

# Abstract

Wie sinnvoll ist eine neuropharmakologische Forschung am Tier?  
Mittel - Methoden - Schwierigkeiten

Prof. Dr. Heidrun Fink und Dr. Mechthild Voits  
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Fachbereich Veterinärmedizin,  
Freie Universität Berlin  
Koserstr. 20, 14195 Berlin

Grundlagenforschung dient in erster Linie dem Erkenntnisgewinn - damit aber auch der Arzneimittelforschung.

Neuartige Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems können bei einer gezielten Suche nur gefunden werden, wenn der Weg der Verbesserung vorhandener und klinisch geprüfter Mittel verlassen wird und statt dessen entweder die Möglichkeit besteht, die Wirksamkeit in experimentellen Tiermodellen von bestimmten Erkrankungen zu prüfen oder/und über einen Analogieschluß zur Wirkungsweise (gemeinsame, funktionell relevante Wegstrecke in der Effektierungskette) Voraussagen zu wagen.

Auf Grenzen stoßen wir am ehesten in der Psychopharmakologie. Am Beispiel der Angst - der pathologisch gesteigerten Angstzustände mit Krankheitswert und der Notwendigkeit einer Behandlung - wird demonstriert, welchen Wert Tiermodelle (Angsttests) in der experimentellen Forschung für Aussagen zur Wirksamkeit in der Klinik haben.

Es ist unabdingbar, daß nicht nur ein Tiermodell eingesetzt wird sondern eine Testbatterie. Damit kann die Sicherheit von Voraussagen (falsch positive / falsch negative Ergebnisse) erhöht werden, doch eine direkte Übertragbarkeit auf einen (chronischen) Krankheitszustand ist nicht gegeben. Neurochemische Untersuchungen können hier helfen. Angstzustände werden begleitet von einer Erhöhung der extrazellulären Serotoninkonzentration in relevanten Hirnstrukturen bei verschiedenen Tierarten. Diese gesteigerte Serotoninfreisetzung wird durch erprobte Anxiolytika in verschiedenen Angsttests unterdrückt. Die untersuchten Anxiolytika haben unterschiedliche primäre Angriffspunkte, z. B. am GABA-, Cholezystokinin- oder an unterschiedlichen Subtypen des Serotoninrezeptors.

Unter bestimmten Voraussetzungen könnte angenommen werden, daß Substanzen, die in Angsttests wirksam sind und die durch Angst ausgelöste Freisetzung von Serotonin unterdrücken, potentielle Anxiolytika sind. Schwierigkeiten bei dieser Vorgehensweise haben sich durch gravierende Stammes- und Zuchtlinienunterschiede der Versuchstiere ergeben. An Grenzen stoßen wir durch die enormen Kompensationsmöglichkeiten des Gehirns. Das wird an Untersuchungsergebnissen nach Neurotoxinläsion gezeigt.

Untersuchungen zur Regulation des Freßverhaltens machen deutlich, daß ein Großteil widersprüchlicher Befunde mit Stammes-, Alters- bzw. Geschlechtsunterschieden der Versuchstiere, ihrem Ernährungszustand, Unterschieden in Versuchsaufbau oder -durchführung, der verwendeten "Standardsubstanz" und der Wirkung der Untersuchungssubstanz auf weitere spontane oder motivierte Verhaltensweisen erklärt werden können. So interferieren Wirkungen auf Gedächtnisvorgänge, das Habitationsverhalten und die Aufmerksamkeit mit Wirkungen auf das Freßverhalten.

Es wird zusammengefaßt, daß eine neuropharmakologische Forschung am Tier bei komplexer und gerichteter Untersuchung auf verschiedenen Integrationsebenen des Biosystems und bei vorsichtiger und sorgfältiger Interpretation der Ergebnisse durchaus einen sinnvollen Beitrag zur Erforschung von Hirnfunktionen, ihrer Störungen und der Wirkung von Arzneimitteln bzw. bei der Suche nach neuartigen Wirkstoffen leisten kann.