

Sandra Verena Charlotte Welt

Dr. med.

Untersuchungen zur Modulation von Angstverhalten durch Stress, CRH und CRH-R1  
Antagonisten in Mausmodellen

Geboren am 05.04.1977 in Frankfurt am Main

Staatsexamen am 26.11.2003 in Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Schwaninger

CRH-R1 Antagonisten könnten zukünftig ein wichtiges Therapeutikum für affektive Erkrankungen darstellen und wurden im Gegensatz zu den meisten bekannten Pharmaka nach den bisherigen Erkenntnissen der neuroendokrinen Abläufe bei angstähnlichen Verhalten gezielt entwickelt. An der Entstehung von affektiven Erkrankungen scheinen CRH und sein Rezeptor CRH-R1 maßgeblich beteiligt zu sein. Eine erfolgreiche Therapie dieser Erkrankungen, welche von einer CRH-Hypersekretion begleitet werden, ist durch eine Normalisierung der CRH-Werte gekennzeichnet. Somit ist ein Ansatz an diesem System vielversprechend zur Entwicklung neuer Therapeutika, die durch ihre zielgerichtete Wirkweise auf geringere Raten an Nebenwirkungen, einen schnelleren Wirkungseintritt und bessere Behandlungserfolge bei affektiven Erkrankungen hoffen lassen.

In dieser Studie sollte die Effektivität eines CRH-R1 Antagonisten nach einmaliger Gabe in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Im Weiteren sollte das CRH-R1 mRNA Expressionsmuster dieser Tiere in verhaltenrelevanten Hirnarealen genauer untersucht werden, um neue Einblicke in die Pathogenese affektiver Erkrankungen zu erhalten.

Als Verhaltenstest wurde die Dark-Light Box ausgesucht, welche auf dem inneren Konflikt der Nagetiere zwischen ihrem Explorationsdrang und der angeborenen Aversion gegen hell erleuchtete, große Flächen beruht, und laut Literatur in diesem Test sowohl anxiogene als auch anxiolytische Einflüsse von Pharmaka nachgewiesen werden können. In Voruntersuchungen erwiesen sich unter anderem CD1 Mäuse als geeigneter Mausstamm für weitere Untersuchungen mit dem CRH-R1 Antagonisten R121919. Nachdem dargestellt wurde, dass die gewählten Versuchsbedingungen in der Dark-Light Box geeignet waren, konnte durch die Gabe eines Anxiolytikums (Diazepam) gezeigt werden, dass CD1 Mäuse in

der Dark-Light Box basal nur Meideverhalten, jedoch kein Angstverhalten zeigen. Durch vorherige Stressexposition wurde nun versucht das Verhalten der Tiere auszulernen. Obwohl anhand der Erhöhung der Stresshormone ACTH und Corticosteron im Blut der CD1 Mäuse zwar eine erfolgreiche Stressexposition nachgewiesen werden konnte, konnte weder durch verschiedene Arten von Stressoren (*Restraint Stress* und *Social Defeat Stress*) noch durch die Modulation der Dauer und Häufigkeit der Stressexposition (z.B. 15 min bzw. 1-stündiger oder wiederholte Stressexposition) ein Verhaltenseffekt erzielt werden, der für weitere Studien geeignet erschien. Weitere Modulationen im Stressprotokoll erschienen nicht vielversprechend, da nach Stressexposition paradoxerweise sogar eine Verhaltensaktivierung im Sinne einer Abnahme des angstähnlichen Verhaltens beobachtet werden konnte.

Neben Umweltfaktoren spielen auch genetische Faktoren für die Entstehung von affektiven Störungen eine wichtige Rolle, so wurde neben dem Stressmodell ein Tiermodell bestehend aus zwei sich in ihrem Angstverhalten unterscheidenden Mausstämmen (C57BL/6J OlaHsd (BL6) und DBA/2J OlaHsd (DBA)) verwendet.

Die gesteigerte Ängstlichkeit der DBA Mäuse unter Basalbedingungen kommt der Situation eines an einer affektiven Störung erkrankten Patienten vermutlich näher als ein akuter Stresszustand. Es konnte gezeigt werden, dass bereits eine einmalige orale Gabe des CRH-R1 Antagonisten R121919 in den zuvor ängstlicheren DBA Mäuse anxiolytisch wirkte, wobei das moderate Angstverhalten der BL6 Mäuse nicht beeinflusst wurde. Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit der Literatur und bekräftigen das enorme Potential der CRH-R1 Antagonisten hinsichtlich klinischer Erfolge bei an affektiven Störungen erkrankten Patienten. Um mögliche genetische Zusammenhänge in der Pathogenese affektiver Erkrankungen aufzudecken, wurden die in ihrem Angstverhalten unterschiedlichen Mausstämme auf Unterschiede in ihrer CRH-R1 Rezeptorverteilung und -dichte in verhaltensrelevanten Hirnarealen untersucht. Als Hypothese wurde ein verändertes CRH-R1 mRNA Expressionsmuster bei DBA Mäusen angenommen, welches kausal ihren Angstphänotyp erklären könnte. In den untersuchten Hirnarealen konnte eine verminderte CRH-R1 mRNA Expression nur im Bereich des limbischen Cortex (Area 2 des Cingulacortex bzw. ventraler Anteil des anterioren Cingulacortex) bei DBA Mäusen nachgewiesen werden. In allen anderen untersuchten Hirnarealen zeigten sich keine Unterschiede. Andere an der Entstehung des Phänotyps beteiligte Einflüsse können nicht ausgeschlossen werden.

Verschiedene Einrichtungen widmen einen großen Teil ihrer Forschung der Entwicklung von CRH-R1 Antagonisten. Die vorliegende Studie unterstützt diese Forschungsrichtung, weist gleichzeitig auch auf die notwendige Wahl des geeigneten Tiermodells hin und deutet darauf,

dass mögliche Veränderungen im CRH/CRH-R1 System genetische Faktoren hinsichtlich der Pathogenese von affektiven Störungen sein können.