., Elias, C. F., & Saper, C. B. (1999). From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. [Review]. *Neuron*, *22*(2), 221-232.
- Fan, W., Boston, B. A., Kesterson, R. A., Hruby, V. J., & Cone, R. D. (1997). Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Nature*, *385*(6612), 165-168. doi: 10.1038/385165a0
- Faris, P. L., Kim, S. W., Meller, W. H., Goodale, R. L., Hofbauer, R. D., Oakman, S. A., . . . Hartman, B. K. (1998). Effect of ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist, on the dynamic association between bulimic behaviors and pain thresholds. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Pain*, *77*(3), 297-303.
- Fernstrom, J. D., & Wurtman, R. J. (1971). Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science*, *174*(4013), 1023-1025.
- Fernstrom, J. D., & Wurtman, R. J. (1972). Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science*, *178*(4059), 414-416.
- Fetissov, S. O., Meguid, M. M., Chen, C., & Miyata, G. (2000). Synchronized release of dopamine and serotonin in the medial and lateral hypothalamus of rats. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuroscience*, *101*(3), 657-663.

- Fidalgo, S., Ivanov, D. K., & Wood, S. H. (2012). Serotonin: from top to bottom. *Biogerontology*. doi: 10.1007/s10522-012-9406-3
- Fidler, M. C., Sanchez, M., Raether, B., Weissman, N. J., Smith, S. R., Shanahan, W. R., & Anderson, C. M. (2011). A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(10), 3067-3077. doi: 10.1210/jc.2011-1256
- Fink, K. B., & Gothert, M. (2007). 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Pharmacol Rev*, 59(4), 360-417. doi: 10.1124/pr.107.07103
- Fitzgerald, L. W., Burn, T. C., Brown, B. S., Patterson, J. P., Corjay, M. H., Valentine, P. A., . . . Robertson, D. W. (2000). Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol*, 57(1), 75-81.
- Fletcher, A., Bill, D. J., Cliffe, I. A., Forster, E. A., Jones, D., & Reilly, Y. (1994). A Pharmacological Profile of Way-100635, a Potent and Selective S-Ht1a Receptor Antagonist. *Br J Pharmacol*, 112, U48-U48.
- Fletcher, A., Forster, E. A., Bill, D. J., Brown, G., Cliffe, I. A., Hartley, J. E., . . . Dourish, C. T. (1996). Electrophysiological, biochemical, neurohormonal and behavioural studies with WAY-100635, a potent, selective and silent 5-HT1A receptor antagonist. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behav Brain Res*, 73(1-2), 337-353.
- Fletcher, P. J. (1987). 8-OH-DPAT elicits gnawing, and eating of solid but not liquid foods. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, 92(2), 192-195.
- Fletcher, P. J., & Coscina, D. V. (1993). Injecting 5-HT into the PVN does not prevent feeding induced by injecting 8-OH-DPAT into the raphe. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pharmacol Biochem Behav*, 46(2), 487-491.
- Fletcher, P. J., & Davies, M. (1990). A pharmacological analysis of the eating response induced by 8-OH-DPAT injected into the dorsal raphe nucleus reveals the involvement of a dopaminergic mechanism. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, 100(2), 188-194.
- Fuller, R. W., & Snoddy, H. D. (1987). Influence of route of administration on potency of the selective 5HT-1A agonist, 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin, in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 58(3), 409-412.
- Garattini, S., Mennini, T., Bendotti, C., Invernizzi, R., & Samanin, R. (1986). Neurochemical mechanism of action of drugs which modify feeding via the serotonergic system. [Review]. *Appetite*, 7 Suppl, 15-38.
- Garfield, A. S., & Heisler, L. K. (2009). Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *J Physiol*, 587(Pt 1), 49-60. doi: 10.1113/jphysiol.2008.164152

- Garfield, A. S., Lam, D. D., Marston, O. J., Przydzial, M. J., & Heisler, L. K. (2009). Role of central melanocortin pathways in energy homeostasis. [Review]. *Trends Endocrinol Metab*, 20(5), 203-215. doi: 10.1016/j.tem.2009.02.002
- Gilbert, F., Brazell, C., Tricklebank, M. D., & Stahl, S. M. (1988). Activation of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor subtype increases rat plasma ACTH concentration. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur J Pharmacol*, 147(3), 431-439.
- Gilbert, F., Dourish, C. T., Brazell, C., McClue, S., & Stahl, S. M. (1988). Relationship of increased food intake and plasma ACTH levels to 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation in rats. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychoneuroendocrinology*, 13(6), 471-478.
- Goodwin, G. M., De Souza, R. J., Green, A. R., & Heal, D. J. (1987). The pharmacology of the behavioural and hypothermic responses of rats to 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, 91(4), 506-511.
- Group, F. B. N. C. S. (1992). Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Arch Gen Psychiatry*, 49(2), 139-147.
- Guerdjikova, A. I., Blom, T. J., Martens, B. E., Keck, P. E., Jr., & McElroy, S. L. (2013). Zonisamide in the treatment of bulimia nervosa: An open-label, pilot, prospective study. *Int J Eat Disord*. doi: 10.1002/eat.22159
- Gundlach, C., Martin, K. F., Heal, D. J., & Auerbach, S. B. (1997). In vivo criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramine is a reuptake inhibitor. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Pharmacol Exp Ther*, 283(2), 581-591.
- Gunther, L., Rothe, J., Rex, A., Voigt, J. P., Millan, M. J., Fink, H., & Bert, B. (2011). 5-HT<sub>1A</sub>-receptor over-expressing mice: genotype and sex dependent responses to antidepressants in the forced swim-test. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropharmacology*, 61(3), 433-441. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.03.004
- Haberzettl, R., Bert, B., Fink, H., & Fox, M. A. (2013). Animal models of the serotonin syndrome: A systematic review. *Behav Brain Res*, 256C, 328-345. doi: 10.1016/j.bbr.2013.08.045
- Hahn, T. M., Breininger, J. F., Baskin, D. G., & Schwartz, M. W. (1998). Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Nat Neurosci*, 1(4), 271-272. doi: 10.1038/1082
- Haider, S., Khaliq, S., Tabassum, S., & Haleem, D. J. (2012). Role of somatodendritic and postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors on learning and memory functions in rats. *Neurochem Res*, 37(10), 2161-2166. doi: 10.1007/s11064-012-0839-5

- Hajos-Korcsok, E., McQuade, R., & Sharp, T. (1999b). Influence of 5-HT<sub>1A</sub> receptors on central noradrenergic activity: microdialysis studies using (+/-)-MDL 73005EF and its enantiomers. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropharmacology*, *38*(2), 299-306.
- Hajos-Korcsok, E., & Sharp, T. (1999a). Effect of 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands on Fos-like immunoreactivity in rat brain: evidence for activation of noradrenergic transmission. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Synapse*, *34*(2), 145-153. doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199911)34:2<145::AID-SYN7>3.0.CO;2-D
- Hajos, M., Hajos-Korcsok, E., & Sharp, T. (1999). Role of the medial prefrontal cortex in 5-HT<sub>1A</sub> receptor-induced inhibition of 5-HT neuronal activity in the rat. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Br J Pharmacol*, *126*(8), 1741-1750. doi: 10.1038/sj.bjp.0702510
- Haleem, D. J. (1992). Sex differences in neurochemical and behavioural effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin. [Review]. *Life Sci*, *50*(24), PL221-226.
- Haleem, D. J., Kennett, G. A., & Curzon, G. (1990). Hippocampal 5-Hydroxytryptamine Synthesis Is Greater in Female Rats Than in Males and More Decreased by the 5-Ht<sub>1a</sub> Agonist 8-Oh-Dpat. *Journal of Neural Transmission-General Section*, *79*(1-2), 93-101. doi: Doi 10.1007/Bf01251004
- Haleem, D. J., Kennett, G. A., Whitton, P. S., & Curzon, G. (1989). 8-OH-DPAT increases corticosterone but not other 5-HT<sub>1A</sub> receptor-dependent responses more in females. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur J Pharmacol*, *164*(3), 435-443.
- Halford, J. C., & Blundell, J. E. (2000). Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. [Review]. *Ann Med*, *32*(3), 222-232.
- Halford, J. C., Boyland, E. J., Cooper, S. J., Dovey, T. M., Huda, M. S., Dourish, C. T., . . . Wilding, J. P. (2010). The effects of sibutramine on the microstructure of eating behaviour and energy expenditure in obese women. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Psychopharmacol*, *24*(1), 99-109. doi: 10.1177/0269881108095195
- Halford, J. C., & Harrold, J. A. (2012). 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists and the control of appetite. [Review]. *Handb Exp Pharmacol*(209), 349-356. doi: 10.1007/978-3-642-24716-3\_16
- Halford, J. C., Wanninayake, S. C., & Blundell, J. E. (1998). Behavioral satiety sequence (BSS) for the diagnosis of drug action on food intake. [Review]. *Pharmacol Biochem Behav*, *61*(2), 159-168.
- Hall, M. D., el Mestikawy, S., Emerit, M. B., Pichat, L., Hamon, M., & Gozlan, H. (1985). [<sup>3</sup>H]8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin binding to pre- and postsynaptic 5-hydroxytryptamine sites in various regions of the rat brain. [In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neurochem*, *44*(6), 1685-1696.
- Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. (2010). Childhood obesity. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Lancet*, *375*(9727), 1737-1748. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60171-7



- Hannon, J., & Hoyer, D. (2008). Molecular biology of 5-HT receptors. [Review]. *Behav Brain Res*, 195(1), 198-213. doi: 10.1016/j.bbr.2008.03.020
- Harrold, J. A., Dovey, T. M., Blundell, J. E., & Halford, J. C. (2012). CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology*, 63(1), 3-17. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.01.007
- Harrold, J. A., & Halford, J. C. (2006). The hypothalamus and obesity. [Review]. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 1(3), 305-314.
- Hartley, J. E., & Fletcher, A. (1994). The effects of WAY-100135 and 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin on feeding in the rat. *Eur J Pharmacol*, 252(3), 329-332.
- Hartley, J. E., & Montgomery, A. M. (2008). 8-OH-DPAT inhibits both prandial and waterspray-induced grooming. *J Psychopharmacol*, 22(7), 746-752. doi: 10.1177/0269881107082903
- Hartman, B. K., Faris, P. L., Kim, S. W., Raymond, N. C., Goodale, R. L., Meller, W. H., & Eckert, E. D. (1997). Treatment of bulimia nervosa with ondansetron. [Letter Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Arch Gen Psychiatry*, 54(10), 969-970.
- Heal, D. J., Gosden, J., & Smith, S. L. (2013). A review of late-stage CNS drug candidates for the treatment of obesity. [Review]. *Int J Obes (Lond)*, 37(1), 107-117. doi: 10.1038/ijo.2012.26
- Hedlund, P. B., Kelly, L., Mazur, C., Lovenberg, T., Sutcliffe, J. G., & Bonaventure, P. (2004). 8-OH-DPAT acts on both 5-HT1A and 5-HT7 receptors to induce hypothermia in rodents. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Eur J Pharmacol*, 487(1-3), 125-132. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.01.031
- Heidemann, C., Du, Y., & Scheidt-Nave, C. (2011). Diabetes mellitus in Deutschland. *GBE kompakt* 2(3) Retrieved from [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=13971&suchstring=&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TXT&methode=&vt=&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=1&p\\_lfd\\_nr=10&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=76564298&hlp\\_nr=2&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=13971&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=10&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=76564298&hlp_nr=2&p_janein=J)
- Heisler, L. K., Chu, H. M., Brennan, T. J., Danao, J. A., Bajwa, P., Parsons, L. H., & Tecott, L. H. (1998). Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT1A receptor mutant mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(25), 15049-15054.
- Heisler, L. K., Jobst, E. E., Sutton, G. M., Zhou, L., Borok, E., Thornton-Jones, Z., . . . Cowley, M. A. (2006). Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuron*, 51(2), 239-249. doi: 10.1016/j.neuron.2006.06.004
- Hewitt, K. N., Lee, M. D., Dourish, C. T., & Clifton, P. G. (2002). Serotonin 2C receptor agonists and the behavioural satiety sequence in mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pharmacol Biochem Behav*, 71(4), 691-700.

- Hillegaart, V., Hjorth, S., & Ahlenius, S. (1990). Effects of 5-HT and 8-OH-DPAT on forebrain monoamine synthesis after local application into the median and dorsal raphe nuclei of the rat. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neural Transm Gen Sect*, *81*(2), 131-145.
- Hillegaart, V., Wadenberg, M. L., & Ahlenius, S. (1989). Effects of 8-OH-DPAT on motor activity in the rat. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pharmacol Biochem Behav*, *32*(3), 797-800.
- Hjorth, S. (1985). Hypothermia in the rat induced by the potent serotonergic agent 8-OH-DPAT. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neural Transm*, *61*(1-2), 131-135.
- Hjorth, S., & Auerbach, S. B. (1996). 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors and the mode of action of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behav Brain Res*, *73*(1-2), 281-283.
- Hjorth, S., Carlsson, A., Lindberg, P., Sanchez, D., Wikstrom, H., Arvidsson, L. E., . . . Nilsson, J. L. G. (1982). 8-Hydroxy-2-(Di-Normal-Propylamino)Tetralin, 8-Oh-Dpat, a Potent and Selective Simplified Ergot Congener with Central 5-Ht-Receptor Stimulating Activity. *J Neural Transm*, *55*(3), 169-188. doi: Doi 10.1007/Bf01276574
- Hjorth, S., & Magnusson, T. (1988). The 5-HT 1A receptor agonist, 8-OH-DPAT, preferentially activates cell body 5-HT autoreceptors in rat brain in vivo. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, *338*(5), 463-471.
- Hjorth, S., & Sharp, T. (1991). Effect of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-OH-DPAT on the release of 5-HT in dorsal and median raphe-innervated rat brain regions as measured by in vivo microdialysis. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Life Sci*, *48*(18), 1779-1786.
- Hjorth, S., Suchowski, C. S., & Galloway, M. P. (1995). Evidence for 5-HT autoreceptor-mediated, nerve impulse-independent, control of 5-HT synthesis in the rat brain. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Synapse*, *19*(3), 170-176. doi: 10.1002/syn.890190304
- Hoek, H. W. (2006). Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. [Review]. *Curr Opin Psychiatry*, *19*(4), 389-394. doi: 10.1097/01.yco.0000228759.95237.78
- Horiguchi, M., & Meltzer, H. Y. (2013). Blonanserin reverses the phencyclidine (PCP)-induced impairment in novel object recognition (NOR) in rats: role of indirect 5-HT(1A) partial agonism. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behav Brain Res*, *247*, 158-164. doi: 10.1016/j.bbr.2013.03.027
- Horikawa, K., & Shibata, S. (2004). Phase-resetting response to (+)8-OH-DPAT, a serotonin 1A/7 receptor agonist, in the mouse in vivo. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurosci Lett*, *368*(2), 130-134. doi: 10.1016/j.neulet.2004.06.072
- Horikawa, K., Yokota, S., Fuji, K., Akiyama, M., Moriya, T., Okamura, H., & Shibata, S. (2000). Nonphotic entrainment by 5-HT<sub>1A/7</sub> receptor agonists accompanied by reduced Per1 and Per2 mRNA levels in the suprachiasmatic nuclei. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neurosci*, *20*(15), 5867-5873.

- Horne, R. L., Ferguson, J. M., Pope, H. G., Jr., Hudson, J. I., Lineberry, C. G., Ascher, J., & Cato, A. (1988). Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial]. *J Clin Psychiatry*, *49*(7), 262-266.
- Hoyer, D., Hannon, J. P., & Martin, G. R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. [Review]. *Pharmacol Biochem Behav*, *71*(4), 533-554.
- Hubacek, J. A. (2009). Eat less and exercise more - is it really enough to knock down the obesity pandemic? [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Physiol Res*, *58 Suppl 1*, S1-6.
- Hutson, P. H., Dourish, C. T., & Curzon, G. (1986). Neurochemical and behavioural evidence for mediation of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body autoreceptors. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur J Pharmacol*, *129*(3), 347-352.
- Hutson, P. H., Dourish, C. T., & Curzon, G. (1988). Evidence that the hyperphagic response to 8-OH-DPAT is mediated by 5-HT<sub>1A</sub> receptors. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur J Pharmacol*, *150*(3), 361-366.
- Information, D. I. f. M. D. u. (2011). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision Version 2011. from Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamt12011/index.htm#V>
- Jacobsen, J. P., Nielsen, E. O., Hummel, R., Redrobe, J. P., Mirza, N., & Weikop, P. (2008). Insensitivity of NMRI mice to selective serotonin reuptake inhibitors in the tail suspension test can be reversed by co-treatment with 5-hydroxytryptophan. [Comparative Study]. *Psychopharmacology (Berl)*, *199*(2), 137-150. doi: 10.1007/s00213-008-1142-7
- Jain, S. S., Ramanand, S. J., Ramanand, J. B., Akat, P. B., Patwardhan, M. H., & Joshi, S. R. (2011). Evaluation of efficacy and safety of orlistat in obese patients. *Indian J Endocrinol Metab*, *15*(2), 99-104. doi: 10.4103/2230-8210.81938
- Jaite, C., Hoffmann, F., Glaeske, G., & Bachmann, C. J. (2013). Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents. *Eat Weight Disord*, *18*(2), 157-165. doi: 10.1007/s40519-013-0020-4
- James, W. P., Caterson, I. D., Coutinho, W., Finer, N., Van Gaal, L. F., Maggioni, A. P., . . . Renz, C. L. (2010). Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *N Engl J Med*, *363*(10), 905-917. doi: 10.1056/NEJMoa1003114
- Jhanwar-Uniyal, M., Moorjani, B., & Kahn, A. H. (1994). Indications of pre- and post-synaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor interactions in feeding behavior and neuroendocrine regulation. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Brain Res*, *646*(2), 247-257.
- Kalarchian, M. A., & Marcus, M. D. (2012). Psychiatric comorbidity of childhood obesity. *Int Rev Psychiatry*, *24*(3), 241-246. doi: 10.3109/09540261.2012.678818

- Kalkman, H. O. (1995). RU 24969-induced locomotion in rats is mediated by 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 352(5), 583-584.
- Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2005). Contrasting grooming phenotypes in three mouse strains markedly different in anxiety and activity (129S1, BALB/c and NMRI). [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behav Brain Res*, 160(1), 1-10. doi: 10.1016/j.bbr.2004.11.010
- Katsurabayashi, S., Kubota, H., Tokutomi, N., & Akaike, N. (2003). A distinct distribution of functional presynaptic 5-HT receptor subtypes on GABAergic nerve terminals projecting to single hippocampal CA1 pyramidal neurons. [In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropharmacology*, 44(8), 1022-1030.
- Keel, P. K., Brown, T. A., Holland, L. A., & Bodell, L. P. (2012). Empirical classification of eating disorders. [Review]. *Annu Rev Clin Psychol*, 8, 381-404. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032511-143111
- Kelley, A. E., Baldo, B. A., & Pratt, W. E. (2005). A proposed hypothalamic-thalamic-striatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Comp Neurol*, 493(1), 72-85. doi: 10.1002/cne.20769
- Kennaway, D. J., Rowe, S. A., & Ferguson, S. A. (1996). Serotonin agonists mimic the phase shifting effects of light on the melatonin rhythm in rats. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain Res*, 737(1-2), 301-307.
- Kennett, G. A., Dourish, C. T., & Curzon, G. (1987). 5-HT<sub>1B</sub> agonists induce anorexia at a postsynaptic site. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur J Pharmacol*, 141(3), 429-435.
- Kia, H. K., Brisorgueil, M. J., Daval, G., Langlois, X., Hamon, M., & Verge, D. (1996b). Serotonin<sub>1A</sub> receptors are expressed by a subpopulation of cholinergic neurons in the rat medial septum and diagonal band of Broca--a double immunocytochemical study. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroscience*, 74(1), 143-154.
- Kia, H. K., Brisorgueil, M. J., Hamon, M., Calas, A., & Verge, D. (1996a). Ultrastructural localization of 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptors in the rat brain. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neurosci Res*, 46(6), 697-708. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19961215)46:6<697::AID-JNR7>3.0.CO;2-A
- Kia, H. K., Miquel, M. C., Brisorgueil, M. J., Daval, G., Riad, M., El Mestikawy, S., . . . Verge, D. (1996c). Immunocytochemical localization of serotonin<sub>1A</sub> receptors in the rat central nervous system. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Comp Neurol*, 365(2), 289-305. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19960205)365:2<289::AID-CNE7>3.0.CO;2-1
- Kim, E. M., Quinn, J. G., Levine, A. S., & O'Hare, E. (2004). A bi-directional mu-opioid-opioid connection between the nucleus of the accumbens shell and the central nucleus of the amygdala in the rat. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain Res*, 1029(1), 135-139. doi: 10.1016/j.brainres.2004.10.001

- Kissileff, H. R., & Guss, J. L. (2001). Microstructure of eating behavior in humans. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Review]. *Appetite*, *36*(1), 70-78. doi: 10.1006/appe.2000.0369
- Kitchener, S. J., & Dourish, C. T. (1994). An examination of the behavioural specificity of hypophagia induced by 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor agonists using the post-prandial satiety sequence in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, *113*(3-4), 369-377.
- Kline, A. E., Yu, J., Massucci, J. L., Zafonte, R. D., & Dixon, C. E. (2002). Protective effects of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin against traumatic brain injury-induced cognitive deficits and neuropathology in adult male rats. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neurosci Lett*, *333*(3), 179-182.
- Kostowski, W., Dyr, W., Krzascik, P., Jarbe, T., & Archer, T. (1992). 5-Hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor agonists in animal models of depression and anxiety. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pharmacol Toxicol*, *71*(1), 24-30.
- Kusserow, H., Davies, B., Hortnagl, H., Voigt, I., Stroh, T., Bert, B., . . . Theuring, F. (2004). Reduced anxiety-related behaviour in transgenic mice overexpressing serotonin 1A receptors. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain Res Mol Brain Res*, *129*(1-2), 104-116. doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.06.028
- Lam, D. D., Garfield, A. S., Marston, O. J., Shaw, J., & Heisler, L. K. (2010). Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. [Review]. *Pharmacol Biochem Behav*, *97*(1), 84-91. doi: 10.1016/j.pbb.2010.09.003
- Lam, D. D., Przydzial, M. J., Ridley, S. H., Yeo, G. S., Rochford, J. J., O'Rahilly, S., & Heisler, L. K. (2008). Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Endocrinology*, *149*(3), 1323-1328. doi: 10.1210/en.2007-1321
- Lampert, T., Mensink, G. B., & Ziese, T. (2005). [Sport and health among adults in Germany]. [Comparative Study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *48*(12), 1357-1364. doi: 10.1007/s00103-005-1169-4
- Lees, K. R. (2013). The Impact of Food Deprivation on Body Weight and Anxiety-Related Behaviour in the Rat (pp. 1-48). Nottingham.
- Leibowitz, S. F., & Alexander, J. T. (1998). Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Biol Psychiatry*, *44*(9), 851-864.
- Leibowitz, S. F., Weiss, G. F., & Suh, J. S. (1990). Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin's inhibitory effect on feeding behavior. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Pharmacol Biochem Behav*, *37*(4), 735-742.
- Li, D. L., Simmons, R. M., & Iyengar, S. (1998). 5HT<sub>1A</sub> receptor antagonists enhance the functional activity of fluoxetine in a mouse model of feeding. *Brain Res*, *781*(1-2), 119-126.

- Liu, X., Peprah, D., & Gershenfeld, H. K. (2003). Tail-suspension induced hyperthermia: a new measure of stress reactivity. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Psychiatr Res*, *37*(3), 249-259.
- Llado-Pelfort, L., Assie, M. B., Newman-Tancredi, A., Artigas, F., & Celada, P. (2010). Preferential in vivo action of F15599, a novel 5-HT(1A) receptor agonist, at postsynaptic 5-HT(1A) receptors. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Br J Pharmacol*, *160*(8), 1929-1940. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00738.x
- Lopez-Alonso, V. E., Mancilla-Diaz, J. M., Rito-Domingo, M., Gonzalez-Hernandez, B., & Escartin-Perez, R. E. (2007). The effects of 5-HT1A and 5-HT2C receptor agonists on behavioral satiety sequence in rats. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurosci Lett*, *416*(3), 285-288. doi: 10.1016/j.neulet.2007.02.026
- Lu, J. Q., & Nagayama, H. (1997). Circadian rhythm in the hypothermic response to serotonin1A receptor agonist 8-OH-DPAT in rats. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Chronobiol Int*, *14*(3), 267-273.
- Luscher, C., Jan, L. Y., Stoffel, M., Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1997). G protein-coupled inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels (GIRKs) mediate postsynaptic but not presynaptic transmitter actions in hippocampal neurons. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuron*, *19*(3), 687-695.
- Man, M. S., Young, A. H., & McAllister-Williams, R. H. (2002). Corticosterone modulation of somatodendritic 5-HT1A receptor function in mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Psychopharmacol*, *16*(3), 245-252.
- Mannoury la Cour, C., El Mestikawy, S., Hanoun, N., Hamon, M., & Lanfumey, L. (2006). Regional differences in the coupling of 5-hydroxytryptamine-1A receptors to G proteins in the rat brain. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Mol Pharmacol*, *70*(3), 1013-1021. doi: 10.1124/mol.106.022756
- Marazziti, D., Marracci, S., Palego, L., Rotondo, A., Mazzanti, C., Nardi, I., . . . Cassano, G. B. (1994). Localization and gene expression of serotonin 1A (5HT1A) receptors in human brain postmortem. *Brain Res*, *658*(1-2), 55-59.
- Martin, K. F., Phillips, I., Hearson, M., Prow, M. R., & Heal, D. J. (1992). Characterization of 8-OH-DPAT-induced hypothermia in mice as a 5-HT1A autoreceptor response and its evaluation as a model to selectively identify antidepressants. *Br J Pharmacol*, *107*(1), 15-21.
- Martin, P., Beninger, R. J., Hamon, M., & Puech, A. J. (1990). Antidepressant-like action of 8-OH-DPAT, a 5-HT1A agonist, in the learned helplessness paradigm: evidence for a postsynaptic mechanism. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behav Brain Res*, *38*(2), 135-144.
- Marvin, E., Scrogin, K., & Dudas, B. (2010). Morphology and distribution of neurons expressing serotonin 5-HT1A receptors in the rat hypothalamus and the surrounding diencephalic and telencephalic areas. *J Chem Neuroanat*, *39*(4), 235-241. doi: 10.1016/j.jchemneu.2010.01.003

- Maswood, N., & Uphouse, L. (1997a). Modulation of the behavioral effects of 8-OH-DPAT by estrogen and DOI. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. ]. *Pharmacol Biochem Behav*, *58*(4), 859-866.
- Matsuda, T., Somboonthum, P., Suzuki, M., Asano, S., & Baba, A. (1995). Antidepressant-like effect by postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation in mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur J Pharmacol*, *280*(2), 235-238.
- McElroy, S. L., Guerdjikova, A. I., Mori, N., & O'Melia, A. M. (2012). Current pharmacotherapy options for bulimia nervosa and binge eating disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *13*(14), 2015-2026. doi: Doi 10.1517/14656566.2012.721781
- Meguid, M. M., Fetissof, S. O., Varma, M., Sato, T., Zhang, L., Laviano, A., & Rossi-Fanelli, F. (2000). Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Nutrition*, *16*(10), 843-857.
- Mei, M. H., & Chen, Q. (1985). [Interaction of vagal stimulation and duodenal acidification in the regulation of pancreatic secretion]. *Sheng Li Xue Bao*, *37*(5), 410-415.
- Meneses, A. (1999). 5-HT system and cognition. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Neurosci Biobehav Rev*, *23*(8), 1111-1125.
- Mensink, G. B., Lampert, T., & Bergmann, E. (2005). [Overweight and obesity in Germany 1984-2003]. [Comparative Study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *48*(12), 1348-1356. doi: 10.1007/s00103-005-1163-x
- Middlemiss, D. N., & Fozard, J. R. (1983). 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin discriminates between subtypes of the 5-HT<sub>1</sub> recognition site. *Eur J Pharmacol*, *90*(1), 151-153.
- Mitchell, J. E., Roerig, J., & Steffen, K. (2013). Biological therapies for eating disorders. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Int J Eat Disord*, *46*(5), 470-477. doi: 10.1002/eat.22104
- Montgomery, A. M., Willner, P., & Muscat, R. (1988). Behavioural specificity of 8-OH-DPAT-induced feeding. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, *94*(1), 110-114.
- Mueggler, T., Razoux, F., Russig, H., Buehler, A., Franklin, T. B., Baltes, C., . . . Rudin, M. (2011). Mapping of CBV changes in 5-HT<sub>1A</sub> terminal fields by functional MRI in the mouse brain. [Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21*(4), 344-353. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.06.010
- Munro, J. F., Seaton, D. A., & Duncan, L. J. (1966). Treatment of refractory obesity with fenfluramine. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial]. *Br Med J*, *2*(5514), 624-625.
- Murphy, K. G., & Bloom, S. R. (2006). Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Nature*, *444*(7121), 854-859. doi: 10.1038/nature05484

- Muscat, R., Montgomery, A. M., & Willner, P. (1989). Blockade of 8-OH-DPAT-induced feeding by dopamine antagonists. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, *99*(3), 402-408.
- Nguyen, T., & Lau, D. C. (2012). The obesity epidemic and its impact on hypertension. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Can J Cardiol*, *28*(3), 326-333. doi: 10.1016/j.cjca.2012.01.001
- Nigro, S. C., Luon, D., & Baker, W. L. (2013). Lorcaserin: a novel serotonin 2C agonist for the treatment of obesity. *Curr Med Res Opin*, *29*(7), 839-848. doi: 10.1185/03007995.2013.794776
- Nyakas, C., Oosterink, B. J., Keijser, J., Felszeghy, K., de Jong, G. I., Korf, J., & Luiten, P. G. (1997). Selective decline of 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding sites in rat cortex, hippocampus and cholinergic basal forebrain nuclei during aging. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Chem Neuroanat*, *13*(1), 53-61.
- Oldendorf, W. H., & Szabo, J. (1976). Amino acid assignment to one of three blood-brain barrier amino acid carriers. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Physiol*, *230*(1), 94-98.
- Pan, L. H., & Gilbert, F. (1993). Identification of different mechanisms of action for increases of food intake and plasma ACTH concentration following 5-HT<sub>1a</sub> receptor subtype activation in rat brain. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychoneuroendocrinology*, *18*(2), 123-130.
- Panksepp, J. (1973). Reanalysis of feeding patterns in the rat. *J Comp Physiol Psychol*, *82*(1), 78-94.
- Park, S., Harrold, J. A., Widdowson, P. S., & Williams, G. (1999). Increased binding at 5-HT(1A), 5-HT(1B), and 5-HT(2A) receptors and 5-HT transporters in diet-induced obese rats. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain Res*, *847*(1), 90-97.
- Parks, C. L., Robinson, P. S., Sibille, E., Shenk, T., & Toth, M. (1998). Increased anxiety of mice lacking the serotonin<sub>1A</sub> receptor. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(18), 10734-10739.
- Pazos, A., & Palacios, J. M. (1985). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res*, *346*(2), 205-230.
- Pazos, A., Probst, A., & Palacios, J. M. (1987). Serotonin receptors in the human brain--III. Autoradiographic mapping of serotonin-1 receptors. *Neuroscience*, *21*(1), 97-122.
- Perry, K. W., & Fuller, R. W. (1989). Determination of brain concentrations of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin by liquid chromatography with electrochemical detection. *Biochem Pharmacol*, *38*(19), 3169-3173.
- Pompeiano, M., Palacios, J. M., & Mengod, G. (1992). Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT<sub>1A</sub> receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neurosci*, *12*(2), 440-453.



- Popova, N. K., Naumenko, V. S., Tibeikina, M. A., & Kulikov, A. V. (2009). Serotonin transporter, 5-HT1A receptor, and behavior in DBA/2J mice in comparison with four inbred mouse strains. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neurosci Res*, *87*(16), 3649-3657. doi: 10.1002/jnr.22155
- Portela de Santana, M. L., da Costa Ribeiro Junior, H., Mora Giral, M., & Raich, R. M. (2012). [Epidemiology and risk factors of eating disorder in adolescence: a review]. *Nutr Hosp*, *27*(2), 391-401. doi: 10.1590/S0212-16112012000200008
- Pringle, A., Jennings, K. A., Line, S., Bannerman, D. M., Higgs, S., & Sharp, T. (2008). Mice overexpressing the 5-hydroxytryptamine transporter show no alterations in feeding behaviour and increased non-feeding responses to fenfluramine. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, *200*(2), 291-300. doi: 10.1007/s00213-008-1206-8
- Rabiner, E. A., Messa, C., Sargent, P. A., Husted-Kjaer, K., Montgomery, A., Lawrence, A. D., . . . Grasby, P. M. (2002). A database of [(11)C]WAY-100635 binding to 5-HT(1A) receptors in normal male volunteers: normative data and relationship to methodological, demographic, physiological, and behavioral variables. *Neuroimage*, *15*(3), 620-632. doi: 10.1006/nimg.2001.0984
- Ramboz, S., Oosting, R., Amara, D. A., Kung, H. F., Blier, P., Mendelsohn, M., . . . Hen, R. (1998). Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(24), 14476-14481.
- Rask-Andersen, M., Olszewski, P. K., Levine, A. S., & Schiøth, H. B. (2010). Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: focus on human gene association studies and systems controlling food intake. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Brain Res Rev*, *62*(2), 147-164. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.10.007
- Rasmussen, H., Ebdrup, B. H., Erritzoe, D., Aggernaes, B., Oranje, B., Kalbitzer, J., . . . Glenthøj, B. (2011). Serotonin2A receptor blockade and clinical effect in first-episode schizophrenia patients treated with quetiapine. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, *213*(2-3), 583-592. doi: 10.1007/s00213-010-1941-5
- Raymond, J. R., Mukhin, Y. V., Gelasco, A., Turner, J., Collinsworth, G., Gettys, T. W., . . . Garnovskaya, M. N. (2001). Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Pharmacol Ther*, *92*(2-3), 179-212.
- Rex, A., & Fink, H. (2006). Effects of 8-OH-DPAT on hippocampal NADH fluorescence in vivo in anaesthetized rats. *J Neurosci Res*, *83*(4), 551-556. doi: 10.1002/jnr.20761
- Reynolds, J. V., Donohoe, C. L., & Doyle, S. L. (2011). Diet, obesity and cancer. [Review]. *Ir J Med Sci*, *180*(2), 521-527. doi: 10.1007/s11845-010-0653-5
- Ripoll, N., David, D. J., Dailly, E., Hascoet, M., & Bourin, M. (2003). Antidepressant-like effects in various mice strains in the tail suspension test. [Comparative Study]. *Behav Brain Res*, *143*(2), 193-200.

- Robson, L., Gower, A. J., Kendall, D. A., & Marsden, C. A. (1993). Age-related behavioural, neurochemical and radioligand binding changes in the central 5-HT system of Sprague-Dawley rats. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, *113*(2), 274-281.
- Rodgers, R. J., Holch, P., & Tallett, A. J. (2010). Behavioural satiety sequence (BSS): separating wheat from chaff in the behavioural pharmacology of appetite. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Pharmacol Biochem Behav*, *97*(1), 3-14. doi: 10.1016/j.pbb.2010.03.001
- Romano, S. J., Halmi, K. A., Sarkar, N. P., Koke, S. C., & Lee, J. S. (2002). A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Psychiatry*, *159*(1), 96-102.
- Romero-Corral, A., Caples, S. M., Lopez-Jimenez, F., & Somers, V. K. (2010). Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Chest*, *137*(3), 711-719. doi: 10.1378/chest.09-0360
- Rothman, R. B., & Baumann, M. H. (2009). Serotonergic drugs and valvular heart disease. [Research Support, N.I.H., Intramural Review]. *Expert Opin Drug Saf*, *8*(3), 317-329. doi: 10.1517/14740330902931524
- Rudnick, G., & Clark, J. (1993). From synapse to vesicle: the reuptake and storage of biogenic amine neurotransmitters. [Review]. *Biochim Biophys Acta*, *1144*(3), 249-263.
- Ryan, A. M., Duong, M., Healy, L., Ryan, S. A., Parekh, N., Reynolds, J. V., & Power, D. G. (2011). Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. [Review]. *Cancer Epidemiol*, *35*(4), 309-319. doi: 10.1016/j.canep.2011.03.001
- Saadoun, A., & Cabrera, M. C. (2008). Hypophagic and dipsogenic effect of the 5-HT1A receptor agonist 8-OH-DPAT in broiler chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, *92*(5), 597-604. doi: 10.1111/j.1439-0396.2007.00754.x
- Saijo, T., Maeda, J., Okauchi, T., Morio, Y., Kuwahara, Y., Suzuki, M., . . . Higuchi, M. (2012). Presynaptic selectivity of a ligand for serotonin 1A receptors revealed by in vivo PET assays of rat brain. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *PLoS One*, *7*(8), e42589. doi: 10.1371/journal.pone.0042589
- Salamanca, S., & Uphouse, L. (1992). Estradiol modulation of the hyperphagia induced by the 5-HT1A agonist, 8-OH-DPAT. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Pharmacol Biochem Behav*, *43*(3), 953-955.
- Sam, A. H., Troke, R. C., Tan, T. M., & Bewick, G. A. (2012). The role of the gut/brain axis in modulating food intake. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropharmacology*, *63*(1), 46-56. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.10.008

- Schiller, L., Donix, M., Jahkel, M., & Oehler, J. (2006). Serotonin 1A and 2A receptor densities, neurochemical and behavioural characteristics in two closely related mice strains after long-term isolation. [Comparative Study]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30(3), 492-503. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.11.008
- Schiller, L., Jahkel, M., & Oehler, J. (2006). The influence of sex and social isolation housing on pre- and postsynaptic 5-HT1A receptors. [Comparative Study]. *Brain Res*, 1103(1), 76-87. doi: 10.1016/j.brainres.2006.05.051
- Schulz, D., Huston, J. P., Buddenberg, T., & Topic, B. (2007). "Despair" induced by extinction trials in the water maze: relationship with measures of anxiety in aged and adult rats. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurobiol Learn Mem*, 87(3), 309-323. doi: 10.1016/j.nlm.2006.09.006
- Sharp, T., McQuade, R., Bramwell, S., & Hjorth, S. (1993). Effect of acute and repeated administration of 5-HT1A receptor agonists on 5-HT release in rat brain in vivo. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 348(4), 339-346.
- Shepherd, J. K., & Rodgers, R. J. (1990). 8-OH-DPAT specifically enhances feeding behaviour in mice: evidence from behavioural competition. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, 101(3), 408-413.
- Siegel, P. S. (1961). Food Intake in Rat in Relation to Dark-Light Cycle. *J Comp Physiol Psychol*, 54(3), 294-&. doi: Doi 10.1037/H0044787
- Simansky, K. J. (1996). Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Behav Brain Res*, 73(1-2), 37-42.
- Simansky, K. J., & Vaidya, A. H. (1990). Behavioral mechanisms for the anorectic action of the serotonin (5-HT) uptake inhibitor sertraline in rats: comparison with directly acting 5-HT agonists. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Brain Res Bull*, 25(6), 953-960.
- Smink, F. R., van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep*, 14(4), 406-414. doi: 10.1007/s11920-012-0282-y
- Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., . . . Shanahan, W. R. (2010). Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *N Engl J Med*, 363(3), 245-256. doi: 10.1056/NEJMoa0909809
- Solyom, L., Solyom, C., & Ledwidge, B. (1989). Trazodone treatment of bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol*, 9(4), 287-290.
- Sotelo, C., Cholley, B., El Mestikawy, S., Gozlan, H., & Hamon, M. (1990). Direct Immunohistochemical Evidence of the Existence of 5-HT1A Autoreceptors on Serotonergic Neurons in the Midbrain Raphe Nuclei. *Eur J Neurosci*, 2(12), 1144-1154.

- Sprouse, J. S., & Aghajanian, G. K. (1987). Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT1A and 5-HT1B agonists. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Synapse*, *1*(1), 3-9. doi: 10.1002/syn.890010103
- Sprouse, J. S., & Aghajanian, G. K. (1988). Responses of hippocampal pyramidal cells to putative serotonin 5-HT1A and 5-HT1B agonists: a comparative study with dorsal raphe neurons. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuropharmacology*, *27*(7), 707-715.
- Steffens, S. M., Casas, D. C., Milanez, B. C., Freitas, C. G., Paschoalini, M. A., & Marino-Neto, J. (1997). Hypophagic and dipsogenic effects of central 5-HT injections in pigeons. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain Res Bull*, *44*(6), 681-688.
- Stockmeier, C. A., Shapiro, L. A., Haycock, J. W., Thompson, P. A., & Lowy, M. T. (1996). Quantitative subregional distribution of serotonin1A receptors and serotonin transporters in the human dorsal raphe. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Brain Res*, *727*(1-2), 1-12.
- Stratford, T. R., & Kelley, A. E. (1999). Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Neurosci*, *19*(24), 11040-11048.
- Strazzullo, P., D'Elia, L., Cairella, G., Garbagnati, F., Cappuccio, F. P., & Scalfi, L. (2010). Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. [Comparative Study Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Stroke*, *41*(5), e418-426. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.576967
- Suchtfragen, D. H. f. (2004). *Essstörungen, Suchtmedizinische Reihe, Band 3: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen*.
- Sugimoto, Y., Kimura, I., Watanabe, Y., & Yamada, J. (2001). The 5-HT1A receptor agonist 8-hydroxy-2-di-n-(propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) induces hyperglucagonemia in rats. *Biol Pharm Bull*, *24*(10), 1191-1194.
- Sumiyoshi, T., Stockmeier, C. A., Overholser, J. C., Dilley, G. E., & Meltzer, H. Y. (1996). Serotonin1A receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Brain Res*, *708*(1-2), 209-214.
- Svartengren, J., Öhman, B., Edling, N., Svensson, M., Fhølenhag, K., Axelsson-Lendin, P., . . . Larsson, C. (2003). The serotonin 5-HT6 receptor antagonist BVT-5182 reduces body weight of high fat diet-induced mice. *Int J Obesity*, *27*, T1.
- Tallett, A. J., Blundell, J. E., & Rodgers, R. J. (2009). Night and day: diurnal differences in the behavioural satiety sequence in male rats. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Physiol Behav*, *97*(1), 125-130. doi: 10.1016/j.physbeh.2009.01.022

- Tavares, M. C., Topic, B., Abreu, C., Waga, I., Gomes, U., Tomaz, C., & Mattern, C. (2007). Effects of intra-nasally administered testosterone on sexual proceptive behavior in female capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Behav Brain Res*, *179*(1), 33-42. doi: 10.1016/j.bbr.2007.01.004
- Teff, K. (2000). Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. [Review]. *Appetite*, *34*(2), 206-213. doi: 10.1006/appe.1999.0282
- Topic, B., Willuhn, I., Palomero-Gallagher, N., Zilles, K., Huston, J. P., & Hasenohrl, R. U. (2007). Impaired maze performance in aged rats is accompanied by increased density of NMDA, 5-HT1A, and alpha-adrenoceptor binding in hippocampus. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Hippocampus*, *17*(1), 68-77. doi: 10.1002/hipo.20246
- Uher, R., & Rutter, M. (2012). Classification of feeding and eating disorders: review of evidence and proposals for ICD-11. *World Psychiatry*, *11*(2), 80-92.
- Uphouse, L., Salamanca, S., & Caldarola-Pastuszka, M. (1991). Gender and estrous cycle differences in the response to the 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Pharmacol Biochem Behav*, *40*(4), 901-906.
- Valentinuzzi, V. S., Buxton, O. M., Chang, A. M., Scarbrough, K., Ferrari, E. A., Takahashi, J. S., & Turek, F. W. (2000). Locomotor response to an open field during C57BL/6J active and inactive phases: differences dependent on conditions of illumination. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Physiol Behav*, *69*(3), 269-275.
- Verge, D., Daval, G., Marcinkiewicz, M., Patey, A., el Mestikawy, S., Gozlan, H., & Hamon, M. (1986). Quantitative autoradiography of multiple 5-HT1 receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neurosci*, *6*(12), 3474-3482.
- Verrotti, A., Di Fonzo, A., Agostinelli, S., Coppola, G., Margiotta, M., & Parisi, P. (2012). Obese children suffer more often from migraine. *Acta Paediatr*, *101*(9), e416-421. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02768.x
- Vertes, R. P., Fortin, W. J., & Crane, A. M. (1999). Projections of the median raphe nucleus in the rat. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Comp Neurol*, *407*(4), 555-582.
- Vertes, R. P., & Martin, G. F. (1988). Autoradiographic analysis of ascending projections from the pontine and mesencephalic reticular formation and the median raphe nucleus in the rat. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Comp Neurol*, *275*(4), 511-541. doi: 10.1002/cne.902750404
- Vickers, S. P., Clifton, P. G., Dourish, C. T., & Tecott, L. H. (1999). Reduced satiating effect of d-fenfluramine in serotonin 5-HT(2C) receptor mutant mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Psychopharmacology (Berl)*, *143*(3), 309-314.

- Vickers, S. P., Dourish, C. T., & Kennett, G. A. (2001). Evidence that hypophagia induced by d-fenfluramine and d-norfenfluramine in the rat is mediated by 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Neuropharmacology*, *41*(2), 200-209. doi: Doi 10.1016/S0028-3908(01)00063-6
- Voigt, J. P., Fink, H., & Marsden, C. A. (1995). Evidence for the involvement of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor in CCK induced satiety in rats. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, *351*(3), 217-220.
- Voigt, J. P., Kienzle, F., Sohr, R., Rex, A., & Fink, H. (2000). Feeding and 8-OH-DPAT-related release of serotonin in the rat lateral hypothalamus. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pharmacol Biochem Behav*, *65*(1), 183-189.
- Voigt, J. P., Wenz, D., Voits, M., & Fink, H. (2000b). Does increased endogenous CCK interact with serotonin to reduce food intake in rats? [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Peptides*, *21*(12), 1895-1901.
- Wagner, A., Aizenstein, H., Venkatraman, V. K., Fudge, J., May, J. C., Mazurkewicz, L., . . . Kaye, W. H. (2007). Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Psychiatry*, *164*(12), 1842-1849. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07040575
- Walsh, B. T., Kaplan, A. S., Attia, E., Olmsted, M., Parides, M., Carter, J. C., . . . Rockert, W. (2006). Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. *JAMA*, *295*(22), 2605-2612. doi: 10.1001/jama.295.22.2605
- Walsh, B. T., Wilson, G. T., Loeb, K. L., Devlin, M. J., Pike, K. M., Roose, S. P., . . . Wateraux, C. (1997). Medication and psychotherapy in the treatment of bulimia nervosa. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Psychiatry*, *154*(4), 523-531.
- Walther, D. J., Peter, J. U., Bashammakh, S., Hortnagl, H., Voits, M., Fink, H., & Bader, M. (2003). Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*, *299*(5603), 76. doi: 10.1126/science.1078197
- Wedzony, K., Chocyk, A., Kolasiewicz, W., & Mackowiak, M. (2007). Glutamatergic neurons of rat medial prefrontal cortex innervating the ventral tegmental area are positive for serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor protein. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Physiol Pharmacol*, *58*(4), 611-624.
- Weiss, G. F., Papadakos, P., Knudson, K., & Leibowitz, S. F. (1986). Medial hypothalamic serotonin: effects on deprivation and norepinephrine-induced eating. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Pharmacol Biochem Behav*, *25*(6), 1223-1230.
- Westlund, K. N., Denney, R. M., Rose, R. M., & Abell, C. W. (1988). Localization of distinct monoamine oxidase A and monoamine oxidase B cell populations in human brainstem. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuroscience*, *25*(2), 439-456.

- Whitaker-Azmitia, P. M. (1999). The discovery of serotonin and its role in neuroscience. [Biography Historical Article Portraits]. *Neuropsychopharmacology*, 21(2 Suppl), 2S-8S. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00031-7
- WHO. (2006). European Charter on Counteracting Obesity. Retrieved from <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/publications/pre-2009/european-charter-on-counteracting-obesity>
- WHO. (2012). Obesity and Overweight. Fact Sheet No. 311. from World Health Organisation <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
- Williams, J. T., Colmers, W. F., & Pan, Z. Z. (1988). Voltage- and ligand-activated inwardly rectifying currents in dorsal raphe neurons in vitro. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Neurosci*, 8(9), 3499-3506.
- Willighagen, E., Steinbeck, W., & (Pseudonym), r. (2013). JChemPaint - Editor-Programm von chemischen Strukturformeln in 2D [online]. Retrieved 20.11.2013 <http://jchempaint.github.io/>
- Willoughby, J. O., & Blessing, W. W. (1987). Origin of serotonin innervation of the arcuate and ventromedial hypothalamic region. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain Res*, 418(1), 170-173.
- Wu, L. G., & Saggau, P. (1997). Presynaptic inhibition of elicited neurotransmitter release. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Review]. *Trends Neurosci*, 20(5), 204-212.
- Wurtman, R. J., & Wurtman, J. J. (1995). Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Obes Res*, 3 Suppl 4, 477S-480S.
- Yang, Z. J., Blaha, V., Meguid, M. M., Laviano, A., Oler, A., & Zadak, Z. (1999). Interleukin-1alpha injection into ventromedial hypothalamic nucleus of normal rats depresses food intake and increases release of dopamine and serotonin. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Pharmacol Biochem Behav*, 62(1), 61-65.
- Yilmazer-Hanke, D. M., Roskoden, T., Zilles, K., & Schwegler, H. (2003). Anxiety-related behavior and densities of glutamate, GABAA, acetylcholine and serotonin receptors in the amygdala of seven inbred mouse strains. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behav Brain Res*, 145(1-2), 145-159.
- Young, A. A. (2012). Brainstem sensing of meal-related signals in energy homeostasis. *Neuropharmacology*, 63(1), 31-45. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.03.019
- Zhou, L., Williams, T., Lachey, J. L., Kishi, T., Cowley, M. A., & Heisler, L. K. (2005). Serotonergic pathways converge upon central melanocortin systems to regulate energy balance. [Review]. *Peptides*, 26(10), 1728-1732. doi: 10.1016/j.peptides.2004.12.028

## 11. Anhang

### 11.1 Verbrauchsdaten

Tab. 1 Tieranzahl [n] für Experiment 1

Gruppe	Dosierung 8-OH-DPAT bzw. NaCl	Mausstamm bzw. -linie		
		C57BL/6	NMRI	L35
<b>Männlich, jung-adult</b>	0,1mg/kg	13	13	13
	0,25mg/kg	0	0	13
	0,5mg/kg	13	13	13
	1,0mg/kg	13	13	0
	NaCl	13	13	13
<b>Männlich, adult</b>	0,1mg/kg	13	13	13
	0,25mg/kg	0	0	13
	0,5mg/kg	13	13	13
	1,0mg/kg	13	13	0
	NaCl	13	12	13
<b>Weiblich, jung-adult</b>	0,1mg/kg	12	13	13
	0,25mg/kg	0	0	13
	0,5mg/kg	12	13	13
	1,0mg/kg	12	13	0
	NaCl	12	13	13
<b>Weiblich, adult</b>	0,1mg/kg	12	13	13
	0,25mg/kg	0	0	13
	0,5mg/kg	12	13	13
	1,0mg/kg	12	13	0
	NaCl	12	13	13



Tab. 2 Tieranzahl [n] für Experiment 2

Gruppe	Dosierung 8-OH-DPAT bzw. NaCl	Mausstamm bzw. -linie		
		C57BL/6	NMRI	L35
<b>Männlich, jung-adult</b>	0,1mg/kg	13	13	13
	0,25mg/kg	0	0	13
	0,5mg/kg	13	13	13
	1,0mg/kg	13	13	0
	NaCl	13	13	13
<b>Männlich, adult</b>	0,1mg/kg	13	13	13
	0,25mg/kg	0	0	13
	0,5mg/kg	13	13	13
	1,0mg/kg	13	13	0
	NaCl	13	13	13
<b>Weiblich, jung-adult</b>	0,1mg/kg	13	13	13
	0,25mg/kg	0	0	13
	0,5mg/kg	13	12	13
	1,0mg/kg	13	12	0
	NaCl	13	12	13
<b>Weiblich, adult</b>	0,1mg/kg	13	13	13
	0,25mg/kg	0	0	13
	0,5mg/kg	13	12	13
	1,0mg/kg	13	12	0
	NaCl	13	12	13

Tab. 3 Tieranzahl [n] für Experiment 3

<b>Gruppe</b>	<b>Dosierung 8-OH-DPAT bzw. NaCl</b>	<b>NMRI</b>
<b>Männlich, jung-adult</b>	0,5mg/kg	11
	1,0mg/kg	12
	NaCl	11
<b>Männlich, adult</b>	0,5mg/kg	12
	1,0mg/kg	12
	NaCl	10

## 11.2 Geräteliste

<b>Utensil</b>	<b>Genaue Bezeichnung</b>
DVD-Recorder	Philips DVDR 3460H/31, Philips Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland
Futterwaage	Acculab ATL2202, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland
Gitterdeckel	Serie 012, Tecniplast Deutschland GmbH, Hohenpeißenberg, Deutschland
InfraMot	InfraMot, TSE Systems GmbH, Deutschland
Käfige	Makrolon Typ III, Tecniplast Deutschland GmbH, Hohenpeißenberg, Deutschland
Kanülen	Sterican Gr.20, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Spritzen	Omnifix F 1ml, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Tierwaage	Sartorius BP2100, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland
Tränkekappen	ACCP2511, Tecniplast Deutschland GmbH, Hohenpeißenberg, Deutschland
Videokamera	Sony DCR-PC100E, Sony Europe Limited, Zweigniederlassung Deutschland
Wasserflaschen	ACBT0152, Tecniplast Deutschland GmbH, Hohenpeißenberg, Deutschland

## 12. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt *Frau Prof. Dr. H. Fink* für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die freundliche und zielführende Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Nicht zuletzt möchte ich mich für die gewährte freie Zeiteinteilung und das immense Verständnis für durch Kinderkrankheiten bedingte Verzögerungen ganz herzlich bedanken.

Für die Gewährung des Promotionsstipendiums danke ich der *Vergabekommission des Elsa-Neumann-Stipendiums des Landes Berlin*.

Großer Dank gebührt auch *Herrn Dr. Jan Brosda* für die freundliche Hilfestellung in allen Phasen der Promotion sowie für die konstruktive Kritik an vorherigen Fassungen dieser Arbeit. Darüber hinaus danke ich ganz herzlich für die aufbauenden Worte zur Überwindung von Schreibblockaden, Motivationstiefs und Panikattacken.

Weiterhin möchte ich bedanken bei:

*Frau Dr. Bettina Bert* für die vielen förderlichen Tipps zu verschiedenen Aspekten des Promotionsvorhabens.

*Frau Sabine Jacobs* für die hilfreiche Unterstützung im tierexperimentellen Teil der Arbeit.

*Frau Dr. Nicole Marquardt* und *Herrn Robert Haberzettl* für eine Fülle an Tipps und Tricks, die oftmals essentiell für das weitere Voranschreiten der Arbeit waren.

*Frau Gundula Jäger* für die Freundlichkeit, mir an jedem Tag mit einem Lächeln zu begegnen.

Allen weiteren *Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern* des Instituts für die freundliche Aufnahme und die stets gewährte Hilfsbereitschaft.

Meinen Eltern *Sabine und Olaf Müller* für die niemals endende Unterstützung während aller Phasen meiner Ausbildung.

*Meinen Kindern* für die Festsetzung der wirklichen Prioritäten in meinem Leben.

Danke, *Marco*, dass du mir immer den Rücken freigehalten hast.

### **13. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 30.07.2014

Nadine Müller