

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Das Nukleosid Adenosin

2.1.1 Adenosin und seine biologischen Funktionen

Adenosin gehört zu der Stoffgruppe der Nucleoside. Es besteht aus der Purinbase Adenin, die mit einer Ribose verknüpft ist (siehe Abb. 1).

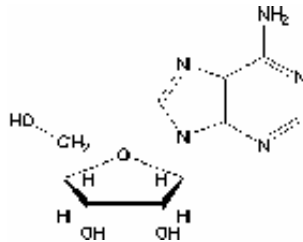


Abb. 1: Strukturformel von Adenosin

Purin-Nucleosid Adenosin, zusammengesetzt aus der Purinbase Adenin und dem Zucker D-Ribose

Adenosin ist ein Molekül, das ubiquitär im Säugetier-Organismus sowohl extra- als auch intrazellulär unter Basalbedingungen in einem Konzentrationsbereich von 30-300 nmol anzutreffen ist (FREDHOLM 2003). Einerseits dient das Molekül dabei als Baustein von Nucleinsäuren, Adenosin-Tri-Phosphat (ATP) und zyklischem Adenosin-Mono-Phosphat (cAMP), andererseits reguliert und moduliert Adenosin über die Bindung an spezifische membranständige Rezeptoren die Aktivität von Zellen und übt dabei unterschiedlichste Funktionen aus.

Als Bestandteil des Adenosin-Tri-Phosphats (ATP), ein 3-fach phosphoryliertes Adenosin, dient es dem Transport und der Speicherung von Energie im Zellmetabolismus. Als Bestandteil des zyklischen AMP (cAMP) ist Adenosin essentiell für die Signaltransduktion von der extrazellulären auf die intrazelluläre Ebene. Das second messenger Molekül cAMP aktiviert zellspezifische Proteinkinasen, die, der Funktion der Zielzelle entsprechend, bestimmte Proteine phosphorylieren und dadurch eine Zellantwort auslösen.

Die Modulation von Zellaktivität durch die Stimulierung von Adenosin-Rezeptoren ist im Organismus von Mensch und Tier ein weit verbreiteter Mechanismus. Dementsprechend wirkt extrazelluläres Adenosin auf eine Vielzahl biologischer Prozesse ein. Dabei ist Adenosin sowohl an physiologischen als auch an pathologischen Funktionen beteiligt (DUNWIDDIE und MASINO 2001; CUNHA 2001). So werden die Adenosin-Rezeptoren dann stimuliert, wenn Zellen einen hohen Energiebedarf aufweisen und damit viel ATP verbrauchen (CUNHA 2001). Dies ist

beispielsweise im Körper in Stresssituationen wie bei hypoxischen, hypoglykämischen oder ischämischen Zuständen der Fall. Unter diesen Bedingungen wird Adenosin vermehrt gebildet (CUNHA 2001). Die Erhöhung des Adenosinspiegels reduziert nach DUNWIDDIE und MASINO (2001) das Auftreten von Schäden an neuronalen Geweben in den genannten pathologischen Situationen. In anderen Geweben bewirkt Adenosin u.a. eine Kontraktion der glatten Muskulatur im Respirationstrakt, eine Senkung des Blutdrucks durch Vasodilatation und führt insgesamt zu einer Dämpfung der Herztätigkeit durch Verringerung der Kontraktionskraft und Senkung der Herzfrequenz (FREDHOLM und HEDQVIST 1980). Adenosin wird aufgrund der beschriebenen kardialen Wirkung therapeutisch zur akuten Durchbrechung von supraventrikulären Tachykardien eingesetzt (ESTLER 2000). Theophyllin, ein unspezifischer Adenosinrezeptor-Antagonist, bewirkt eine Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur. Demzufolge wird es zur Therapie von Erkrankungen des Respirationstraktes eingesetzt, die mit einer Bronchokonstriktion einhergehen, wie es bei Asthma oder der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) der Fall ist (POLOSA 2002). LANOUE und MARTIN (1994) bezeichnen Adenosin als den wichtigsten Inhibitor der Lipolyse im weißen Fettgewebe.

In Bezug auf seine Rolle im ZNS wird Adenosin als ein Neuromodulator bezeichnet, der hier an zahlreichen komplexen Funktionen wie der Entstehung und Regulation von Angst (EL YACOUBI et al. 2000c; JAIN et al. 1995), Schmerz (LEE und YAKSH 1996) oder Schlaf mitwirkt. So übt Adenosin eine schlaffördernde Wirkung aus (PORKKA-HEISKANEN 1999), wohingegen Adenosinrezeptor-Antagonisten wie Koffein und Theophyllin schlafhemmend wirken und die Aufmerksamkeit und das Konzentrationsvermögen steigern. Die weitverbreitete Anwendung von Methylxanthinen wie Koffein als zentrale Psychostimulantien veranschaulicht diesen Effekt (FISONE et al. 2004). Adenosin hemmt unter anderem die Freisetzung von zahlreichen Neurotransmittern (DUNWIDDIE und HOFFER 1980). Neben dem inhibitorischen Einfluss auf die synaptische Transmission von Glutamat, γ -Aminobuttersäure (GABA) und Acetylcholin wird ebenfalls die Freisetzung von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin gehemmt (DUNWIDDIE und HOFFER 1980). Den größten inhibitorischen Effekt übt Adenosin dabei auf die Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter, speziell von Glutamat, aus (DUNWIDDIE und MASINO 2001). Der hemmende Einfluss auf inhibitorische Transmitter, wie GABA, ist hingegen weniger stark ausgeprägt. Demzufolge führt Adenosin nach DUNWIDDIE und MASINO (2001) insgesamt zu einer Verminderung der neuronalen Erregbarkeit. Wird Adenosin in hohen Dosen verabreicht, kann die Krampfanfälligkeit reduziert werden (DRAGUNOW 1988). In diesem Zusammenhang wird Adenosin auch als eine Art "endogenes Antikonvulsivum" bezeichnet (FORTH und HENTSCHLER 2001,

CUNHA 2001). Adenosin spielt auch bei der Regulation der lokomotorischen Aktivität eine Rolle. So zeigten EL YACOUBI et al. (2000a), dass durch die Applikation von Adenosinanaloga die Lokomotion von Mäusen gesenkt wird, wohingegen die Verabreichung von Adenosinrezeptor-Antagonisten die lokomotorische Aktivität der Versuchstiere deutlich steigert. Darüber hinaus führt die Verabreichung von Adenosin oder Adenosinanaloga in verschiedenen Tiermodellen für die Depression zu depressiven Effekten. So verstärken sie im Modell der Gelernten Hilflosigkeit (*Learned Helplessness*) bei der Ratte das Unvermögen, der gegebenen und belastenden Situation durch Fluchtverhalten zu entkommen (*escape deficit behaviour*) (MINOR et al. 1994) und erhöhen die Immobilitätszeit im Schwimmversuch (*Forced Swim Test*) bei der Maus (EL YACOUBI et al. 2001a; KULKARNI und MEHTA 1985). Beide Parameter werden mit einer depressiven Wirkung korreliert.

Zusammenfassend betrachtet kann die Funktion des Adenosins im ZNS als die eines überwiegend inhibitorisch wirkenden Neuromodulators bezeichnet werden (DUNWIDDIE und MASINO 2001), der im Körper neuronale Aktivität reguliert.

2.1.2 Adenosin-Rezeptoren

Extrazelluläres Adenosin entfaltet seine pharmakologische Wirkung über die Bindung an spezifische membranständige Rezeptoren des Purintyps (FREDHOLM et al. 1994; RALEVIC und BURNSTOCK 1998). Diese Purin-Rezeptoren werden in die zwei Subklassen P₁-Rezeptoren (Purin-P₁- / Nukleosid-Rezeptoren) und P₂-Rezeptoren (Pyrimidin-P₂- / Nukleotid-Rezeptoren) unterteilt (FREDHOLM et al. 1994). Die P₁-Rezeptoren werden synonym auch als Adenosin-Rezeptoren bezeichnet (RALEVIC und BURNSTOCK 1998). Die Adenosin-Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren, deren Struktur aus sieben transmembranalen Helices besteht. FREDHOLM et al. (1994) unterscheiden innerhalb der Adenosin-Rezeptoren die vier Subtypen A₁, A_{2A}, A_{2B} und A₃ Rezeptoren. Diese Subtypen unterscheiden sich in der Signaltransduktion. Je nach Kopplung übertragen sie Signale über inhibierende (G_i) oder stimulierende (G_s) Guanylnukleotid-regulatorische-Proteine, die wiederum auf die Adenylatzyklase (AC), ein integrales Membranprotein, einwirken. Dabei werden unterschiedliche Transduktionsmechanismen initiiert, die das second messenger System in der Zelle beeinflussen. Adenosin-A₁ Rezeptoren sind an die Adenylatzyklase inhibierende G_i-Proteine gekoppelt. Bei einer Aktivierung von Adenosin-A₁ Rezeptoren kommt es zu einer Inhibition der Adenylatzyklase, was zu einem Absinken der cAMP-Konzentration führt. Adenosin-A₂ Rezeptoren sind dagegen an die Adenylatzyklase stimulierende G_s-Proteine gekoppelt, so dass es bei einer Aktivierung zu einem Anstieg der cAMP-Konzentration kommt (FREDHOLM 1994, FREDHOLM und BURNSTOCK

1998). Als second messenger ist cAMP dafür verantwortlich, dass zellspezifische Proteinkinasen aktiviert werden, die wiederum bestimmte Proteine phosphorylieren und so eine Zellantwort hervorrufen. (DUNWIDDIE und MASINO 2001; RALEVIC und BURNSTOCK 1998). Die pharmakologische Unterscheidung der Subtypen beruht neben deren molekularen Unterschieden und ihrem pharmakologischen Profil (RALEVIC und BURNSTOCK 1998) auf der unterschiedlichen Reihenfolge der Affinität der Agonisten und Antagonisten an diesen Rezeptorsubtypen. Dabei handelt es sich bei den Adenosin-A₁ und Adenosin-A_{2A} Rezeptoren um hochaffine Rezeptoren mit EC₅₀ Werten für ihren physiologischen Liganden Adenosin im nanomolaren Bereich. Die EC₅₀ Werte der Adenosin-A_{2B} und Adenosin-A₃ Rezeptoren für Adenosin hingegen liegen im mikromolaren Bereich (DUNWIDDIE und MASINO 2001). Je nach Spezies und Gewebe kommen die Adenosin-Rezeptoren in unterschiedlichen Subtypen mit jeweils unterschiedlichen Konzentrationen vor (DUNWIDDIE und MASINO 2001; MÜLLER und STEIN 1996). Wie bereits erwähnt, weisen die Adenosin-A_{2B} und Adenosin-A₃ Rezeptoren eine sehr niedrige Affinität für Adenosin auf. Diese niedrige Affinität lässt vermuten, dass diese Rezeptorsubtypen eine besondere Bedeutung in Situationen erlangen, in denen große Mengen an Adenosin freigesetzt werden. Dies geschieht bei pathologischen Zuständen, die mit einem massiven Absterben von Zellen einhergehen, wie z.B. bei einem Herzinfarkt (CUNHA 2001). Die hochaffinen Adenosin-A₁ und Adenosin-A_{2A} Rezeptoren sind hingegen hauptsächlich bei physiologischen Vorgängen von Bedeutung. Der Einfluss auf die Neurotransmission ist dabei vor allem durch eine Aktivierung von Adenosin-A₁ Rezeptoren, der Einfluss auf die lokomotorische Aktivität vor allem durch die Aktivierung von primär im Striatum lokalisierten Adenosin-A_{2A} Rezeptoren vermittelt (CUNHA 2001; DUNWIDDIE und MASINO 2001; FREDHOLM 1995; KHISTI et al. 2000). Das Vorkommen und die pharmakologische Wirkung der Adenosin-Rezeptoren ist in der Tab. 1 zusammenfassend dargestellt.

Tab. 1: Vorkommen und pharmakologische Wirkung der Adenosinrezeptorsubtypen im menschlichen Organismus

P₁ Rezeptorfamilie (Adenosinrezeptoren)				
Rezeptorsubtyp	A ₁	A _{2A}	A _{2B}	A ₃
Affinität bzgl. Adenosin	~70 nM	~150 nM	~5,1 µM	~6,5 µM
G-Protein	G _i	G _s	G _s	G _i
Effektoren	AC inhibierend [cAMP] ↓ PLC ↑ Ionenkanäle (K ⁺ ↑, Ca ²⁺ ↓)	AC aktivierend [cAMP] ↑	AC aktivierend [cAMP] ↑ PLC ↑	AC inhibierend [cAMP] ↓ PLC ↑
Verteilung im Körper a) hohe Level b) niedrige Level	a) Gehirn, Adipozyten b) Herz, Niere, Lungen, Hoden	a) Gehirn b) Leber, Lunge, Herz, Niere	a) Caecum, Dickdarm, Harnblase b) Gehirn, Fibroblasten, Herz, Lunge	a) Leber, Lunge b) Gehirn, Herz, Hoden, Niere
Verteilung im Gehirn	ubiquitär	konzentriert im Striatum (caudate putamen), Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium	weit, in geringer Dichte	unsicher
Physiologischer Effekt im Gehirn	Transmitteraus-schüttung ↓, hyperpolarisiert Neurone; moduliert Rezeptoreigen-schaften	Transmitteraus-schüttung ↑; moduliert Rezeptoreigen-schaften	unklar	unklar
Lokalisation bezüglich Dopamin-Rezeptoren	Heterodimer-bildung mit Dopamin D ₁ Rezeptor	Kokalisation zu Dopamin D ₂ Rezeptor	-	-

(modifiziert nach DUNWIDDIE und MASINO 2001; FREDHOLM et al. 2001; FREDHOLM et al. 2003; FUXE et al. 2001; RALEVIC und BURNSTOCK 1998)

Die weiteren Ausführungen werden sich im Folgenden auf den Adenosin-A_{2A} Rezeptor beschränken.

ONGINI und FREDHOLM (1996) konnten mit Hilfe von Bindungsstudien des selektiven Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Agonisten *CGS21680* im Rattenhirn nachweisen, dass die höchste Dichte von Adenosin-A_{2A} Rezeptoren im wesentlichen auf definierte Bereiche innerhalb der Basalganglien wie das dorsale Striatum (Caudatus-Putamen), Nucleus accumbens und Tuberculum olfactorium beschränkt ist (ONGINI und FREDHOLM 1996). Diese Bereiche sind durch das hohe Vorkommen dopaminerger Neurone

gekennzeichnet und sind maßgeblich an der Selektion, Initiation und Koordination von Bewegungsabläufen beteiligt (RALEVIC und BURNSTOCK 1998). Diese dopaminergen Neurone degenerieren beim Morbus Parkinson, eine der häufigsten Erkrankungen der Basalganglien (NASH und BROTHIE 2000).

Eine Aktivierung von Adenosin-A_{2A} Rezeptoren führt auf der einen Seite intrazellulär zu einem Anstieg des cAMP-Gehaltes (FREDHOLM et al. 1994) und beeinflusst zum anderen die Rezeptoreigenschaften von Dopaminrezeptoren des Subtyps D₂ im Striatum (FUXE et al. 2001; RICHARDSON et al. 1997). Dopamin-Rezeptoren sind wie die Adenosin-Rezeptoren G-Protein gekoppelt und membranständig. Der Dopamin-D₂ Rezeptor bewirkt im Gegensatz zu Adenosin-A_{2A} Rezeptoren über G_i –Proteine eine Inhibition der cAMP-Bildung (FUXE et al. 2001). Dopamin-D₂ und Adenosin-A_{2A} Rezeptoren sind auf Zellmembranen striataler Neurone kolokalisiert (FINK et al. 1992; FUXE et al. 2001). FUXE et al. (2001) sprechen in diesem Zusammenhang von A_{2A}-D₂ Rezeptor-Heterodimerbildung. Untersuchungen, die an Membranpräparationen striataler Neurone durchgeführt wurden, deuten auf eine antagonistische Rezeptor-Rezeptor-Interaktion zwischen den membranständig kolokalisierten Rezeptoren hin (FERRE et al. 1991b). So führt eine Aktivierung des Adenosin-A_{2A} Rezeptors laut FERRE et al. (1991b) zu einer Inaktivierung des kolokalisierten Dopamin-D₂ Rezeptors und zu einer signifikanten Senkung der Affinität des Rezeptors zu Dopamin und Dopaminagonisten (FUXE et al. 2001; KHISTI et al. 2000; RICHARDSON et al. 1997). Die dopaminerge Signalfortleitung wird dadurch beeinflusst (KHISTI et al. 2000). Nach KIM und PALMITER (2002) üben die Neurotransmitter Adenosin und Dopamin in Bezug auf die motorische Aktivität eine gegensätzliche Funktion aus. Es konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Adenosin oder eines selektiven Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Agonisten bei Ratten einen kataleptischen Zustand induziert, der ebenfalls von Dopamin-D₂ Antagonisten ausgelöst wird (FERRE et al. 1991a; KHISTI et al. 2000). HAUBER und MUNKLE (1997) konnten neben einem kataleptischen Zustand auch eine signifikante Reduktion der lokomotorischen Aktivität bei Ratten nach Applikation von Racloprid, einem Dopamin-D₂ Rezeptor-Antagonisten bzw. CGS21680, einem selektiven Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Agonisten beobachten. Eine Blockierung des Adenosin-A_{2A} Rezeptors durch selektive Antagonisten hebt hingegen einen durch einen Dopamin-Antagonisten induzierten kataleptischen Zustand auf (HAUBER et al. 1998; KANDA et al. 1994; KHISTI et al. 2000; MALEC 1997; SHIOZAKI et al. 1999; ZARRINDAST et al. 1993) und führt zu einer gesteigerten lokomotorischen Aktivität (HAUBER et al. 1998; KHISTI et al. 2000). Dieser therapeutisch relevante Aspekt im Hinblick auf neue Therapiestrategien des Morbus Parkinson, eine Erkrankung die mit einer Dopaminverarmung durch Degeneration dopaminerg nigrostriataler Neurone in

den Basalganglien einhergeht (DAUER und PRZEDBORSKI 2003), wird von zahlreichen Autoren belegt (CHASE et al. 2003; CORREA et al. 2004; DALY 1982; EL YACOUBI et al. 2000b; FREDHOLM et al. 2003; FUXE et al. 2001; JENNER 2003; KANDA et al. 1994; MANDHANE et al. 1997; MÜLLER 2000; RICHARDSON et al. 1997).

Neben der vornehmlichen striatalen Anreicherung der Adenosin-A_{2A} Rezeptoren gibt es Untersuchungen, die ein extrastriatales Vorkommen dieser Rezeptoren nachweisen. So kommt dieser Rezeptor auch in afferenten Kerngebieten im Hirnstamm (Locus coeruleus (LC) und Raphe Kerne), im Thalamus und im zerebralen Cortex des menschlichen Gehirns vor. Im Locus coeruleus kommen hauptsächlich noradrenerge Neurone vor, in den Raphe Kernen dominieren die serotonergen Neurone (KLEIN et al. 2004). Diese Regionen spielen bei der Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen wie der Depression und der Parkinsonschen Erkrankung eine große Rolle (KLEIN et al. 2004; MCDONALD et al. 2003). Darüber hinaus zeigen Patienten mit einer Depression nach EL YACOUBI et al. (2003) eine veränderte Dopaminfunktion mit verminderter Freisetzung des Neurotransmitters. Demnach könnte der Adenosin-A_{2A} Rezeptor aufgrund seines Einflusses auf das dopaminerge System neben der Parkinsonschen Erkrankung auch in die Pathogenese der Depression involviert und hier von therapeutischer Bedeutung sein (HAAS und SELBACH 2000).

2.1.3 Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Antagonisten

Bei den Adenosinrezeptoren handelt es sich wie zuvor beschrieben um metabotrope oder sog. ligandengesteuerte Rezeptoren. Endogenes Adenosin besetzt den hochaffinen Adenosin-A_{2A} Rezeptor im Organismus als physiologischer und unselektiver Agonist. Über das G_s Molekül kommt es nach Aktivierung des Adenosin-A_{2A} Rezeptors zu einem Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration (siehe Tabelle 1). Zu den ältesten Adenosinrezeptor-Antagonisten zählen die Methylxanthine wie Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin) und Koffein (1,3,7-Trimethylxanthin). Methylxanthine üben neben dem zuvor beschriebenen Adenosin-Rezeptorantagonismus einen weiteren Einfluss auf den cAMP-Spiegel aus. So hemmen Methylxanthine intrazelluläre Phosphodiesterasen, was zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Spiegels führt (FORTH und HENTSCHLER 2001). Koffein und Theophyllin werden zu den unselektiven Adenosinrezeptor-Liganden gezählt.

Strukturell werden innerhalb der Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Antagonisten nach CACCIARI et al. (2003) zwei große Familien unterscheiden: die sog. Xanthin-Derivate und die Non-Xanthin-Derivate, die auch als *nitrogen polyheterocyclic systems* bezeichnet werden. Zu den selektivsten Vertretern der Xanthin-Derivate zählen unter anderem das

BS-DMPX (8-(m-bromostyryl)-3,7-dimethyl-1-propargylxanthine), *KF-17837* (1,3-dipropyl-8-(3,4-dimethoxystyryl)-7-methylxanthine), *CSC* (8-(3-chlorostyryl)caffeine) und die im Rahmen dieser Arbeit verwendete *KW-6002* (1,3-diethyl-8-(3,4-dimethoxystyryl)-7-methylxanthine); Kyowa Hakko Kogyo Co, Japan).

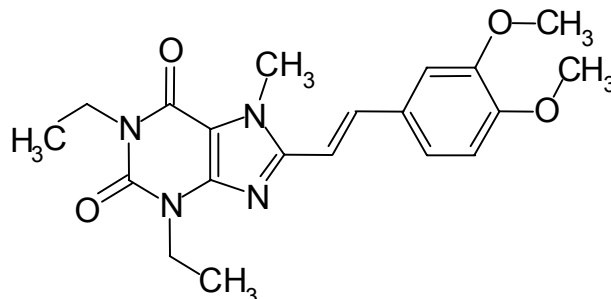


Abb. 2: Strukturformel von KW-6002, Kyowa Hakko Kogyo Co, Japan

Die selektivsten Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Antagonisten mit einer Non-Xanthin-Struktur sind u.a. *SCH 58261* (5-amino-7(2-phenylethyl)-2-(2-furyl)-pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c] pyrimidine) und *ZM 241385* (4-(2-[7-amino-2-(2-furyl)][1,2,4,]-triazolo[2,3- α] [1,3,5] triazin-5-yl amino]ethyl)phenol) (CACCIARI et al. 2003; RALEVIC und BURNSTOCK 1998). Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte elbion Substanz A zählt zu den moderat selektiven Antagonisten mit einer Non-Xanthinstruktur und gehört strukturell zu der Gruppe der Aminopyrazolopyrimidine.

Die Affinität zum Adenosin-A_{2A} Rezeptor und die Selektivität der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Adenosinrezeptor-Antagonisten sind zusammenfassend in der Tab. 2 dargestellt. So wurde mit Theophyllin ein unselektiver und niedrig affiner Adenosinrezeptor-Antagonist eingesetzt. KW-6002 und die elbion Substanz A stellen dagegen subtypselektive und affine Adenosinrezeptor-Antagonisten dar. Die Selektivität der KW-6002 ist dabei etwa 5-fach stärker ausgeprägt als die der elbion Substanz A. Die Affinität zum Adenosin-A_{2A} Rezeptor hingegen ist bei der elbion Substanz A etwa 7-fach höher ausgeprägt als bei der KW-6002.

Tab. 2: Rezeptorbindungsverhalten am Adenosin-A₁ und A_{2A} Rezeptor und Funktionalität am Adenosin-A_{2A} Rezeptor der in der Arbeit verwendeten Adenosinrezeptor-Antagonisten

	Rezeptor- bindung IC ₅₀ [nmol/l]		Ratio	Rezeptor- bindung K _i [nmol/l]	Funktionalität cAMP-Anstieg K _i [nmol/l]
	A ₁	A _{2A}	A ₁ /A _{2A}	A _{2A}	A _{2A}
<i>Theophyllin</i>	8090,0	4730,0	1,7	4060,0	-
a) Xanthinderivat <i>KW-6002</i>	5000,0 #	109,0	≥ 45,9	94,0	27,9
b) Non-Xanthinderivat <i>elbion Substanz A</i>	124,0	13,0	9,5	11,0	13,6

Die in der Tabelle dargestellten Werte sind nicht veröffentlichte Werte, die in der molekularbiologischen Abteilung der elbion AG, Radebeul ermittelt wurden (EGERLAND et al. 2003).

bei 5000 nmol/l 48,7 % Inhibition

2.2 Morbus Parkinson

2.2.1 Allgemeines

Der Morbus Parkinson ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung mit Störungen der willkürlichen und unwillkürlichen Motorik. Morbus Parkinson zählt nach ODIN (2002) mit etwa 200.000 Betroffenen in Deutschland zu der zweithäufigsten neurodegenerativen Erkrankung nach der Alzheimer Krankheit und ist die häufigste Erkrankung der Basalganglien. Die Prävalenz liegt bei etwa 160 Erkrankten pro 100.000 Einwohnern. Betroffen sind von dieser bislang unheilbaren Erkrankung hauptsächlich ältere Menschen, der Ausbruch der Erkrankung erfolgt zumeist in der 5. – 6. Lebensdekade (DAUER und PRZEDBORSKI 2003). Bei einem Ausbruch der Erkrankung unter 40 Jahren spricht man vom sog. *early-onset* Morbus Parkinson, von dem etwa 10 % der Patienten betroffen sind. Männer tragen nach WOOTEN et al. (2004) ein 1,5-fach höheres Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken. Die Gründe dafür sind allerdings noch nicht geklärt.

Die Kardinalsymptome dieser Erkrankung, die auch als Parkinson-Trias bezeichnet werden, sind Akinese (Hemmung des Bewegungsstarts, Bewegungsarmut), Rigor (Muskelsteifigkeit) und Tremor (Muskelzittern) (POEWE und WENNING 1996). Die Ausprägungen der Akinese reichen dabei vom verlangsamten Bewegungsablauf

(Bradykinese) bis zur deutlich geschwächten Beweglichkeit (Hypokinese). Auch eine plötzliche Blockade der Bewegung (*freezing*-Effekt) kann auftreten. Die klinischen Symptome sind bei jedem Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt, beginnen oft einseitig und können sich unterschiedlich schnell entwickeln. Oft sind die Bewegungsstörungen von vegetativen Symptomen wie Seborrhoe, Hyperhidrosis und Thermoregulationsstörungen oder psychischen Symptomen wie Depression oder Demenz begleitet (POEWE und WENNING 1996). MCDONALD et al. (2003) geben an, dass etwa die Hälfte der Morbus Parkinson Patienten zusätzlich zu den Bewegungsstörungen an depressiven Symptomen leidet. Damit stellen Depressionen die häufigsten psychiatrischen Störungen bei der Parkinsonschen Erkrankung dar (KLEIN et al. 2004). Dabei kann die Depression zum einen reaktiv auf die primäre Erkrankung, die Parkinsonsche Erkrankung, zustande kommen. So ist der Stress, der durch die Erkrankung im Patienten erzeugt wird, ein wichtiger Einflussfaktor für die Ursache von Depressionen bei Morbus Parkinson (KLEIN et al. 2004; MCDONALD et al. 2003). Zum anderen kann die Depression bei der Parkinsonschen Erkrankung organisch bedingt sein.

Der Symptom-Komplex der Bewegungsstörung beruht auf einer massiven Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc) und der damit einhergehenden Dopamin-Verarmung des Striatums. Die Substantia nigra wird zu den Basalganglien gezählt. Die Basalganglien sind subkortikale Kerngebiete im Telencephalon, die an der Steuerung von Bewegungsabläufen beteiligt sind. Neben der Substantia nigra wird ihnen beim Menschen das Striatum, der Globus pallidus und der Nucleus subthalamicus zugerechnet (AFIFI 1994). Der Dopaminmangel führt klinisch zu den oben beschriebenen Störungen im willkürlichen Bewegungsablauf, da der Neurotransmitter Dopamin im Bereich des nigro-striatalen Systems innerhalb der Basalganglien modulierend in Bewegungsabläufe eingreift (ALEXANDER und CRUTCHER 1990). Dabei besteht eine Beziehung zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Abnahme des striatalen Dopamins. Nachgewiesene Degenerationen von Neuronen finden sich neben der Substantia nigra auch in anderen Gebieten des Hirnstammes, die in das meso-kortikolimbische System projizieren. So sind Neuronenschädigungen im Locus coeruleus und in den Raphekernen beschrieben (BECKER et al. 1997). Dabei handelt es sich um monoaminerge Transmittersysteme, die mit der Pathophysiologie der Depression in Verbindung gebracht werden.

In den meisten Fällen bleibt die Ursache bei der idiopathische Form des Morbus Parkinson unklar. Vermutlich handelt es sich insgesamt jedoch um ein multifaktorielles Geschehen. So führen DAUER und PREZDBORSKI (2003) als mögliche Faktoren in der Ätiopathogenese der Erkrankung neben einer genetischen Prädisposition unter

anderem oxidativen Stress, inflammatorische Prozesse, mitochondriale Defekte, Exzitotoxizität und apoptotische Mechanismen an.

Da die Ursachen dieser chronisch progredienten Erkrankung nicht ausreichend bekannt sind, erfolgt die Behandlung bislang rein symptomatisch und nur in experimentellen Ansätzen kausal. Die Pharmakotherapie der Erkrankung basiert dabei auf der Substitution des im Striatum fehlenden Dopamins. Dopamin selbst kann die Bluthirnschranke nicht überwinden, so dass dem entstehenden Mangel durch die Gabe von Levodopa (L-Dopa) entgegengewirkt wird. Die Aminosäure L-Dopa wird mittels aktiver Carriersysteme über die Bluthirnschranke ins ZNS transportiert und in dopaminergen Neuronen enzymatisch zu Dopamin umgewandelt. Der Dopamin-Vorläufer L-Dopa stellt nach wie vor den Goldstandard in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson dar, obwohl es unter der Anwendung zu Wirkungsfluktuationen (sog. *on-off* Effekt) und nach längerer Behandlung zu Dyskinesien kommt (JENNER 2003). Mit zunehmender Behandlungsdauer wird die erforderliche Menge an L-Dopa durch nachlassende Wirksamkeit immer größer (sog. *wearing off* Effekt), so dass nach alternativen medikamentösen Strategien gesucht wird.

Weiterhin kommen in der Pharmakotherapie Dopamin-Agonisten wie Bromocriptin oder Pergolid, MAO-B Hemmer wie Selegelin und COMT-Hemmer in Kombination mit L-Dopa (z.B. Tolcapon) zum Einsatz. Die genannten Substanzen führen entweder zu einer direkten Stimulation dopaminerger Rezeptoren im Striatum oder erhöhen den Dopamin-Spiegel im Striatum (ESTLER 2000). Weiterhin werden in der Pharmakotherapie NMDA-Antagonisten (z.B. Amantidin) eingesetzt, die durch eine Hemmung der glutamatergen Neurotransmission zu einer Verbesserung der motorischen Symptomatik führen können. Anticholinergika sollen cholinerge Einflüsse ausgleichen, die nach Verlust der dopaminergen Einflüsse im Striatum überwiegen. Sie werden oft zur Behandlung leichter Parkinsonfälle oder zu Beginn einer Behandlung und bei Parkinson-Patienten mit schweren cholinergen Krankheitserscheinungen wie vermehrtem Speichelfluss und Seborrhoe eingesetzt (ESTLER 2000).

Insgesamt ist die Pharmakotherapie der Erkrankung jedoch unbefriedigend und es wird an der Entwicklung neuartiger Medikamente gearbeitet. Als vielversprechend haben sich in diesem Zusammenhang die Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Antagonisten herausgestellt (siehe 2.1.2 und 2.1.3). Neben einem direkten Einfluss auf die Motorik durch antagonistische Interaktion der Adenosin-A_{2A} Rezeptoren und der Dopamin-D₂ Rezeptoren im Striatum wird den Adenosin-A_{2A} Adenosinrezeptor-Antagonisten eine neuroprotektive Wirkung zugesprochen. Diese Neuroprotektion könnte dazu führen, dass der Verlauf der chronisch-progredienten Erkrankung verlangsamt wird (CHEN et al. 2001; IKEDA et al. 2002; SCHWARZSCHILD et al. 2003). Theophyllin führte in einer klinischen Studie bei Parkinson-Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der

motorischen Symptome (MALLY und STONE 1994) und der selektive Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Antagonist KW-6002 befindet sich für die Indikation Morbus Parkinson bereits in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung (JENNER 2003; KNUTSEN und WEISS 2001).

2.3 Depression beim Menschen

2.3.1 Vorkommen

Depression gilt als eine psychiatrische Erkrankung und wird zu den sog. Gemüteskrankungen oder affektiven Störungen gezählt. Im Rahmen des Projektes "Global Burden of Disease" der Weltgesundheitsorganisation (WHO) konnte aufgezeigt werden, dass der Depression verglichen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen oder Volkskrankheiten nicht-psychiatrischer Genese wie z.B. Diabetes mellitus in den entwickelten Ländern die größte medizinische und gesundheitspolitische Bedeutung zukommt. Die WHO schätzt, dass die Depression bis zum Jahre 2020 die zweithäufigste Ursache krankheitsbedingter Erwerbsunfähigkeit nach den Herz-Kreislaufkrankungen sein wird (MURRAY und LOPEZ 1997). Ihre Häufigkeit liegt in den europäischen Ländern bei 5-10 % (LEPINE et al. 1997). Nach Schätzungen der WHO sind etwa 3-5 % der Weltbevölkerung von dieser Erkrankung betroffen. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Depression zu erkranken, wird von der WHO auf 20-30 % geschätzt. Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter liegt hauptsächlich zwischen dem 18. und 29. Lebensjahr (WITTCHEN et al. 1994). Dabei erkranken Frauen etwa zweimal so häufig wie Männer an einer Depression. Etwa 15 % der Patienten begehen im Laufe einer depressiven Erkrankung Selbstmord (WITTCHEN et al. 1994). Die Erkrankung beeinträchtigt in fundamentaler Weise die Lebensqualität der betroffenen Person und ihrer sozialen Umgebung und führt gleichzeitig zu erheblichen volkswirtschaftlichen Kosten.

In Deutschland gibt es schätzungsweise vier Millionen Menschen, die an einer behandlungsbedürftigen Depression leiden. Etwa 60-70 % davon befinden sich in hausärztlicher Behandlung und nur bei etwa 30-35 % wird die Erkrankung als Depression diagnostiziert. Nur zehn Prozent werden nach richtiger Diagnosestellung adäquat behandelt (MÖLLER et al. 2001).

2.3.2 Einteilung

Eine Depression wird heutzutage anhand klarer Ein- und Ausschlusskriterien diagnostiziert und klassifiziert. Die Diagnose und Klassifikation affektiver Störungen erfolgt anhand der beiden aktuell gültigen Klassifikationssysteme der WHO

(International Statistical Classification of Diseases and Related Health, 10th Revision (ICD-10) WHO 2005) und der American Psychiatric Association (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) APA 1994). Seit 1998 ist das ICD-10 das offizielle Klassifikationssystem im ambulanten und stationären Bereich der Bundesrepublik Deutschland.

Früher ging man bei der Klassifikation der Depression einzig von ätiologischen Gesichtspunkten aus. Auf diesen Kriterien beruhte das heute nicht mehr offiziell gültige sogenannte KIELHOLZ-Schema der Depressionen (KIELHOLZ 1971). Dabei wurde zwischen den psychogenen, endogenen und somatogenen Depressionen unterteilt. Bei den endogenen Depressionen wurde je nach Verlauf zwischen der unipolaren und der bipolaren Depression unterschieden, bei der sich depressive Zustände mit manischen Phasen abwechseln. Heute wird die Erkrankung anhand phänomenologischer Merkmale wie Krankheitsverlauf, Schweregrad und Symptomatik eingeteilt (MOMBOUR et al. 1990). Im ICD-10 (WHO 2005) werden die affektiven Störungen rein deskriptiv anhand der klinischen Hauptsymptome in sechs Kategorien mit jeweiligen Untergruppen eingeteilt. So wird zwischen manischen Episoden, bipolaren affektiven Störungen, depressiven Episoden sowie rezidivierenden, anhaltenden affektiven Störungen und anderen affektiven Störungen unterschieden. Aufgrund der Phänomenologie lassen sich verschiedene Formen der Depression unterscheiden, u.a. die gehemmte Depression und die agitierte Depression. Bei der gehemmten Depression kommt es zu einer Reduktion von Psychomotorik und Aktivität bis hin zum depressiven Stupor. Bei der agitierten Depression hingegen ist eine übermäßige motorische Aktivität, die mit einem Gefühl innerer Anspannung und Ängstlichkeit einhergeht, zu beobachten. Das zumeist unproduktiv-hektische Verhalten der Patienten zeigt sich in Verhaltensweisen wie Hin- und Herlaufen, Zappeln, Händeringen und Nicht-Stillsitzen-Können (MÖLLER et al. 2001).

2.3.3 Symptomatik

Bei einer Depression sind drei wesentliche Funktionsbereiche gestört. So treten psychische, psychomotorische und somatische Symptome auf. Die psychischen Symptome äußern sich etwa in einem Mangel an Antrieb, Gefühlen der Hoffnungslosigkeit, innerer Leere, Angst und gedrückter Stimmung. Zu den psychomotorischen Symptomen zählen psychomotorische Hemmung oder aber psychomotorische Agitiertheit. Psychosomatische Symptome stellen sich beispielsweise als Schlafstörungen, Appetitverlust, Schmerzen (Kopfschmerzen, Rückenschmerzen o.ä.) oder Kraftlosigkeit dar (MÖLLER et al. 2001). Nachfolgend werden die klinischen Hauptsymptome der Depression im Sinne des ICD-10 (WHO

2005) und des DSM-IV (APA 1994) beispielhaft erläutert, anhand derer die Diagnose einer Depression festgemacht wird.

Nach dem ICD-10 (WHO 2005) leidet ein Patient bei einer depressiven Episode unter gedrückter Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Fähigkeit zur Freude, das Interesse und die Konzentration sind vermindert. Ausgeprägte Müdigkeit kann nach jeder kleinsten Anstrengung auftreten. Der Schlaf ist meist gestört (Hyper- oder Insomnie) und der Appetit ist vermindert. Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind fast immer beeinträchtigt. Sogar bei der leichten Form kommen Schuldgefühle oder Gedanken über die eigene Wertlosigkeit vor. Die gedrückte Stimmung verändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert nicht auf Lebensumstände und kann von so genannten "somatischen" Symptomen begleitet werden, wie Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung bzw. Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust. Essentiell für eine Depression ist, dass die gedrückte Stimmung kein vorübergehendes Phänomen ist, sondern sich über einen längeren Zeitraum erstreckt. Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome ist eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer zu bezeichnen.

Das DSM-IV (APA 1994) spricht von einer sog. Majoren Depression, wenn mindestens fünf der untenstehenden Symptome (siehe Tab. 3) während derselben Zwei-Wochen Periode bestehen. Die Symptome müssen eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit darstellen. Mindestens eines der Symptome stellt dabei entweder depressive Verstimmung oder Freudlosigkeit/Interesselosigkeit dar.

Tab. 3: Symptome einer Depression (analog zum DSM-IV; APA 1994)

1. Depressive Verstimmung
2. Freudlosigkeit/Interesselosigkeit
3. Gewichts- oder Appetitveränderungen
4. Schlafstörungen (Hyper- oder Insomnie)
5. Apathie oder Agitiertheit
6. Antriebsmangel
7. Gefühle von Schuld oder Wertlosigkeit
8. Konzentrationsstörung oder Entscheidungsschwäche
9. wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid, Suizidversuch

2.3.4 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache für das Zustandekommen einer Depression ist trotz intensiver Forschung bis heute noch nicht ausreichend geklärt (WONG und LICINO 2001). Dies spiegelt sich ebenfalls in der zuvor beschriebenen veränderten Einteilung der affektiven Störungen wider, die sich vom ätiologischen hin zum deskriptiven Prinzip entwickelt hat.

WONG et al. (2001) und SULLIVAN et al. (2000) gehen davon aus, dass die Depression als eine multifaktorielle Erkrankung aufzufassen ist, bei der genetische Faktoren und Umweltfaktoren interagieren. Die Heritabilität geben die Autoren anhand der Ergebnisse von verschiedenen Zwillings- und Familienstudien mit 30-40 % für die Depression und mit 70 % für bipolare Erkrankungen und Schizophrenie an. Zu den meistzitierten umweltbedingten Risikofaktoren, die das Auftreten einer Depression begünstigen, gehören lebensgeschichtliche Ereignisse wie der Verlust der Eltern, Trennung, Arbeitslosigkeit und andere traumatische, belastende Ereignisse. Die depressionsfördernde Wirksamkeit eines Lebensereignisses wird jedoch vor allem durch die individuelle Disposition des betreffenden Menschen bestimmt. MÖLLER et al. (2001) sprechen in diesem Zusammenhang vom sog. Vulnerabilitätskonzept. Andere Erkrankungen können ebenfalls Auslöser für das Zustandekommen einer Depression sein oder mit einer Depression assoziiert sein. So geben MCDONALD et al. (2003) die Komorbiditätsrate der Parkinsonschen Erkrankung und der Depression mit bis zu 50 % an.

Auf eine Beteiligung von Neurotransmittern wie den Monoaminen Noradrenalin und Serotonin bei der Entstehung einer Depression kam man Mitte des 20. Jahrhunderts eher zufällig. So beschrieb BLOCH et al. (1954) die stimulierende und euphorisierenden Effekte von Iproniazid, das ursprünglich als Tuberkulostatikum eingesetzt und später als erster Vertreter der Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) in der Pharmakotherapie der Depression verwendet wurde (LOOMER et al. 1957). MAO-Hemmer erhöhen durch Blockade des Enzyms Monoaminoxidase die Konzentration der Monoamine im ZNS. Ausgehend von diesen Beobachtungen entwickelte Schildkraut Mitte der 60er Jahre die sog. Monoaminmangel-Hypothese der Depression (SCHILDKRAUT 1965). Er führte einen depressiven Zustand auf einen funktionellen Mangel des Neurotransmitters Noradrenalin zurück. COPPEN et al. (1972) machten wenig später den Mangel eines weiteren Neurotransmitters, des Indolamins Serotonin für das Zustandekommen einer Depression verantwortlich. Neben dem Serotonin und Noradrenalin wird auch dem Dopamin eine wichtige Bedeutung zugeschrieben (EL YACOUBI et al. 2001a, 2003).

Zusammenfassend macht die Monoaminmangel-Hypothese eine Dysregulation und/oder eine Beeinträchtigung biogener Amine wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin für die Entstehung von depressiven Erkrankungen verantwortlich. Als Ursache gilt entweder ein Mangel an Transmittern im synaptischen Spalt oder eine verringerte Sensibilität der postsynaptischen Rezeptoren dieser Transmitter (ESTLER 2000). Die Hypothese konnte durch labordiagnostische und histopathologische Befunde bei depressiven Menschen bestätigt werden. So zeigten OWENS und NEMEROFF (1994) in Untersuchungen, dass Urin und Liquor depressiver Menschen nur wenig Ab- oder Umbauprodukte von Noradrenalin und niedrige Spiegel von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), dem Hauptmetabolit von Serotonin, aufweisen und in der Hirnrinde depressiver Suizidopfer eine erhöhte Dichte bestimmter Noradrenalinrezeptoren zu finden ist. Dies deutet auf einen funktionellen Mangel an Noradrenalin hin. Mittels SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) wurden in den Basalganglien erhöhte Wiederaufnahmewerte für Dopamin, also eine verstärkte Verfügbarkeit von Dopamin-Transportern gefunden (BRUNSWICK et al. 2003). Im Striatum depressiver Patienten fanden SHAH et al. (1997) eine erhöhte Bindung eines Dopamin-D_{2/3} Liganden. Die Autoren führen diese Erhöhung auf eine reduzierte dopaminerge Funktion durch eine reduzierte Freisetzung von Dopamin oder eine sekundäre Hochregulierung von Dopamin-D₂ Rezeptoren bei der Depression zurück. Im Plasma depressiver Menschen ist häufig ein geringerer Spiegel der Aminosäure Tryptophan, einer Vorstufe des Serotonins, festzustellen (NEMEROFF 2002). Darüber hinaus sind eine verminderte Aufnahme von Serotonin in Thrombozyten und eine erhebliche Verminderung der serotonergen Funktion in definierten und depressionsrelevanten Hirnarealen zu beobachten (NEMEROFF 2002; OWENS und NEMEROFF 1994). Neben diesen Befunden wird die Monoaminmangel-Hypothese durch die klinische Wirksamkeit von Antidepressiva, die die Konzentration von Monoaminen im synaptischen Spalt erhöhen, unterstützt (RIEDERER et al. 1993). Noradrenerge und serotonerge Transmissionssysteme besitzen weitläufige Projektionen in verschiedene Bereiche des Gehirns, wie das limbische System, den Hypothalamus und den Cortex. Das limbische System stellt eine strukturelle Einheit zwischen dem Neocortex (Großhirn) und dem Stammhirn (Paleocortex) dar. Neben anderen anatomischen Strukturen gehören dem limbischen System der Hippokampus und die Amygdala an. Als Funktionseinheit des Gehirns dient das limbische System der Verarbeitung von Emotionen und dient der Entstehung von Triebverhalten. Symptome der Depression spiegeln einen Verlust der normalen Regulation limbischer Strukturen wider. Diese Dysfunktion des limbischen Systems kann durch die Dysbalance verschiedener Neurotransmitter und durch Veränderungen in der Empfindlichkeit und Dichte von Rezeptoren in diesen Gehirnarealen bedingt sein

(MÖLLER et al. 2001).

Neben den dargestellten Störungen der Neurotransmission stellen weitere Erklärungsansätze zur Ätiopathogenese der Depression die Bedeutung von Stress in den Vordergrund. Eine Antwort des Körpers auf Stress wird dabei durch das Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde vermittelt. Diese anatomischen Strukturen werden zusammen als hypothalamo-hypophysäre-adrenokortikale (*hypothalamic-pituitary-adrenal*) oder HPA-Achse bezeichnet. Neuroendokrinologische Befunde weisen im Zusammenhang von Stress und Depression auf Störungen in der Regulation dieser HPA-Achse hin (MÖLLER et al. 2001). Depression geht in den meisten Fällen mit einer Hyperaktivität der HPA-Achse einher (HOLSBOER 2000). Zustandsabhängig finden sich eine erhöhte Freisetzung von Kortikotropin-Releasing-Hormon, adrenokortikotropem Hormon und Kortisol sowie eine fehlende Suppression im Dexamethason-Test (MÖLLER et al. 2001). Diese Veränderungen entsprechen einer Aktivierung von Stress-assoziierten Systemen. Tiere mit einer Hyperaktivität der HPA-Achse zeigen ähnliche Verhaltensmuster wie depressive Menschen (OWENS und NEMEROFF 1993). Neben Analogien im Verhalten ist auch der Serum-Kortikosteron-Spiegel von Versuchstieren in entsprechenden Tiermodellen der Depression wie beispielsweise dem *Chronic Mild Stress* Modell (ITOH et al. 2004; MARCILHAC et al. 1997) analog zum Kortisol-Spiegel im Serum depressiver Patienten (OWENS und NEMEROFF 1993) oft deutlich erhöht.

2.3.5 Antidepressiva

Im Bereich der Pharmakotherapie liegen heute zahlreiche antidepressive Medikamente zum gezielten Einsatz bei den verschiedenen depressiven Störungen vor. Bei etwa 30-40 % der Patienten ist die pharmakotherapeutische Behandlung der Depression mit den gängigen Antidepressiva allerdings nicht wirksam (WONG und LICINIO 2001).

Antidepressiva weisen unterschiedliche Wirkungsprofile auf. Den verschiedenen Stoffen ist allerdings eine stimmungsaufhellende und antriebsnormalisierende Wirkung gemein. Nach ESTLER (2000) entsprechen die heutigen Antidepressiva mit ihrer pharmakologischen Wirkung der Monoaminmangel-Hypothese der Depression. Die Pharmakotherapie beruht dabei auf einer Erhöhung von Neurotransmittern und einer Förderung der Funktion von Monoaminen wie Noradrenalin, Serotonin und Dopamin im Gehirn.

Antidepressiva werden unter anderem nach ihrer chemischen Struktur unterteilt. Zu dieser Gruppe zählen die trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva. Vertreter der trizyklischen Antidepressiva (TCA) sind z.B. Imipramin, Amitriptylin und Desipramin, ein Vertreter der tetrazyklischen Antidepressiva ist Maprotilin. Diese älteren Antidepressiva greifen wenig selektiv in mehrere Neurotransmittersysteme ein.

Sie sind breit und gut wirksam, aufgrund ihrer Nebenwirkungen werden sie therapeutisch heutzutage jedoch meist nur bei schweren Formen der Depression eingesetzt (MÖLLER et al. 2001). Nach klinisch-therapeutischem Wirkprofil kann man nach ESTLER (2000) innerhalb der TCA zwischen drei verschiedenen Wirkungstypen unterscheiden: dem Desipramin-Typ (psychomotorisch aktivierend und antriebssteigernd), dem Imipramin-Typ (psychomotorisch neutral/stabilisierend) und dem Amitriptylin-Typ (sedierend, dämpfend, anxiolytisch). In der Regel gilt, dass Substanzen mit bevorzugter Hemmung des Noradrenalin- Rücktransportes (wie Desipramin oder Nortriptylin) stärker antriebssteigernd wirken. TCA mit überwiegender Wirkung auf Serotonin (wie Amitriptylin oder Clomipramin) wirken hingegen stärker stimmungsaufhellend (ESTLER 2000). TCA vom Amitriptylin-Typ werden daher in der Pharmakotherapie der agitierten Depression eingesetzt (MÖLLER et al. 2001).

Neuere Antidepressiva werden nicht strukturell, sondern aufgrund ihres chemischen Wirkungsmechanismus unterteilt. Die wesentlichen Gruppen sind dabei die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (z.B. Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin), selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) wie Reboxetin oder Medikamente mit dualem Wirkmechanismus (selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Venlafaxin). Eine weitere Gruppe stellen die MAO-Inhibitoren dar. Das am Abbau von Katecholaminen maßgeblich beteiligte Enzym liegt in Form zweier Isoenzyme – MAO-A und MAO-B - vor. MAO-A desaminiert beim Menschen vorwiegend Serotonin und Noradrenalin (RIEDERER et al. 1993), wohingegen Dopamin durch beide Isoenzyme metabolisiert wird. Die Inhibition der MAO-A ist allerdings der entscheidende Faktor für einen antidepressiven Effekt (MÖLLER und VOLZ 1996). Ein irreversibler und unselektiver MAO-Inhibitor ist das Tranylcypromin, ein reversibler und selektiver MAO-A Inhibitor ist das Moclobemid. Moclobemid wird neben TCA vom Desipramin-Typ (z.B. Nortriptylin) als nicht-sedierendes Antidepressivum zur Therapie der gehemmten Depression, die mit einer Antriebs- und Denkhemmung einhergeht, eingesetzt (MÖLLER et al. 2001). Abschließend sind noch die sog. atypischen Antidepressiva wie Trazodon oder Mirtazepin sowie Phytopharmaka wie das Johanniskraut zu nennen.

Interessant ist, dass eine Erhöhung der Neurotransmitter-Konzentration bereits innerhalb kurzer Zeit nach Gabe der Antidepressiva auftritt, wohingegen ein vom Patienten wahrnehmbarer antidepressiver Effekt erst nach einer mehrwöchigen Verzögerung einsetzt (MÖLLER et al. 2001). LICINIO und WONG führen diese Wirkungslatenz darauf zurück, dass es durch den akuten Effekt auf die Neurotransmitter-Konzentration zu einer Beeinflussung der Gentranskription kommt. Dies führt zu einem direkten, jedoch nicht akuten Einfluss auf die Rezeptordichte

(MÖLLER et al. 2001) und deren Sensitivität (LICINIO und WONG 2004; WONG und LICINIO 2001). Neben diesem Einfluss auf extrazellulärer Ebene wirken Antidepressiva auch auf intrazelluläre Informationssysteme, was sowohl deren antidepressive Wirkung als auch deren Wirkungslatenz erklären könnte (GOULD und MANJI 2002). So kommt es nach chronischer Gabe von Antidepressiva zu einer Veränderung der intrazellulären cAMP-Spiegel mit nachfolgendem Anstieg von cAMP-abhängigen Proteinkinasen (POPOLI et al. 2000). Die Proteinkinasen bedingen ihrerseits einen Anstieg des cAMP-*response element-binding protein* (CREB) (GOULD und MANJI 2002). So konnten D'SA und DUMAN (2002) nach chronischer Gabe von verschiedenen Klassen von Antidepressiva (u.a. SSRI wie Fluoxetin und Sertralin und TCA wie Desipramin und Imipramin) eine Hochregulierung der Expression von CREB-mRNA und eine Erhöhung der CREB-Proteinlevel im Hippokampus von Ratten feststellen. Bei CREB handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der Gene aktiviert, die u.a. die Expression des neurotrophischen Proteins BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) kontrollieren (GOULD und MANJI 2002). Das Neurotrophin BDNF hat einen Einfluss auf das Überleben und die Differenzierung von Neuronen im reifen Hirn (D'SA und DUMAN 2002; GOULD und MANJI 2002) und wird neben anderen Einflussfaktoren für eine neuronale Plastizität und eine neuroprotektive Wirkung verantwortlich gemacht (ITOH et al. 2004). Ratten, die mäßigem Stress ausgesetzt werden, zeigen eine verminderte Expression von BDNF im Hippokampus, was für eine vermehrte neuronale Vulnerabilität und reduzierte Proliferation im Hippokampus spricht (D'SA und DUMAN 2002). In Hirnschnitten von Patienten, die an einer Depression litten, ließen sich ebenfalls erniedrigte CREB und BDNF-Spiegel finden.

Weitere Evidenz für die Beteiligung des intrazellulären cAMP-Systems und der daraus resultierenden Induktion neuroprotektiver Proteine an einer antidepressiven Wirkung (D'SA und DUMAN 2002) zeigten ITOH et al. (2004). So führte die chronische Gabe von Rolipram, einem Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitor, zu einem antidepressiven Effekt im *Learned Helplessness* bei Ratten, einem Tiermodell der Depression (siehe 2.4.2.2).

2.4 Tiermodelle in der ZNS-Forschung

Um einen genauen Einblick in die Pathophysiologie von komplexen Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Depression zu erhalten und für die Entwicklung und Testung diagnostischer und therapeutischer Verfahren ist der Einsatz von in vivo Modellen in der ZNS-Forschung unerlässlich. Grundsätzlich soll nach SCHUURMAN und BENZ (1989) jedes Tiermodell die beim Menschen zu therapierende Erkrankung möglichst

genau abbilden. Besonders psychische Erkrankungen wie beispielsweise die Depression bilden jedoch keine nosologische Einheit und auch die Ursache des Morbus Parkinson ist vermutlich multifaktoriell bedingt, so dass ein exaktes Abbild der beiden genannten Erkrankungen in einem Tiermodell nicht zu erreichen ist. Trotz allem sollte ein gutes Tiermodell in allen wesentlichen pathophysiologischen Prozessen denen der menschlichen Erkrankung möglichst nahe kommen. Zur Anwendung kommen dabei in der in vivo Forschung Modelle, die sich einer unterschiedlichen Herangehensweise bedienen. So wird bei Krankheitsmodellen die zu untersuchende Erkrankung des Menschen in der eingesetzten Labortierart als Ganzes modelliert. Zu diesem Zweck werden Tiere verwendet, die an einem der menschlichen Krankheit identischen oder ähnlichen Leiden erkrankt sind (z.B. transgene Diabetes mellitus Mäuse). In Symptommodellen hingegen wird durch Beeinflussung der Umgebung der Labortiere oder durch pharmakologische Manipulation versucht, einzelne klinische Symptome der menschlichen Erkrankung zu induzieren. Ein Beispiel für ein Symptommodell ist die Haloperidol-induzierte Katalepsie, welches als Modell für die Parkinsonsche Erkrankung verwendet wird. Hierbei werden in den Versuchstieren nur die motorischen Symptome Rigor und Akinese induziert, das Gesamtbild der Erkrankung wird dabei jedoch nicht dargestellt.

Ein aussagekräftiges Tiermodell sollte nach WILLNER (1984) drei verschiedenen Gültigkeitskriterien entsprechen: *face validity*, *predictive validity* und *construct validity*. Die Augenscheinvalidität oder auch offensichtliche Validität (*face validity*) gibt dabei die Analogie zwischen dem Tiermodell und dem klinischen Erscheinungsbild im Menschen an. Bezogen auf ein Modell der Depression ist beispielsweise zu beurteilen, wie sehr die auf unterschiedliche Art und Weise induzierten Verhaltensveränderungen beim Tier (siehe dazu Tab. 4) dem klinischen Bild beim Menschen entspricht. Ein Tiermodell besitzt Vorhersagevalidität (*predictive validity*), wenn eine pharmakologische oder Voraussagegültigkeit geliefert wird. So sollte ein Tiermodell klinisch wirksame Therapeutika von unwirksamen Substanzen unterscheiden. Die Möglichkeit von falsch positiven resp. falsch negativen Ergebnissen sollte dabei im Idealfall möglichst gering sein. Die Konstruktgültigkeit (*construct validity*) eines Tiermodells impliziert, dass die im Tiermodell beobachtete Verhaltensauffälligkeit kausal durch eine ähnliche Ursache bedingt ist wie die Erkrankung beim Menschen. Da sowohl die Depression als auch Morbus Parkinson als Erkrankung keine nosologische Einheit bilden, sondern vielmehr eine multifaktorielle Ätiopathogenese aufweisen, ist die *construct validity* oft das limitierende Gültigkeitskriterium bei einem Tiermodell der ZNS-Forschung.

2.4.1 Tiermodelle für Morbus Parkinson

Bei Tieren tritt keine spontane Entwicklung des Morbus Parkinson auf. Aus diesem Grund wurden verschiedene Modelle zur Simulation des klinischen Erscheinungsbildes entwickelt. In den hier beschriebenen Modellen werden die typischen Symptome des Morbus Parkinson durch Psychopharmaka oder selektive Neurotoxine induziert und die dadurch bedingten Verhaltensveränderungen analysiert.

Eine Induktion von Parkinson-Symptomen bei Ratte oder Maus erfolgt beispielsweise in der Haloperidol-induzierten Katalepsie. Dieses Modell basiert auf einem medikamentös ausgelösten Parkinson-Syndrom, wie es bei Menschen durch Behandlung mit Neuroleptika hervorgerufen werden kann. Klassischerweise wird dazu das Neuroleptikum und Dopamin-D₂ Rezeptor-Antagonist Haloperidol benutzt. Diese pharmakologische Manipulation führt zu einer Veränderung der motorischen Fähigkeiten. Die Symptome Rigor und Akinese werden dabei unter dem Begriff "Katalepsie" zusammengefasst. Um das Ausmaß der Katalepsie zu quantifizieren, wird das betroffene Tier in eine bestimmte Position gebracht, die es unter normalen Umständen nicht lange freiwillig beibehalten würde (HORNYKIEWICZ 1975). Das Verharren in dieser unnatürlichen Position wird als kataleptischer Zustand bezeichnet. Bewertet wird die Stärke der Katalepsie anhand der Dauer, die die Tiere in der abnormen Haltung etwa auf einem Holzwürfel verharren, bevor sie sich willkürlich bewegen (KANDA et al. 1994). Die Induktion dieser Symptome durch eine funktionelle Störung der dopaminergen Neurotransmission und dem damit einhergehenden abnormen motorischen Verhalten ist im Gegensatz zur Behandlung mit Neurotoxinen reversibel. Standard-Therapeutika in der Parkinson-Therapie wie L-DOPA und Bromocriptin erweisen sich in diesem Test als wirksam und verringern die Haloperidol-induzierte Beeinträchtigung des motorischen Verhaltens (KOBAYASHI et al. 1997), wodurch das Modell ein ausreichendes Maß an *predictive validity* erlangt. Der Einfluss von Adenosinrezeptoren und die antikataleptische Wirksamkeit von Adenosinrezeptor-Antagonisten wird seit Anfang der 90er Jahre zunehmend untersucht (FERRE et al. 1991a; ZARRINDAST et al. 1993). Neben der antikataleptischen Wirksamkeit von unselektiven Adenosinrezeptor-Antagonisten wie z.B. Theophyllin führen zahlreiche Autoren die antikataleptische Wirksamkeit von selektiven Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Antagonisten wie SCH 58261 oder KW-6002 (KANDA et al. 1994; MANDHANE et al. 1997; SHIOZAKI et al. 1999) in diesem Modell an. Der Nachteil dieses Tiermodells liegt jedoch in der ausschließlich symptomatischen Darstellung der Erkrankung in der jeweils verwendeten Versuchstierspezies. Die *face validity* dieses Modells ist lediglich als gering zu bewerten, da sich die Darstellung der klinischen Symptomatik lediglich auf die motorischen Symptome beschränkt. Pathophysiologische neurodegenerative

Prozesse wie die Lewy Bodies oder eine Mikrogliosis, die darüber hinaus für die Erkrankung charakteristisch oder sogar pathognomonisch sind, können durch die Haloperidol-induzierte Katalepsie nicht nachgestellt werden. SANBERG et al. (1988) führen weiterhin die Schwierigkeiten der Standardisierbarkeit dieses Tiermodells innerhalb verschiedener Laboratorien als einschränkendes Kriterium auf.

Neben der zuvor dargestellten transienten pharmakologischen Manipulation, die eine funktionelle Störung der dopaminergen Neurotransmission auslöst, können durch chemische Substanzen wie die Neurotoxine MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin), 6-OHDA (6-Hydroxydopamin) oder Rotenon selektiv dopaminerge Neuronen im Gehirn der Versuchstiere zerstört werden. Der in diesen Modellen des Morbus Parkinson hervorgerufene Dopamin-Verlust kommt den pathologischen Vorgängen auf zellulärer Ebene im Striatum deutlich näher als das zuvor beschriebene Symptommodell der Haloperidol-induzierten Katalepsie (KAAKKOLA und TERAIVAINEN 1990). Das sog. Ungerstedt-Modell (UNGERSTEDT und ARBUTHNOTT 1970) stellt nach wie vor eines der Basismodelle für die Erkrankung des Morbus Parkinson dar. Bei diesem Schädigungsmodell wird bei Nagern und Primaten durch eine unilaterale Injektion von 6-OHDA entweder in die Pars compacta der Substantia nigra oder in das mediale Vorderhirnbündel eine Degeneration des ipsilateralen nigro-striatalen Projektionsweges und damit einhergehend ein Dopaminverlust im ipsilateralen Striatum induziert. Die Tiere zeigen nach der Degeneration Verhaltensänderungen wie Stereotypien und ipsilaterale Körperrotationen. Die ipsilaterale, geschädigte Seite liefert wie beim Morbus Parkinson durch das striatale Dopamin-Defizit einen geringeren motorischen Antrieb, so dass es zu einem Ungleichgewicht zwischen den beiden Hirnhälften kommt. Drehungen zur kontralateralen, intakten Gehirnhälfte werden durch Dopaminrezeptor-Antagonisten (z.B. Apomorphin) induziert. Als Kompensation auf den Dopamin-Mangel auf der lädierten Seite kommt es hier zu einer Hypersensibilität und Vermehrung der Dopamin-Rezeptoren. Die derart sensitivierten Dopamin-Rezeptoren sprechen verstärkt auf Dopaminrezeptor-Agonisten an und rufen ein Ungleichgewicht in entgegengesetzter Richtung hervor, dass sich in kontralateralem Drehverhalten darstellt. Dieses Tiermodell eignet sich nach BEAL (2001) vor allem für das pharmakologische Screening von dopaminergen Substanzen und Stoffen mit Wirkung auf die Dopamin-Rezeptoren. Der selektive Adenosin-A_{2A} Rezeptor-Antagonist SCH 58261 bewirkt in Kombination mit dem Dopamin-D₂ Rezeptor-Agonisten Quinpirol eine Steigerung des kontralateralen Drehverhaltens bei der 6-OHDA lädierten Ratte (FUXE et al. 2001). Ein weiteres Schädigungsmodell stellt das MPTP-Modell dar, das an Affen und Mäusen eingesetzt wird. Durch das eigentliche Toxin, das MPP⁺ (1-Methyl-4-

phenylpyridiniumion), das selektiv über Dopamintransporter in dopaminerge Neuronen aufgenommen wird und hier zum Tod der Zellkörper in der Pars compacta der Substantia nigra führt, kommt es bei Primaten zu einem Parkinson-ähnlichen Syndrom mit Bradykinese, Rigidity, Gang- und Standinstabilitäten, Einschränkungen in der Bewegungsinitialisierung, Maskengesicht und Tremor (BEAL 2001; KAAKOLA und TERAVAINEN 1990). Das dabei induzierte Syndrom kommt der klinischen Symptomatik deutlich näher als das zuvor beschriebene Modell der Haloperidol-induzierten Katalepsie und verleiht diesem Modell damit eine deutlich höhere *face validity*. Zudem werden neben dem veränderten Verhalten nach KAAKOLA und TERAVAINEN (1990) auch biochemische und neuropathologische Veränderungen in diesem Tiermodell induziert, die dem menschlichen Erkrankungsbild ähneln. Der selektive Adenosin-A_{2A} Rezeptorantagonist KW-6002 zeigte eine Anti-Parkinson-Wirkung in diesem Tiermodell, indem er die motorische Aktivität bei MPTP-geschädigten Marmosets signifikant steigern konnte (BIBBIANI et al. 2003; JENNER 2003; KANDA et al. 1998).

2.4.2 Tiermodelle in der Depressionsforschung

Bei der Depression handelt es sich um eine multifaktoriell bedingte und komplexe psychische Erkrankung, deren klinisches Bild zusätzlich von psychomotorischen und somatischen Veränderungen begleitet wird. Diese Mannigfaltigkeit der Erkrankung in Tiermodellen nachzustellen, ist nur begrenzt möglich und darüber hinaus äußerst schwierig zu standardisieren (O'NEIL und MOORE 2003). So sind beispielsweise Symptome wie gesteigertes Nachdenken über den Tod oder Suizidgedanken und übermäßige Schuldgefühle, wie sie häufig bei depressiven Patienten anzutreffen sind, in keinem Tiermodell der Depression darstellbar (CRYAN et al. 2002).

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über einige in der Depressionsforschung verwendete Tiermodelle gegeben. Dabei wird ebenfalls auf die unter 2.4 angeführten Gültigkeitskriterien eingegangen und es werden die Vorteile und Schwächen der jeweiligen Modelle aufgezeigt. Eingehender dargestellt werden die beiden in dieser Arbeit durchgeführten Depressionsmodelle, der *Forced Swim Test* an der Maus und die Olfaktorische Bulbektomie an der Ratte.

Ein depressionsähnlicher Zustand eines Versuchstieres kann auf verschiedene Art und Weise induziert werden. Innerhalb der in der Depressionsforschung verwendeten Tiermodelle kann dabei zwischen vier verschiedenen Einflussfaktoren unterschieden werden (siehe Tab. 4). So kann ein derartiger Zustand beispielsweise durch pharmakologische Interaktion erreicht werden. Andere Modelle bedienen sich genetischer Veränderungen oder versuchen durch chirurgische

Manipulationen/Läsionen ein Verhalten zu induzieren, das dem klinischen Erscheinungsbild der Depression nahe kommt. Am häufigsten verwendet werden derzeit allerdings Tiermodelle, die durch äußere Faktoren, wie z.B. Stress-Faktoren, bei den Versuchstieren einen depressionsähnlichen Zustand induzieren.

Tab. 4: Beispiele für Tiermodelle der Depression

Tiermodelle basierend auf	
A) Pharmakologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reserpin-Antagonismus ^(a) ▪ Amphetamin-Entzug ^(a)
B) Stress	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Learned Helplessness</i> ^(b,c) ▪ <i>Chronic Mild Stress</i> ^(d) ▪ <i>Forced Swim Test, Tail Suspension Test</i> ^(e) ▪ <i>Early Social Isolation</i> ^(a)
C) Genetik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Flinders line sensitive</i> (FSL) Ratten ^(f) ▪ <i>Swim low-active</i> (SwLo) Ratten ^(g)
D) Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Olfaktorische Bulbektomie ^(h)

(a) WILLNER 1984; (b) OVERMIER und SELIGMAN 1967; (c) ITOH et al. 2004; (d) KATZ 1982; (e) PORSOLT et al. 1977a; (f) OVERSTREET 1993; (g) WEISS et al. 1998; (h) CAIRNCROSS et al. 1977

2.4.2.1 Tiermodelle basierend auf pharmakologischer Induktion

Eines der frühesten Tiermodelle der Depression, der Reserpin-Antagonismus, untersucht die pharmakologische Interaktion zwischen Reserpin und Antidepressiva (COSTA et al. 1960). Das Rauwolfia Alkaloid Reserpin wurde 1951 isoliert und als Tranquilizer, Antihypertonikum und Neuroleptikum (heute obsolet) eingesetzt. Als zentrale Nebenwirkungen traten bei 10 % der Patienten, die Reserpin gegen Bluthochdruck einnahmen, schwere Depressionen mit erhöhter Suizidgefahr auf (FREIS 1954). Die Depressionen sind sehr wahrscheinlich durch die Entspeicherung von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin im ZNS bedingt, da es Reserpin-induziert zu einer irreversiblen Schädigung der Katecholamin-Speichervesikel in den Synapsen kommt (ESTLER 2000). Mit Reserpin behandelte Versuchstiere zeigen extrapyramidal-motorische Symptome wie Katalepsie, Hypothermie oder Ptosis (Herabhängen der oberen Augenlider). Mit der Aufhebung der Reserpin-induzierten Verhaltensänderungen durch TCA und MAO-Inhibitoren beweist dieses Modell lediglich eine eingeschränkte prädiktive Gültigkeit. So sind neuere Antidepressiva, die keine strukturelle Ähnlichkeit mit TCA oder MAO-Inhibitoren und keine dopaminerge Wirkung aufweisen, in diesem Modell unwirksam, wohingegen eine große Anzahl nicht antidepressiv-wirksamer Substanzen wie Antiparkinsonmittel (z.B. L-Dopa) in diesem Test zu falsch positiven Ergebnissen führen (WILLNER 1984). Darüber hinaus

imitieren die angeführten Verhaltensveränderungen nur teilweise das klinische Bild der Depression. Zudem scheint nach aktuellen Erkenntnissen nicht allein der Mangel an Monoaminen ursächlich an der Entstehung einer Depression beteiligt zu sein. Damit sind neben der prädiktiven Validität auch die Konstrukt- und Augenscheinvalidität in diesem Modell als begrenzt zu bewerten (WILLNER 1984). Das Modell wird heute nur noch selten angewendet.

2.4.2.2 Tiermodelle basierend auf Stress

Bei der Entstehung einer Depression sind neben endogenen Faktoren auch exogene Faktoren ursächlich beteiligt. Ausgehend von der Annahme, dass Stress eine Rolle bei der Ätiologie depressiver Erkrankungen spielt, wurden in der Vergangenheit zunehmend verhaltensorientierte Tiermodelle auf der Basis der Beziehung zwischen Stress und Depression aufgebaut (SCHUURMAN und BENZ 1990). Als Stressoren werden unterschiedliche experimentelle Faktoren eingesetzt, unter anderem elektrische Fußschocks, soziale Isolation, maternale Deprivation oder Stress durch Schwimmen in einem engen Behältnis (Übersicht zu verschiedenen experimentellen Stressoren in HEINRICHS und KOOB 1997). Diese Stressoren führen zu Verhaltensänderungen der Tiere, die dem klinischen Bild der Depression näher kommen als die Modelle mit pharmakologischer Induktion.

Learned Helplessness als Modell der Stress-induzierten Depression

OVERMIER und SELIGMAN (1967) entwickelten das Prinzip der *learned helplessness* (gelernte Hilflosigkeit). Im ersten Teil des Experimentes (Trainingsphase) wurden Hunde dabei mehrfach hintereinander unkontrollierbaren elektrischen Fußschocks ausgesetzt, wobei weder Flucht- noch Vermeidungsverhalten gegenüber dem aversiven Reiz möglich war. Im zweiten Teil des Experimentes (Testphase) wurden die Tiere wiederum einem elektrischen Schock ausgesetzt, dem sie diesmal jedoch ausweichen konnten. Die Tiere weichen dem Schock jedoch nicht aus (SELIGMAN et al. 1968). Im ersten Teil des Experiments machen die Versuchstiere die Erfahrung, dass ihre Reaktionen und die aversiven Reize voneinander unabhängig sind. Sie lernen, dass nichts von dem, was sie tun, eine die negativen Reize vermeidende oder kontrollierende Wirkung hat. Daraus resultiert eine Hilflosigkeitserwartung, die auf andere Situationen generalisiert wird, selbst wenn in diesen Situationen erfolgreiches Verhalten möglich wäre (*escape deficit behaviour*). Aus ethischen Gründen wird dieser Versuch beim Hund in Deutschland allerdings nicht mehr durchgeführt. Eine Variation stellt die sog. *shuttle box*-Apparatur dar, in der Ratten in der Trainingsphase mehrfach hintereinander unkontrollierbaren aversiven Stimuli ausgesetzt werden. In der

Testphase zeigen die durch diese Stimuli gestressten Tiere gegenüber nicht-gestressten Kontrolltieren Defizite im Fluchtverhalten (ITOH et al. 2004) und damit ein ähnliches Bild der gelernten Hilflosigkeit wie die Hunde im ursprünglichen Versuchsaufbau. Die motivationalen, kognitiven und emotionalen Defizite der Versuchstiere ähneln damit einigen Symptomen der Depression (ROSELLINI und SELIGMAN 1975; SELIGMAN und BEAGLEY 1975). Darüber hinaus ist der Serotoninspiegel bei hilflosen Tieren vermindert (HELLHAMMER et al. 1984). Auch bei Menschen mit Depressionen ist häufig ein erniedrigter Serotoninspiegel zu beobachten (NEMEROFF 2002). Der Plasma-Kortikosteron-Spiegel der gestressten Ratten ist im Vergleich zu nicht-gestressten Ratten in diesem Modell analog zum erhöhten Kortisol-Spiegel bei depressiven Menschen langanhaltend erhöht (ITOH et al. 2004).

Trizyklische Antidepressiva wie Desipramin und verschiedene Vertreter aus der Gruppe der SSRI (u.a. Citalopram) reduzieren die Hilflosigkeitserwartung von Ratten in der *shuttle box* und wirken somit antidepressiv (MARTIN et al. 1990). Damit ist neben der *face validity* und der *construct validity* ebenfalls eine prädiktive Gültigkeit des Modells zu erkennen (WILLNER 1984).

Forced Swim Test als Modell der Stress-induzierten Depression

Der *Forced Swim Test* wurde von Porsolt entwickelt (PORSOLT et al. 1977a). In diesem Versuch soll mit Hilfe des Stressors Schwimmen ein depressionsähnlicher Zustand bei Ratten oder Mäusen induziert werden.

Die Versuchstiere werden am ersten Versuchstag für einen bestimmten Zeitraum (meist 15 min) in ein enges, wasserbefülltes Glas gesetzt, aus dem es keine Möglichkeit zur Flucht gibt. Nach anfänglich aktiven Schwimm- und Kletterbewegungen, mit deren Hilfe die Tiere einen Ausweg aus ihrer Lage zu finden versuchen, geben die Tiere scheinbar ihre Hoffnung auf eine Fluchtmöglichkeit auf und lassen sich in einer charakteristischen Haltung passiv treiben. Dieses Aufgabeverhalten (*behavioural despair*) wird durch den Zustand der Immobilität dargestellt und in der Literatur oft mit dem Begriff *floating* bezeichnet. In diesem Zustand bewegen sich die Tiere nur noch, um ihren Kopf über Wasser zu halten und machen lediglich kleine, langsame Bewegungen mit den Vorderpfoten oder zeigen ein leichtes Schwanken des Gesamtkörpers, um das Gleichgewicht zu erhalten (PORSOLT et al. 1977a; PORSOLT et al. 1977b). Ausgehend von dem Verhalten der Tiere werden Parallelen zu der Passivität und Antriebslosigkeit depressiver Patienten gezogen. Bei Ratten wird 24 h später die Wirkung von Substanzen auf die Dauer der Immobilität getestet (WILLNER 1984). Eine Verringerung der Immobilitätszeit wird als Maß für die antidepressive Wirkpotenz der Testsubstanz genommen. Die

Trainingsphase am Vortag gewährleistet bei Ratten analog zum Prinzip der gelernten Hilflosigkeit eine stabile reduzierte Immobilitätszeit. Untrainierte Ratten zeigen im Gegensatz zu vortrainierten Tieren eine höhere Aktivität. Mäuse werden hingegen oft ohne Vortraining am Vortag getestet, wobei meist eine ausreichende Immobilität induziert werden kann (CRYAN et al. 2002). Hier werden allerdings die ersten zwei Minuten des sechsminütigen Beobachtungszeitraumes als sog. Einschwimmzeit gewertet, die nicht in die Versuchsauswertung einbezogen wird (PORSOLT et al. 1977a). Der Test ist empfindlich für die Wirkung von TCA (z.B. Imipramin, Amitriptylin), MAO-Hemmern (z.B. Deprenyl, Tranylcypromin) oder sog. atypischen Antidepressiva (z.B. Mianserin). (BORSINI und MELI 1988; PORSOLT et al. 1977a; PORSOLT et al. 1977b). Allerdings erweisen sich in diesem Versuch auch Substanzen als wirksam, die nicht als Antidepressiva verwendet werden. So reduzieren Stimulantien (z.B. Amphetamin) (PORSOLT et al. 1977a), anticholinerg wirksame Substanzen und Antihistaminika (BORSINI und MELI 1988) ebenfalls deutlich die Immobilitätszeit der Versuchstiere. Neben falsch positiven Ergebnissen durch eine Steigerung der reinen lokomotorischen Aktivität kommt es in diesem Test jedoch auch zu falsch negativen Ergebnissen. So zeigen die häufig in der Pharmakotherapie der Depression verschriebenen SSRI in diesem Modell keine Wirkung. Sie reduzieren die Latenz bis zur Einnahme der immobilen Position nicht eindeutig (CRYAN et al. 2002). Durch diesen scheinbaren Mangel an Spezifität wird der Wert dieses Depressionsmodells seit langem kritisch gesehen (BORSINI und MELI 1988; NOMURA et al. 1982; SCHECHTER und CHANCE 1979).

DETKE et al. (1995) machen für die uneindeutige Wirkung neuerer Antidepressiva den unterschiedlichen Einfluss auf die Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin verantwortlich. Antidepressiva mit selektivem Einfluss auf das noradrenerge oder dopaminerge System erhöhen bei der Ratte das Kletterverhalten (*climbing behaviour*), bei dem die Tiere am Rand des Behältnisses hochzuklettern versuchen (CRYAN et al. 2002, PAGE et al. 1999). Der vermehrte Einfluss auf das serotonerge System durch Substanzen wie Fluoxetin führt hingegen zu einer Steigerung der aktiven Schwimmbewegungen (PAGE et al. 1999). Um diesen Ergebnissen Rechnung zu tragen und auch neuere antidepressive Substanzen in diesem Modell zu detektieren, wurde der ursprüngliche Porsolt-Test für Ratten modifiziert. In diesem Modell werden neben der Immobilitätszeit die aktive Schwimmzeit und das Kletterverhalten der Ratten beurteilt (DETKE et al. 1995).

Im *Forced Swim Test* ist bereits nach akuter Gabe ein antidepressiver Effekt zu beobachten. Dies ist für einen Screening-Test für neue Substanzen als positiv zu sehen, steht jedoch dem verzögerten Wirkungseintritt der antidepressiven Therapie

beim Menschen entgegen. Dies lässt die Frage aufkommen, ob der neurobiologische Hintergrund der im Test evaluierten Parameter dem klinischen Bild tatsächlich nahe kommt (BORSINI und MELI 1988). Allerdings hat der Test einen festen Platz in der Verhaltenspharmakologie und wird in vielen Einrichtungen als initialer Test zur Überprüfung einer potentiellen antidepressiven Wirkung durchgeführt (SCHUURMAN und BENZ 1990).

Der *Tail Suspension Test* stellt eine Variation des *Forced Swim Tests* dar. Um den Status des *behavioural despair* zu erzeugen, werden Mäuse während des meist sechsminütigen Versuchszeitraumes an einer entsprechenden Testapparatur kopfüber an ihrem Schwanz aufgehängt. Die Tiere versuchen anfänglich, sich durch aktive Bewegungen (sog. *struggle behaviour*) aus der ihnen auferlegten Position zu befreien. Nach einiger Zeit geben sie die Befreiungsversuche allerdings auf und nehmen – analog zum Schwimmtest – eine typische immobile Haltung ein. Die Immobilitätszeit, die entweder manuell oder automatisiert erfasst werden kann, wird durch einige Antidepressiva wie Amitriptylin und Desipramin reduziert (STERU et al. 1985). SSRI, die im Schwimmtest die Immobilitätszeit nicht reduzieren, erweisen sich in diesem Modell jedoch als wirksam (PORSOLT 2000). Allerdings führen beispielsweise Psychostimulantien wie Amphetamin analog zum Schwimmtest ebenfalls zu einer reduzierten Immobilitätszeit, obwohl diese Stoffe nicht als klinisch wirksame Antidepressiva eingesetzt werden. Die *predictive validity* dieses Modells muss im Hinblick auf mögliche falsch positive Versuchsergebnisse demnach ähnlich vorsichtig bewertet werden wie die des *Forced Swim Tests* (BORSINI und MELI 1988; STERU et al. 1985). Durch eine Automatisierung und Bewertung eines weiteren Parameters, der Kraft der Aufrichtungsbewegungen (*power of movements*), konnte die Spezifität dieses Modells allerdings weiter gesteigert werden (STERU et al. 1987). So bewirken zahlreiche klinisch wirksame Antidepressiva neben einer Verringerung der Immobilitätszeit auch eine Steigerung der *power of movements*. Diese Steigerung der automatisch erfassten Kraft der Aufrichtungsbewegungen weisen Psychostimulantien (Koffein) oder andere Substanzen wie Atropin, die im *Forced Swim Test* eine falsch positive Wirkung erzielten, nicht auf.

Chronic Mild Stress als Depressionsmodell

Um die Vergleichbarkeit mit der klinischen Situation zu vergrößern, wurden Modelle mit mehr chronischem Charakter entwickelt. In diesen Modellen werden Ratten mindestens zwei Wochen wiederholtem, für die Tiere jedoch unvorhersehbaren Stress ausgesetzt. KATZ (1982) benutzte in seinem *stress regime* verschiedene Stressoren wie die Verabreichung von elektrischen Fußschocks oder Schwimmen in kaltem

Wasser, Futter- und Wasserentzug oder Veränderungen im Hell-Dunkel-Rhythmus der Tiere, um bei den Ratten einen depressionsähnlichen Zustand zu induzieren. Dieser Zustand äußerte sich unter anderem in einem verringerten Glucoseverzehr der chronisch gestressten Ratten (KATZ 1982). Dieses Verhalten bezeichnet KATZ (1982) als *anhedonia*. Dieses Defizit im Belohnungsverhalten ist vergleichbar mit der Anhedonie, einem wesentlichen Symptom der Depression beim Menschen (WILLNER 1997). Die Anhedonie führen PHILIPS et al. (1983) auf eine Dysfunktion im dopaminvermittelten Belohnungssystem zurück. WILLNER et al. (1992) spezifizieren die Ursache der Anhedonie auf Veränderungen der Sensitivität von Dopamin-D₂ Rezeptoren im Nucleus accumbens. Weiterhin weisen die derart gestressten Tiere ein verringertes Körpergewicht, kardiovaskuläre und neuroendokrine Veränderungen wie z.B. erhöhte Serum-Kortikosteron-Spiegel auf (WILLNER et al. 1992). Das Verhalten der Tiere und die zu beobachtenden somatischen Effekte ähneln demnach in vielerlei Hinsicht dem klinischen Bild der Depression. Die induzierten Verhaltensveränderungen können durch chronische Gabe von TCA (z.B. Imipramin, Amitriptylin, Desipramin), SSRI (Fluoxetin, Citalopram), SNRI (Maprotilin) oder dem atypischen Antidepressivum Mianserin aufgehoben werden (PORSOLT 2000; WILLNER et al. 1992; WILLNER 1997). Die Etablierung und Standardisierung dieses Modells gestaltet sich jedoch lt. WILLNER (1997) häufig als sehr schwierig.

2.4.2.3 Tiermodelle basierend auf genetischen Veränderungen

Ein weiterer Weg, geeignete Tiermodelle in der Depressionsforschung zu entwickeln, führte zur Züchtung von Tieren mit bestimmten Rezeptoreigenschaften oder Weiterzüchtung bestimmter Verhaltensmerkmale einiger Rattenlinien, um so den genetischen Aspekt der Ätiopathogenese der Depression nachzustellen. Zu diesem Zweck wurden die *Flinders sensitive* Ratten (OVERSTREET 1993) oder die *Swim low-active* (SwLo) resp. *Swim high-active* (SwHi) Ratten (WEISS et al. 1998) gezüchtet. Basierend auf der Hypothese, dass der Ätiopathogenese der Depression eine cholinerg-noradrenerges Ungleichgewicht von Neurotransmittern zugrunde liegt, weisen die selektiv gezüchteten *Flinders sensitive* Ratten eine Hypersensitivität cholinergischer Rezeptoren auf (OVERSTREET 1993). Die Tiere reagieren dementsprechend verstärkt auf muskarinerge cholinerge Agonisten wie das organische Phosphat DFP (Diisopropyl-Fluorophosphat), welches irreversibel an Acetylcholinrezeptoren bindet. Die Tiere zeigen analog zum klinischen Bild der Depression eine reduzierte lokomotorische Aktivität, ein verringertes Körpergewicht, erhöhten REM Schlaf und Defizite im Lernverhalten. Darüber hinaus zeichnen sie sich durch eine gesteigerte Immobilitätszeit im *Forced Swim Test* aus. Die Verhaltensveränderungen werden durch TCA (z.B. Imipramin) und SSRI (z.B.

Sertralin) aufgehoben (OVERSTREET 1993). Bei den SwLo-Ratten handelt es sich um eine Rattenlinie mit besonders hoher Immobilitätszeit resp. geringem aktivem Schwimmen im *Forced Swim Test*. Chronische Gabe von TCA (Desipramin) oder MAO-Hemmern (Phenelzin) steigert die Immobilitätszeit bei diesen Tieren (WEISS et al. 1998).

2.4.2.4 Tiermodelle basierend auf Läsionen

Eine drastische und einschneidende Herangehensweise in der empirischen Entwicklung von validen Modellen in der Depressionsforschung bestand in der Entfernung oder Läsion bestimmter Gehirnareale, wie es etwa bei der Olfaktorischen Bulbektomie der Fall ist (HARKIN et al. 2003).

So werden bei der Olfaktorischen Bulbektomie bei Versuchstieren beide Riechkolben (Bulbi olfactorii) vollständig chirurgisch entfernt, ohne dabei den präfrontalen Cortex der Großhirnhemisphären zu beschädigen (CAIRNCROSS et al. 1977). Das Modell wird hauptsächlich bei Ratten angewendet (HARKIN et al. 2003), Mäuse werden allerdings auch als geeignete Spezies beschrieben (HOZUMI et al. 2003).

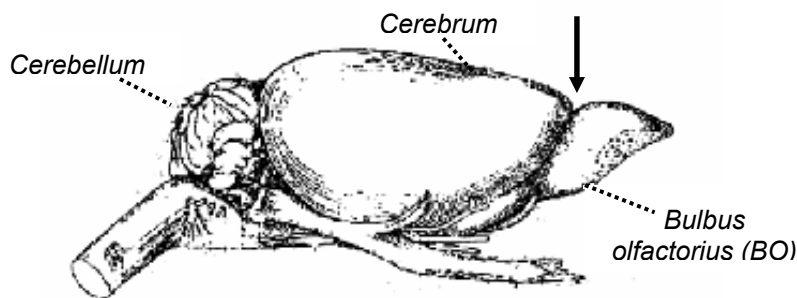


Abb. 3: Laterale Ansicht eines Rattengehirns (modifizierte Abbildung aus "Anatomy of the Rat" Eunice Chace Greene, 1959)

Die Bulbi Olfactorii (BO) sind bilaterale rostrale Erweiterungen des Telencephalons, deren Masse bei einer adulten Ratte 4 % von der Gesamtmasse des Gehirns ausmachen. Der Pfeil in der Abbildung symbolisiert die Stelle, an der die BO in der Bulbektomie durchtrennt werden.

Werden die olfaktorischen Bulbi nicht vollständig entfernt oder werden andere Bereiche des Gehirns beschädigt, kann sich das durch die Operation induzierte *olfactory bulbectomy syndrome* (LEONARD und TUIE 1981) der Versuchstiere nicht adäquat ausdragen (LEONARD 1984; LEONARD und TUIE 1981). Dieses beinhaltet nach LEONARD und TUIE (1981) weitreichende Veränderungen physiologischer, biochemischer und verhaltensassoziierter Parameter. Die von den Bulbi olfactorii ausgehenden neuronalen Projektionsbahnen ziehen in verschiedene Hirnregionen, wobei die olfaktorischen Kerne der olfaktorischen Bulbi einen Teil des limbischen

Systems darstellen (Übersicht dazu in KELLY et al. 1997). Eine Durchtrennung dieser neuronalen Projektionsbahnen durch die olfaktorische Bulbektomie führt demzufolge vornehmlich im Hippokampus und der Amygdala zu weitreichenden und progressiven retrograden degenerativen Veränderungen (KELLY et al. 1997; LEONARD und TUIE 1981; VAN RIEZEN und LEONARD 1990). VAN RIEZEN und LEONARD (1990) korrelieren das *olfactory bulbectomy syndrome* mit einer Malfunktion Amygdala-assoziiierter Hirnareale. Durch die olfaktorische Bulbektomie kommt es neben einem Verlust des Riechvermögens zu neurochemischen, neuroendokrinen und neuroimmunologischen Veränderungen (LEONARD und TUIE 1981). Diese Veränderungen entsprechen in vielerlei Hinsicht dem klinischen Bild der Depression (KELLY et al. 1997; LEONARD und TUIE 1981; VAN RIEZEN und LEONARD 1990). So ist bei den bulbektomierten Tieren analog zu depressiven Patienten eine gesteigerte Glukokortikoid-Sekretion zu beobachten (LEONARD und TUIE 1981; MARCILHAC et al. 1997). Die Erhöhung der Glukokortikoide weist laut SLATTERY et al. (2004) auf eine gestörte Funktion der HPA-Achse hin, eine depressionsassoziierte Störung auf neuroendokrinologischer Ebene (MÖLLER et al. 2001). SONG und LEONARD (1995) konnten zusätzlich in Untersuchungen verminderte Konzentrationen der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin in verschiedenen Hirnbereichen von bulbektomierten Ratten beobachten. LUMIA et al. (1992) konnten bei bulbektomierten Ratten eine signifikante Reduktion des 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) / 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) Quotienten in weitreichenden Hirnregionen (präfrontaler Cortex, Hippokampus, Corpus striatum) finden. Diese Reduktion im Serotonin-Turnover kennzeichnet die Olfaktorische Bulbektomie nach LUMIA et al. (1992) als Modell einer hyposerotonergen Depression. Neben veränderten Neurotransmitter-Konzentrationen fanden SONG et al. (1994) bei bulbektomierten Ratten das Immunsystem betreffende Veränderungen vor. So stellten sie eine reduzierte Phagozytoseaktivität von neutrophilen Granulozyten, eine reduzierte Proliferation von Akute Phase Proteinen, eine reduzierte Anzahl von Lymphozyten und ein reduziertes Thymus- und Milzgewicht bei bulbektomierten Ratten vor. Diese und weitere Veränderungen sind teilweise auch bei depressiven Patienten vorzufinden und weisen auf eine reduzierte Funktion des Immunsystems hin (SONG et al. 1994; SONG und LEONARD 1995). So zeigen depressive Patienten ebenfalls eine reduzierte Phagozytoseaktivität von neutrophilen Granulozyten (O'NEILL und LEONARD 1990). Neben den angeführten Alterationen im neurochemischen, neuroendokrinen und neuroimmunologischen Bereich kommt es zu deutlichen Veränderungen im Verhalten der bulbektomierten Tiere (LEONARD und TUIE 1981). Diese Verhaltensveränderungen sind auf die Beteiligung des limbischen Systems zurückzuführen und äußern sich etwa in einer gesteigerten Erregbarkeit (*irritability*),

Hyperaktivität und einem verminderten Lernvermögen (CAIRNCROSS et al. 1978). Ein gesteigertes Aggressionspotential bulbektomierter Ratten wurde in früheren Versuchen, etwa in Kannibalismus- oder *mouse killing behaviour*-Versuchen nachgestellt (LEONARD und TUIE 1981). Bulbektomierte Tiere zeigten in diesen Versuchen eine niedrigere Aggressionsschwelle als nicht-bulbektomierte Tiere und waren eher bereit, eine sich im gleichen Käfig befindliche Maus zu töten (CAIN 1974). Weiterhin zeigen die Tiere nach olfaktorischer Bulbektomie Veränderungen im Fress- und Belohnungsverhalten. So zeigen bulbektomierte Ratten eine geringere Bereitschaft, süße Flüssigkeiten wie Kakao zu sich zu nehmen (SLOTKIN et al. 1999). Ein verringerter Verzehr glucosehaltiger Lösungen wird ebenfalls von chronisch gestressten Ratten beschrieben (KATZ 1982). KATZ (1982) führt dieses Verhalten auf eine Veränderung im dopaminerg vermittelten Belohnungssystem zurück. Dieses auch als *anhedonia* bezeichnete Verhalten kann ebenfalls bei depressiven Patienten beobachtet werden (MÖLLER et al. 2001).

Der Focus innerhalb der vielfältigen Verhaltensveränderungen (Übersicht zu den Verhaltensveränderungen nach olfaktorischer Bulbektomie in KELLY et al. 1997) bulbektomierter Tiere liegt im Bereich der Verhaltenspharmakologie auf Versuchen, die die Hyperaktivität und das Lerndefizit dieser Tiere darstellen (HARKIN et al. 2003; VAN RIEZEN und LEONARD 1990). Die Hyperaktivität kann als gesteigerte lokomotorische Aktivität in einer für die Versuchstiere neuen, ungewohnten und stressigen Umgebung gemessen werden (CAIRNCROSS et al. 1978). Zur Messung der motorischen Aktivität von Versuchstieren wird üblicherweise die sog. *Open Field* Apparatur verwendet, in der die Bewegungen der Tiere entweder manuell oder computergestützt registriert und ausgewertet werden können (KELLEY 1993). Bei den bulbektomierten Ratten ist eine veränderte emotionale Reaktionslage zu beobachten, die sich in einer gesteigerten lokomotorischen Aktivität in einer neuen, unbekanntem Umgebung darstellt (CAIRNCROSS et al. 1978). Diese Hyperaktivität ist jedoch nur in einer besonders aversiven Umgebung zu provozieren (KELLY et al. 1997). In einer nicht ausreichend aversiven Umgebung wurde von STOCKERT et al. (1988) hingegen eine Hypoaktivität bulbektomierter Tiere im *Open Field* gemessen. Die Hyperaktivität bulbektomierter Tiere in einer neuen, aversiven Umgebung ist nicht auf den Verlust des Riechvermögens bulbektomierter Tiere zurückzuführen (HARKIN et al. 2003; LEONARD und TUIE 1981). So zeigten Ratten, die durch intranasale Applikation von Zinksulfat in einen Zustand der Anosmie gebracht wurden, eine insgesamt geringere Hyperaktivität im *Open Field* als bulbektomierte, nicht mit Zinksulfat behandelte Tiere (MAR et al. 2000). Bulbektomierte Tiere können sich durch ihr verändertes emotionales Verhalten nicht adäquat auf neue, ungewohnte Situationen einstellen. Sie weisen eine

reduzierte Anpassungsfähigkeit (VAN RIEZEN und LEONARD 1990) und ein vermindertes Schutzverhalten in diesen Situationen auf (PRIMEAUX und HOLMES 1999; STOCK et al. 2001). HARKIN et al. (2003) führen die gesteigerte lokomotorische Aktivität im *Open Field* auf eine Enthemmung des Verhaltens bulbektomierter Tiere zurück. So reagieren sie in Situationen, in denen defensives Verhalten angebracht wäre, mit gesteigertem impulsiven Verhalten. Für WIERONSKA et al. (2001) ist diese Enthemmung des Verhaltens durch ein verminderten Grad an Angst und einer abgeschwächten Ansprechbarkeit auf aversive Stimuli gekennzeichnet. Eine interessante Parallele ist die Beobachtung, dass neonatal mit dem neurotrophen Borna-Disease Viren (BDV) infizierte Ratten ähnliche Änderungen in ihrem emotionalen Verhalten aufweisen. Die infizierten Ratten weisen analog zu bulbektomierten Ratten eine gesteigerte lokomotorische Aktivität im *Open Field* und ein reduziertes Schutzverhalten bei externen aversiven Stimuli auditiver oder elektrischer Genese auf (PLETNIKOV et al. 1999). Das neurotrope BDV weist eine Präferenz für die Neuronen des limbischen Systems auf (GOSZTONYI und LUDWIG 1995). Sein dominanter Pathomechanismus liegt nach GOSZTONYI und LUDWIG (1995) in einer funktionellen Störung oder Modulation der Neurotransmitter im limbischen System. Nach BODE et al. (1993) weisen schwer depressive Patienten und Patienten mit einer bipolarenmanischen Depression eine signifikant höhere Prävalenz für BDV-Antikörper im Serum als Gesunde auf. WRYYN et al. (2000) fanden bei bulbektomierten Ratten in magnetresonanz-tomographischen Untersuchungen morphologische Veränderungen im Bereich des Hippokampus und der Amygdala. Diese Befunde korrelieren teilweise mit strukturellen Veränderungen, wie sie ebenfalls in den Hirngebieten depressiver Menschen beobachtet werden können (WRYYN et al. 2000). MASINI et al. (2004) führen das agitierte Verhalten bulbektomierter Ratten auf eine Erhöhung des Dopaminspiegels im Striatum zurück. So war der in Mikrodialyse-Versuchen gemessene striatale Dopamin-Gehalt im Vergleich zu scheinoperierten Tieren um 192 % erhöht. Nach HOLMES et al. (2002) ist die Dichte dopaminerger D₂ Rezeptoren im ventralen Striatum von bulbektomierten Tieren deutlich erhöht.

Die Hyperaktivität im *Open Field* und das Lerndefizit, das beispielsweise in einem *Two Compartment Passive Avoidance Test* nachgestellt werden kann (LEONARD und TUIITE 1981), kann durch Gabe von antidepressiv wirksamen Medikamenten reduziert oder aufgehoben werden (CAIRNCROSS et al. 1978). TCA wie Imipramin und Amitriptylin attenuieren wirksam die Hyperaktivität der bulbektomierten Tiere im *Open Field* (LEONARD 1984). Auch die Gabe von atypischen Antidepressiva wie beispielsweise Mianserin (LEONARD 1984) oder SSRI wie Sertralin und Fluoxetin (MAR et al. 2002) führen zu diesem Effekt (Übersicht wirksamer Substanz in KELLY et al. 1997). Der Effekt wird allerdings erst nach chronischer und nicht nach akuter Gabe

erreicht (WILLNER 1984), bei Fluoxetin stellt sich der Wirkungseintritt sogar erst nach bis zu dreiwöchiger Latenz ein (MAR et al. 2002). Tranylcypromin, ein irreversibler und nicht-selektiver MAO-Hemmer scheint neben anderen Hemmern der MAO eine der wenigen in diesem Modell unwirksamen Substanzen zu sein (WILLNER 1984).

Im Gegensatz zu dem zuvor beschriebenen *Chronic Mild Stress* Modell zeichnet die Olfaktorische Bulbektomie eine hohe Verlässlichkeit und gute Reproduzierbarkeit der Bulbektomie-induzierten Veränderungen aus (CRYAN et al. 2002). Darüber hinaus sind diese Veränderungen langanhaltend bzw. irreversibel (PORSOLT 2000). Anwendungslimitierende Kriterien dieses Modells sind der zeitliche und technische Aufwand. So prägen sich die durch die olfaktorische Bulbektomie induzierten Verhaltensänderungen in verlässlicher Symptomatik erst ab zwei Wochen nach der Operation aus (VAN RIEZEN und LEONARD 1990). Der antidepressive Effekt von verwendeten Substanzen stellt sich analog zur klinischen Situation ebenfalls erst mit einer mehrtägigen bis mehrwöchigen Latenz ein (WILLNER 1984). In dieser Analogie zur klinischen Situation liegt jedoch auch der große Vorteil dieses Modells gegenüber den meisten anderen verwendeten Modellen in der Depressionsforschung, bei denen sich ein antidepressiver Effekt bereits nach akuter Gabe einstellt (LEONARD und TUIE 1981, HARKIN et al. 2003; PORSOLT 2000). Nach CRYAN et al. (2002) bedingt der verzögerte Wirkungseintritt von klinisch wirksamen Antidepressiva in der Olfaktorischen Bulbektomie das außerordentlich hohe Maß an prädiktiver Gültigkeit dieses Modells. Nach CRYAN et al. (2002) ist der genaue Wirkungsmechanismus dieses Modells jedoch noch nicht hinreichend geklärt. Die ätiologische Validität dieses Modells wird allgemein kritisch bewertet (CRYAN et al. 2002; HARKIN et al. 2003; PORSOLT 2002; WILLNER 1984), da die Olfaktorische Bulbektomie keine offensichtlichen Ähnlichkeiten zur Ätiopathogenese der Depression beim Menschen aufweist (HARKIN et al. 2003). Da die genauen Ursachen für das Zustandekommen einer Depression noch nicht ausreichend geklärt sind (WONG und LICINO 2001), ist es jedoch prinzipiell nahezu unmöglich, ein hohes Maß an ätiologischer Validität zu erreichen (HARKIN et al. 2003).

Zusammenfassend stellt dieses komplexe Modell, das eine Vielfalt von beim depressiven Menschen zu beobachtenden Veränderungen widerspiegelt (LEONARD 1984; SONG und LEONARD 1995), ein sehr valides Tiermodell in der Depressionsforschung dar (WILLNER 1984). Aufgrund der hohen Zuverlässigkeit der zu beobachtenden Verhaltensänderungen (CRYAN et al. 2002) und der hohen prädiktiven Gültigkeit wird dieses Modell auch in Deutschland in vielen Einrichtungen vornehmlich bei der Ratte (z.B. GRECKSCH et al. 1997; HARKIN et al. 2003) oder in zunehmendem Maße auch bei der Maus (z.B. ZUEGER et al. 2005) eingesetzt.