

Verhaltenspharmakologische Charakterisierung eines potentiellen GABA-Transporter-Liganden

C. Hiemke¹, U. Schmitt¹, R. Schirmmacher², H. Lüddens¹, F. Rösch²

¹Psychiatrische Klinik und ²Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung:

Die GABAerge Neurotransmission im synaptischen Spalt wird durch GABA-Transporter (GAT) beendet. Derzeit sind fünf GAT-Isoformen bekannt, GAT-1 bis GAT-4 und VGAT. Die Inhibition von GAT-1 vermindert Krampfanfälle und Angstsymptome. GAT-Inhibitoren finden in diesem Zusammenhang bereits Anwendung in der Klinik. Die differentielle Funktion der einzelnen Isoformen ist allerdings unklar.

Ziel:

Es wurde geprüft, ob ein neu synthetisiertes, fluor-markiertes Derivat von Triarylmethoxynipekotsäure (FTMNA), ein potentieller Ligand von GAT-3, [1], Abb. 1 zentralnervös aktiv ist. Nach Vorerfahrung mit zwei unterschiedlich potenten Inhibitoren der Isoform GAT-1, Tiagabin und SKF-89976A, waren Veränderungen in der lokomotorischen Aktivität gezeigt worden. Die Verwendung verschiedener Dosen soll Anhaltspunkte für die Vergleichbarkeit der Effekte nach GAT-3 Inhibition geben.

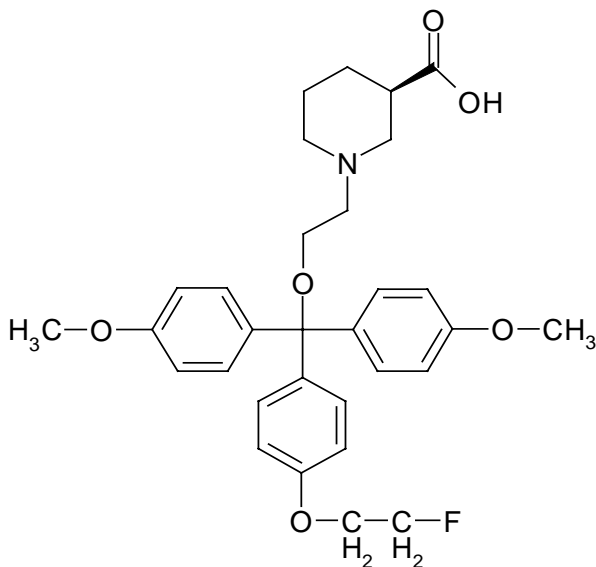


Abb. 1

(2-((4-(2-Fluoroethoxy)phenyl)bis(4-methoxyphenyl)methoxy)ethyl)-piperidin-3-carbonsäure

Methoden:

Männlichen PVG Ratten erhielten FTMNA in zwei unterschiedlichen Dosen (15 mg/kg und 30 mg/kg) eine halbe Stunde vor Testbeginn intraperitoneal injiziert. Das Verhalten der Tiere wurde mit einem computergestützten Videosystem aufgezeichnet und analysiert. Es wurden 2 Varianten des open field-Test gewählt, und daraus Effekte auf Aktivität und Exploration beurteilt. Der Test beruht auf natürlich vorhandenem Neugierde- und Sicherheitsverhalten von Nagern. Darüber hinaus liefert der ethologische Test auch Hinweise auf Angstverhalten.

Ergebnisse:

FTMNA senkte Dosis-abhängig die lokomotorische Aktivität um 32% bzw. 39%. Der Effekt der niedrigen Dosis verfehlte allerdings das Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Das Explorationsverhalten der Tiere war vermindert aber nicht statistisch unterschiedlich. Die Betrachtung angstbezogener Parameter zeigte für FTMNA einen deutlichen anxiogenen Effekt.

Schlußfolgerungen: Der getestete potentielle GAT-3 Inhibitor war pharmakologisch aktiv, da ein Einfluß auf tierisches Verhalten nachweisbar war. Die Verhaltensänderungen traten in Testparametern auf, die für eine GABAerge Modulation kennzeichnend sind. Vergleichend zu den GAT-1-selektiven Inhibitoren Tiagabin und SKF-89976A unterdrückte FTMNA auch die lokomotorische Aktivität besaß aber keine anxiolytische Potenz.

Planungen 2001:

Verhaltenspharmakologische Charakterisierung weiterer Liganden für GABA- und, in Zusammenarbeit mit Prof. Dannhardt, für Glutamatrezeptoren. Ebenso sind Untersuchungen bezüglich eines Einflusses auf Lernen und Gedächtnis in der Morris water-maze geplant.

[1] R Schirmmacher, W Hamkens, M Piel, U Schmitt, H Lüddens, Ch Hiemke, F Rösch; Radiosynthesis and evaluation of (2-((4-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)phenyl)bis(4-methoxyphenyl)-methoxy)-ethyl)piperidine-3-carboxylic acid as a potential GAT-3 ligand to study GABAergic

neurotransmission *in vivo*; J Lablled Cpd Radiopharm
(2000) submitted