

M. SC. GRZEGORZ JEZIERSKI

ZUSAMMENFASSUNG ZUR DISSERTATION

**" NEUROCHEMICAL CONSEQUENCES OF JUVENILE SEPARATION STRESS:
STUDIES IN THE LIMBIC STRUCTURES OF TRUMPET-TAILED RAT (*OCTODON
DEGUS*)"**

Die Umwelt, und hier insbesondere der während der frühen Lebensphase von der Mutter oder beide Elternteilen ausgehenden Einfluß, hat eine große Bedeutung für die Entwicklung des Gehirns und des Verhaltens der Nachkommen. In der vorliegenden Arbeit habe ich die Konsequenzen einer Störung der Eltern-Kind-Beziehung am Tiermodell der Strauchratte, *Octodon degus*, auf der Ebene der Neurotransmission in ausgewählten Arealen des limbischen Systems untersucht.

Im ersten Teil der Arbeit charakterisierte ich anhand von Gewebehomogenaten kortikaler Areale und des Hippokampus die Veränderungen der *i.*) basalen Gewebekonzentrationen der Monoamine Dopamin und Serotonin sowie der Aminosäuren Aspartat, Glutamat, Taurin und GABA während der Ontogenese der Strauchratte. Darüber hinaus untersuchte ich die Auswirkungen einer *ii.*) akuten bzw. *iii.*) wiederholten Störung der Eltern-Kind-Beziehung durch 1-stündige Separation der Jungtiere von der Familie während der ersten Lebenswochen. Dabei konnte ich zeigen, dass *i.*) die basalen Gewebekonzentrationen der Monoamine und Aminosäuren das für erwachsene Tiere charakteristische Niveau bereits zwischen dem postnatalen Tag (PND) 3 und 21 erreichen. Weiterhin konnte ich nachweisen, dass, abhängig vom untersuchten Hirnareal, dem Geschlecht und Alter, sowohl die *ii.*) akute (mit den deutlichsten Effekten im Kortex von Weibchen zwischen PND 3 und PND 14) als auch die *iii.*) wiederholte Separation von der Familie (mit den deutlichsten Effekten im Kortex beider Geschlechter) starke Veränderungen der serotonergen Neurotransmission verursachen. Diese Ergebnisse zeigen einerseits, dass in einer frühen Lebensphase die Ontogenese der Neurotransmittersysteme der Strauchratte, verglichen mit z.B. der Ratte, bereits sehr weit fortgeschritten ist, und dass andererseits insbesondere das serotonerge System in diesem Zeitfenster vulnerabel für Störungen der Eltern-Kind-Beziehung ist.

Im zweiten Teil der Arbeit untersuchte ich in einem neuropharmakologischen Ansatz unter Verwendung der *in vivo* Mikrodialyse die Wirkung von Methylphenidat (Handelsbezeichnung: Ritalin) auf die dopaminerge Neurotransmission im medialen

präfrontalen Kortex (mPFC) und dem Nucleus accumbens (Nac) von männlichen Strauchratten. Methylphenidat (MP) wird hauptsächlich zur medikamentösen Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern eingesetzt. Vorangegangene Untersuchungen in unserem Labor haben gezeigt, dass die wiederholte 1-stündige Separation von der Familie während der ersten 3 Lebenswochen bei Jungtieren der Strauchratte Symptome von Hyperaktivität und Störungen der Aufmerksamkeit hervorrufen, und somit dieser tierexperimentelle Ansatz potentiell ein Modellsystem zur Untersuchung der neurobiologischen Grundlagen der ADHS darstellt. Der Vergleich von *i.*) juvenilen (PND22/24) und adolescenten (PND46/48), im Sozialverband aufgewachsenen Strauchratten zeigte, dass eine acute Injektion von MP (10 mg/kg; i.p.) in den juvenilen Tieren nur eine vergleichsweise sehr geringe Stimulation der dopaminergen Transmission im mPFC und Nac verursacht. Der Vergleich von *ii.*) im Sozialverband aufgewachsenen und wiederholt separierten Tieren zeigte im mPFC juveniler Tiere eine Verminderung der dopaminergen Transmission, während im Nac keine Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen nachweisbar waren. In adolescenten, wiederholt separierten Tieren konnte ich, verglichen mit den sozial aufgewachsenen Tieren, eine Sensitivierung der dopaminergen Transmission in beiden untersuchten Hirnregionen nachweisen. Der Vergleich von *iii.*) adolescenten, acut injizierten und chronisch mit MP vorbehandelten Strauchratten (täglich 10 mg/kg MP zwischen PND 22 und PND 46) zeigte eine Sensitivierung der dopaminergen Transmission in beiden untersuchten Hirnregionen von chronisch vorbehandelten Tieren. Weiterhin konnte ich nachweisen, dass eine vorangegangene wiederholte Separation von der Familie zu einer Verstärkung der nach der chronischen Vorbehandlung zu beobachtenden Sensitivierung der dopaminergen Transmission im mPFC führt. Mit diesen Ergebnissen konnte ich erstmals nachweisen, dass MP im juvenilen, sich entwickelnden limbischen System auf der Ebene der dopaminergen Transmission eine deutlich andere Wirkung entfaltet als in der Adolescents. Außerdem konnte ich nachweisen, dass sowohl frühe emotionale Erfahrungen, hervorgerufen durch die Störung der Eltern-Kind-Beziehung in den ersten Lebenswochen, als auch die chronische Gabe von MP in der frühen Ontogenese dramatische Veränderungen der dopaminergen Transmission im limbischen System verursachen.