Aus dem Department für Biomedizinische Wissenschaften, aus der Abteilung für Ethik in der Mensch-Tier-Beziehung

der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Institut für In-vivo und In-vitro-Modelle, Messerli Forschungsinstitut

(Leiter: Univ.-Prof. Dr. Herwig Grimm, Univ.-Prof. Dr. Maik Dahlhoff)

Die Maus ist kein Mensch, aber … Zur Frage nach geeigneten Tiermodellen für die Forschung an humaner Posttraumatischer Belastungsstörung

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Polina Weghofer

Wien, im Februar 2022

Betreuer:

Univ.-Prof. Dr. Herwig Grimm

Abteilung für Ethik der Mensch-Tier-Beziehung

Messerli Forschungsinstitut

Veterinärmedizinische Universität Wien

Co-Betreuung:

Univ.-Prof. Dr. Maik Dahlhoff

Institut für In-vivo und In-vitro-Modelle

Department für Biomedizinische Wissenschaften

Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachter:

DDr ^{in} Regina Binder

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung **1**
2. Material und Methoden **5**
3. Ein adäquates Tiermodell **7**
   3.1. Was ist ein Tiermodell? 7
   3.2. Wahl des Tiermodells für PTBS 8
4. Fußschock-Modell **13**
5. Das Modell der sozialen Ausgrenzung **21**
6. Fußschock-Modell versus Modell der sozialen Ausgrenzung **30**
7. Übertragbarkeit der Ergebnisse - ethisch vertretbar? **36**
8. Zusammenfassung **39**
9. Summary **40**
10. Literaturverzeichnis **41**
11. Verzeichnis der Rechtsgrundlagen **52**
12. Abkürzungsverzeichnis **53**
13. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis **54**
    13.1. Abbildungen 54
    13.2. Tabellen 54

1. Einleitung

Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) wird von der *American Psychiatric Association* (2013) als eine psychische Erkrankung bezeichnet, die bei Menschen auftreten kann, die ein traumatisches Ereignis wie eine Naturkatastrophe, einen schweren Unfall, einen Terrorakt, Krieg/Kampf oder Vergewaltigung erlebt oder miterlebt haben oder denen der Tod, sexuelle Gewalt oder schwere Verletzungen drohen (American Psychiatric Association 2013).

Diagnostische Kriterien für PTBS (American Psychiatric Association 2013):

A. Direkte oder indirekte Exposition gegenüber einem traumatischen Ereignis mit Betonung der außergewöhnlichen Größe des Ereignisses.

B. Vorhandensein eines oder mehreren Intrusionssymptomen in Zusammenhang mit dem traumatischen Ereignis / den traumatischen Ereignissen, beginnend nach dem traumatischen Ereignis / den traumatischen Ereignissen.

C. Ständige Vermeidung von Reizen, die mit dem traumatischen Erlebnis assoziiert sind.

D. Negative Veränderungen in Kognitionen und Affekten.

E. Deutliche Veränderungen in der Erregbarkeit und den Reaktionen.

F. Dauer der Beschwerden von mindestens einem Monat.

G. Die Beschwerden verursachen in klinisch signifikanter Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder in anderen wichtigen Bereichen.

H. Die Beschwerden werden durch Medikamenteneinfluss nicht besser und sind auch nicht durch andere Erkrankungen erklärbar.

Wie oft kommt PTBS vor?

Laut dem Sidran Institute (Sidran Institute 2018) leiden etwa 3,6 % der Erwachsenen in den Vereinigten Staaten pro Jahr an PTBS. Eine von 13 erwachsenen Personen wird irgendwann im Laufe ihres Lebens die Störung entwickeln. Schätzungsweise haben 70 % der erwachsenen Bevölkerung in den USA ein Trauma erlebt und 20 % davon haben später eine PTBS entwickelt. Frauen sind doppelt so oft davon betroffen im Vergleich zu Männern.

Die höchste PTBS-Prävalenz wurde in Kanada, den Niederlanden und Australien festgestellt. Die niedrigste in China, Nigeria und Rumänien. Die durch Trauma verursachte Belastung wurde am höchsten in den Niederlanden, Kolumbien und in den USA und am niedrigsten in Rumänien, Spanien und Italien festgestellt (Dückers et al. 2016).

Das Risiko für eine PTBS steigt, wenn das Trauma absichtlich herbeigeführt wurde. Nach einer Vergewaltigung entwickeln mehr als 90 % der Betroffenen eine akute Belastungsstörung und circa 50 % eine PTBS. Niedrigere PTBS-Raten finden sich bei Opfern von schicksalhaften Ereignissen wie Naturkatastrophen oder nach Unfällen. In Hochrisikopopulationen wie bei Soldaten ist das Risiko für eine PTBS, das je nach Einsatzort und Kampfeinsatz variiert, ebenfalls erhöht. Die Angaben reichen bis über 20 % PTBS bei US-Soldaten in Afghanistan und dem Irak. In Deutschland liegt die 1-Monats-Prävalenz für PTBS in der Allgemeinbevölkerung bei 1–3 % und steigt mit dem Alter an (Frommberger et al. 2014).

Warum an Tieren forschen?

Die Tiermodelle haben eine große Rolle bei der Erforschung dieser Krankheit gespielt. Sie sind für die Forschungsarbeiten zum Pathomechanismus und zu Verhaltensveränderungen in Zusammenhang mit der Störung entscheidend (Whitaker et al. 2014). Tierexperimentelle Forschung kann zum besseren Verständnis und zur besseren Therapierbarkeit psychiatrischer Erkrankungen beitragen. Die Grundlagenforschung verknüpft hiermit die Hoffnung, Biomarker individueller Suszeptibilität, zu einem späteren Zeitpunkt an einer PTBS zu erkranken, bereits im Vorfeld des Traumas zu identifizieren. Neben der Prognose sollen biologische Korrelate der Erkrankung die Diagnose der PTBS verbessern und objektivieren (Wotjak 2010). Deswegen ist es wichtig, dass der gewählte Modellorganismus in jenen Merkmalen den Menschen ähnlich ist, die experimentell untersucht werden sollen (Rülicke 2013).

Die Tendenz, dass mehr Menschen Tierversuche ablehnen, ist steigend. So wurde im Video der Tierrechtsorganisation vom PETA (People for the Ethical Treatment of Animals; https://www.peta.org/issues/animals-used-for-experimentation/; Zugriff 05.05.2021) behauptet, dass Tierversuche unwissenschaftlich seien. Man könne die Ergebnisse nicht auf

Menschen übertragen, die Maus sei kein kleiner Mensch und Wissenschaftler sollen komplett auf Ersatzmethoden umsteigen. Zwar besteht auch das Ziel der Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere darin, „letztendlich Verfahren mit lebenden Tieren für wissenschaftliche Zwecke und Bildungszwecke vollständig zu ersetzen, sobald dies wissenschaftlich möglich ist“ (RL 2010/63/EU, Erwägungsgrund 10), doch zeigt sich auch im Rahmen dieser Diplomarbeit, dass dies lediglich ein Fernziel sein kann, da nach wie vor viele wissenschaftliche Ergebnisse durch Tierversuche gewonnen werden, für die es keine Ersatz- bzw. Ergänzungsmethoden gibt.

Das Ziel meiner Diplomarbeit ist es, herauszufinden, unter welchen Validitätskriterien Tiermodelle für die Forschung an humaner PTBS geeignet sind. Dabei soll der ethische Aspekt von Tierversuchen für die Übertragbarkeit auf Menschen in den Blick genommen werden.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Übertragbarkeit von tierexperimentell gewonnenen Ergebnissen auf den Menschen nicht der einzige Aspekt ist, der bei der Beurteilung der ethischen Vertretbarkeit von Tierversuchen zu beurteilen ist. Der Schweregrad des Versuchs (die voraussichtliche Belastung), dem die Tiere ausgesetzt sein werden, muss im Projektantrag angegeben und im Rahmen der Projektbeurteilung von der Behörde überprüft werden. Die Klassifizierung des Schweregrades ist u.a. eine Voraussetzung für die Schaden-Nutzen-Analyse, die im Genehmigungsverfahren durchgeführt werden muss, um die ethische Rechtfertigung des beantragten Projekts zu beurteilen (Binder 2013). Nach dem TVG 2012 gilt ein Tierversuch dann als ethisch gerechtfertigt, wenn die Schaden-Nutzen-Analyse zum Ergebnis führt, dass „die Schäden für die Tiere in Form von Leiden, Schmerzen und Ängsten durch das erwartete Ergebnis gerechtfertigt werden und letztlich Menschen, Tieren oder der Umwelt zugutekommen können“ (§ 29 Abs. 1 Z 4 TVG 2012). Die Durchführung einer Schaden-Nutzen-Analyse ist aufgrund der RL 2010/63/EU für alle EU-Mitgliedstaaten verpflichtend. In Österreich ist die Durchführung der Schaden-Nutzen-Analyse anhand eines Kriterienkataloges durchzuführen, welcher ein Teil der Projektantragsformulare ist (Tierversuchs-Kriterienkatalog-Verordnung- TVKKV).

Die Übertragbarkeit der erwarteten Ergebnisse auf den Menschen stellt – jedenfalls bei der Beurteilung von Projekten im Bereich der angewandten Forschung – eine Voraussetzung

dafür dar, dass der durch das Projekt angestrebte Nutzen auch tatsächlich erreicht werden kann. Damit stellt die Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse einen zentralen Aspekt der ethischen Vertretbarkeit von Tierversuchen dar.

Wie bereits erwähnt wurde, befasst sich diese Arbeit mit der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Tierversuchen zur Erforschung der PTBS auf den Menschen und damit auf einen zentralen Aspekt der ethischen Vertretbarkeit dieser Gruppe von Tierversuchen. Zu diesem Zweck werden in der vorliegenden Arbeit zwei bekannte Modelle für PTBS vorgestellt und miteinander verglichen, das Fußschock-Modell und das Modell der sozialen Ausgrenzung. Die Erfüllung bestimmter Validitätskriterien werden bewertet. Dies liefert die Grundlage für die Betrachtung aus ethischer Sicht hinsichtlich der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf die humane Forschung.

Aus dieser Zielsetzung leiten sich folgende Forschungsfragen (FF) ab:

FF 1: Welche Validitätskriterien für Tiermodelle sind für die Forschung an humaner PTBS geeignet?

FF 2: Lässt sich anhand der Validitätskriterien begründen, ob ein Tiermodell in Bezug auf die Übertragbarkeit auf PTBS beim Menschen besser oder schlechter abschneidet?

2. Material und Methoden

Für die Beantwortung dieser Forschungsfragen wird eine systematische Literatursuche nach dem Leitfaden „Die systematische Literaturrecherche“ (Grimm und Thurner, 2021) durchgeführt.

Die Literaturrecherche wurde mit definierten Begriffen in Suchmaschinen bzw. Datenbanken durchgeführt (siehe Tab. 1.). Die aufgefundene Literatur wurde auf Relevanz geprüft, gefiltert und als Ausgangspunkt für weitere Literaturrecherche verwendet.

Fachbücher wurden aus der Universitätsbibliothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien bezogen.

Die Literatursuche wurde im Zeitraum von Juli 2021 bis Januar 2022 in englischer und deutscher Sprache durchgeführt. Die gefundene Literatur wurde nach Relevanz für die Forschungsfragen gefiltert. Die neusten Publikationen und jene mit hoher Anzahl von Zitierungen hatten eine höhere Priorität. Zu gefundener Literatur wurden in den Suchmaschinen ähnliche Publikationen angezeigt, die ebenfalls sorgfältig studiert und für diese Diplomarbeit verwendet wurde, sofern sie für die Fragestellungen relevant war.

Die verwendeten wissenschaftlichen Publikationen und Fachbücher sind im Literaturverzeichnis angeführt. Die Zitierweise erfolgt nach den Richtlinien der Veterinärmedizinischen Universität Wien; zusätzlich wurde der Leitfaden „Ergänzung für schriftliche Arbeiten im Bachelorstudium Philosophie“ (Grimm und Camenzind, 2016) berücksichtigt.

Tabelle 1 Systematische und gefilterte Literaturrecherche

Suchmaschinen/Datenbänken	Vetmed:seeker der Universitätsbibliothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien, PubMed, WebofScience, GoogleScholar, Laboratory Animals, ScienceDirect
Suchbegriffe	Publikationsjahren: 2012-2021 ptsd, ptsd statistics, ptsd statistics worldwide,

	animal model, animal model concept, animal model of ptsd, rodent model of ptsd, *animal model of ptsd* and *footshock*, ptsd and footshock amygdala, ptsd and footshock fear conditioning *animal model of ptsd* and *social defeat*, animal model of ptsd and emotional stress, mdma treatment ptsd, mdma animal model, ssri footshock model, ptsd GABA receptor human studies, *inflammation* and *ptsd*, *rsd* and *ptsd*, social defeat and ptsd, ptsd and hpa axis, social defeat and hpa axis, social defeat and fear extinction, social defeat and fluoxetine, social defeat and fluoxetine treatment, ptsd treatment fluoxetine, animal research ethic acceptability PTBS, PTBS Statistik, Tiermodelle für PTBS, Fußschock-Modell für PTBS, PTBS Behandlung, PTBS Behandlung SSRI
Sprache	Englisch und Deutsch
Zeitraum	Juli 2021 bis Januar 2022

3. Ein adäquates Tiermodell

3.1. Was ist ein Tiermodell?

Im wissenschaftlichen Tierversuch werden Tiermodelle verwendet, die im Versuch einen geeigneten Stellvertreter des Zielorganismus der Fragestellung darstellen sollen. Das Tiermodell muss jene Merkmale aufweisen, die im Versuch erforscht werden. Es soll hierbei jedoch nicht den Zielorganismus als Ganzes abbilden, sondern die spezifische, zu untersuchende Eigenschaft. Somit erlangt man Erkenntnisse über biologische Prozesse und kann diese auf Menschen oder andere Zielspezies übertragen (Rülicke 2013).

Rülicke (2013) unterscheidet Modelle nach dem Ursprung und nach der praktischen Nutzung. Nach dem Ursprung kann man die Modelle in natürliche und künstliche Tiermodelle unterteilen. Im Hinblick auf ihre praktische Nutzung unterteilt man sie in krankheitsbezogene Tiermodelle und rein mechanische Modelle.

Nach Hau (2008) hat ein Labortiermodell ein gemeinsames biologisches Phänomen mit der Zielspezies. Ein Modell muss nicht zwangsweise identisch mit der Zielspezies sein, sondern es müssen die Analogien des untersuchenden Phänomens zwischen dem Tiermodell und dem Zielorganismus vorhanden sein. Ein Modell wird nach Tiermodellen und nach Krankheitsmodellen unterteilt. Bezüglich der Tiermodellen unterscheidet man explorative, explanative und prädiktive Modelle. Explorative Modelle erlauben uns die grundlegenden biologischen, physiologischen oder pathologischen Funktionen eines Organismus zu verstehen. Mittels explanativer Modelle erklärt man komplexe biologische Probleme, wobei diese nicht zwangsläufig Tiermodelle sein müssen, sondern auch beispielweise ein mathematisches Computermodell darstellen. Das prädiktive Modell wird verwendet, um therapeutische Angriffspunkte zu entdecken und therapeutische und toxische Wirkungen eines Medikamentes zu bestimmen. Krankheitsmodelle wiederum unterteilt Hau (2008) in fünf Kategorien: (experimentell) induzierte, spontane (natürlich mutierte), genetisch modifizierte und sogenannte „orphane“ Modelle (beschreibt eine Krankheit bzw. Störung, die natürlicherweise bei den nichtmenschlichen Spezies vorkommt; Beispiel: Mareksche Krankheit) (Hau 2008).

Modelle werden nach Rand (2008) als animiertes Objekt der Imitation, als „Bild des Menschen oder anderer Spezies“ definiert. Dieses Objekt dient der Untersuchung physiologischer oder pathologischer Fragestellungen. Rand unterteilt die Modelle in dieselben Kategorien wie Hau (Rand 2008).

Die Evolutionstheorie ist die wissenschaftliche Basis für den Einsatz von Tiermodellen zur Erforschung der Krankheiten von Menschen. Die Übertragbarkeit von Untersuchungsergebnissen aus Modellorganismen wird durch den Nachweis des homologen Verlaufs der vorgeburtlichen Entwicklung und damit einhergehender zellulärer Differenzierungsprozesse gestützt (Rülicke 2013).

3.2. Wahl des Tiermodells für PTBS

Tierexperimentelle Forschung kann zum besseren Verständnis und zur besseren Therapierbarkeit von psychiatrischen Erkrankungen des Menschen beitragen. Im Gegensatz zu anderen psychischen Erkrankungen ist PTBS mit einem klaren auslösenden Ereignis, einem Trauma, verbunden. Basierend auf dieser Tatsache hofften WissenschaftlerInnen, dass die Störung einfach zu modellieren sei, was zu einem schnellen Verständnis des Pathomechanismus und der Entwicklung einer erfolgreichen Therapie führen könnte (Bennett et al. 2016). Die PTBS ist aber eine heterogene Erkrankung, die durch viele unterschiedliche Symptome gekennzeichnet ist. Die Diagnose basiert auf Verhaltenssymptomen und Selbstberichten, jedoch ohne objektive Parameter und es gibt große Überschneidungen mit anderen Störungen, Alkohol- und Drogenmissbrauch (Devane et al. 1997). Deswegen gibt es bis heute kein einziges Modell für PTBS, das die Störung komplett widerspiegeln kann (Whitaker et al. 2014, Richter-Levin et al. 2019).

Siegmund und Wotjak haben beschrieben, dass die Qualität des Tiermodells sich aus einer Reihe von Validitätskriterien ergibt (Siegmund 2006, Wotjak 2010):

1. Gesichtsvalidität: beschreibt, wie genau Symptome der menschlichen Erkrankung abgebildet werden. Solche Symptome wie aufdrängende Erinnerungen, wiederholte Alpträume und Dissoziationen (Flashbacks) können bei den Tieren nicht modelliert werden, weil dafür eine verbale Kommunikation nötig ist. Wissenschaftler konnten

aber Übererregbarkeit, Vermeidung von Reizen und negative Veränderungen in Kognitionen beobachten (Verbitsky et al. 2020).

2. Ätiologische Validität: Ähnlichkeiten in den Auslösefaktoren einer Erkrankung. Wie oben schon beschrieben wurde, ist die Störung mit einem Trauma verbunden. Die Wissenschaftler haben mehrere Arten von Traumata für die Tiermodelle entwickelt: Fußschock, Unterwassertrauma, Modell der sozialen Ausgrenzung und Trauma durch ein Raubtier (Zoladz 2021).
3. Konstruktvalidität: Der Symptomatik liegen beim Menschen und beim Tier dieselben neurologischen Prozesse zugrunde.
4. Prädiktive Validität: Vergleichbarkeiten betreffen auch therapeutische Einsätze.

Außerdem gibt es spezifische Kriterien der Gesichtsvalidität für potentielle PTBS-Tiermodelle (Yehuda und Antelman 1993, Siegmund 2006):

1. Bereits ein kurzer Stressor sollte zu PTBS-artigen Veränderungen führen.
2. Die Intensität des Stressors sollte im Verhältnis zur Schwere der Angst-Symptomatik stehen.
3. Die durch den Stressor verursachten Veränderungen sollten andauern oder sich mit der Zeit verstärken.
4. Der Phänotyp der Tiere sollte sowohl Symptome von verstärkter als auch von verringerter Verhaltensbereitschaft beinhalten.
5. Es sollte eine deutliche Variabilität im Verhalten der Tiere vorliegen, als Funktion ihres genetischen Hintergrundes, ihrer Erfahrung oder einer Interaktion aus beiden.

Versuche an Großen Menschenaffen und Gibbons sind aus ethischen Gründen und aufgrund mangelnder gesellschaftlicher Akzeptanz in Österreich ausnahmslos gesetzlich verboten. (§4 Z 5 lit. a) TVG 2012). Andere nichtmenschliche Primaten dürfen in Anhängigkeit von ihrem artenschutzrechtlichen Statuts und ihrer Herkunft (Wildfang bzw. Nachzucht) nur zu bestimmten Versuchszwecken herangezogen werden (Binder 2013). Daher spielen Maus- und Rattenmodelle eine große Rolle in der Forschung von PTBS (Wotjak 2010).

Viele Verhaltenstests wurden für Ratten entwickelt, validiert und erst später für Mäuse adaptiert. Ratten waren traditionell aufgrund ihrer Leistung bei operativen Aufgaben und ihrer Körpergröße die Spezies der Wahl in der präklinischen Forschung, welche die Anwendung invasiver Techniken sowie Toxizitätstests von Verbindungen erleichtert. Mäuse hingegen sind wegen ihrer einfachen genetischen Modifikation, Zucht und Gruppenhaltung von Vorteil. Aufgrund der zunehmenden Verwendung von Mäusen wurden Verhaltenstests in Mausversionen übersetzt, jedoch mit gemischtem Erfolg. Daher hängt der Nutzen von Mausmodellen von der Verfügbarkeit mehrerer Verhaltenstests ab, die für den Einsatz bei Mäusen optimiert sind (Verbitsky et al. 2020).

Wie oben schon beschrieben, ist die PTBS mit der Exposition gegenüber einem signifikanten Trauma verbunden. Laut Richter-Levin (2019) hat die Übersetzung dieses Konzeptes in vielen Tiermodellen für PTBS zu einem Fokus auf die Exposition gegenüber dem Trauma geführt. Tatsächlich werden viele Modelle durch die Art des Traumas definiert, dem die Tiere ausgesetzt sind. Es wird angenommen, dass die Modellorganismen eine PTBS-ähnliche Pathologie entwickeln, wenn sie einem ausreichend schweren Trauma ausgesetzt sind. Es wird vermutet, dass unterschiedliche Typen von Traumata zu den Unterschieden in resultierenden Subtypen von PTBS führen (Stein et al. 2016). Daraus folgernd soll die Vielzahl von Tiermodellen nützlich sein, um die Heterogenität der Störung modellieren zu können (Richter-Levin et al. 2019).

Es gibt jedoch drei Punkte, die bei der Wahl des Traumas berücksichtigt werden müssen:

Zunächst sind ethische Erwägungen anzustellen und es besteht die Verpflichtung, die Anforderungen des Tierversuchsrechts einzuhalten. Jeder Tierversuch muss daher den 3R-Prinzipien (Tannenbaum und Bennett 2015) entsprechen: Die Verwendung lebender Tier muss, sofern dies möglich ist, teilweiser oder gänzlicher durch Verfahren ohne lebende Tiere ersetzt werden (Replacement), Tierversuche sind mit der geringsten Anzahl an Tieren durchzuführen, die zur Erreichung des Versuchszwecks erforderlich ist (Reduction), und die Belastung der Versuchstiere muss im Hinblick auf Intensität und Dauer auf jenes Ausmaß reduziert werden, welches für die Erzielung eines aussagekräftigen Ergebnisses erforderlich ist (Refinement im Versuch). Ein Tiermodell für PTBS stellt eine besondere ethische Herausforderung dar und verdeutlicht die mit der Anwendung des Tierversuchsrechts

verbundenen Probleme: Einerseits dürfen den Tieren nicht mehr Belastungen zugefügt werden als es die Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung erfordert, andererseits muss ein wirksames PTBS-Modell die reale Situation von PTBS modellieren, um signifikante Ergebnisse liefern zu können. (Koolhaas et al. 2011, Richter-Levin et al. 2019). Dabei sind insbesondere folgende Aspekte zu berücksichtigen:

1. Ein Trauma führt nicht immer zu einer Störung. Im Laufe der Forschung an der PTBS wurde erkannt, dass Erfahrungen, die sich für einige Individuen als traumatisierend erwiesen haben, für andere nicht so waren (Stein et al. 2016). Die Tatsache, dass ein geringer Anteil exponierter Personen schließlich eine PTBS entwickelt, ist daher ein kritischer Faktor, der in Tiermodellen für PTBS berücksichtigt werden sollte (Richter-Levin et al. 2019).

2. Die Ergebnisse der Tierversuche müssen übertragbar auf Menschen sein und somit die wichtigen Erkenntnisse über Ätiologie, Pathomechanismen oder Therapiemöglichkeiten liefern. Ohne mögliche Übertragbarkeit wäre tierversuchsgestützte Forschung im Allgemeinen und die tierexperimentelle Erforschung der PTBS im Besonderen sinnlos.

Ein Trauma kann physischer und/oder psychischer Natur sein. Zu den physischen Traumata, die zur Entwicklung von PTBS-Modellen verwendet werden, gehören Fußschock, Unterwassertrauma, Fixierungs- und Immobilisationsstress und „single prolonged stress“. Diese Traumata sind wegen ihrer einfachen Handhabung, einer klaren Symptomauswirkung und einer einfachen Skalierung vorteilhaft (Verbitsky et al. 2020). Physische Stressoren können auch Verletzungen, Schmerzen und/oder Entzündungsreaktionen hervorrufen, die die Ergebnisse von Verhaltenstests verfälschen können, einschließlich der Messungen von Motivation und Bewegung (Finnell et al. 2017). Zu den psychischen Traumata gehören der Raubtier-Stressor und die soziale Ausgrenzung. Diese Traumen sind für zwischenmenschliche Angriffstraumata relevant (Verbitsky et al. 2020).

Im Rahmen meiner Diplomarbeit beurteile und vergleiche ich ein Modell des physischen Traumas, das Fußschock-Modell, und ein Modell des psychischen Traumas, das Modell der

sozialen Ausgrenzung, und inwiefern sie die entsprechenden Kriterien erfüllen und somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Menschen ermöglichen.

4. Fußschock-Modell

Im folgenden Kapitel wird das Fußschock-Modell beschrieben. Ebenso wird beurteilt, welchen Validitätskriterien der PTBS-Modelle es entspricht und ob man es für die Erforschung der humaner Posttraumarischer Belastungsstörung einsetzen kann.

Die Anwendung des elektrischen Fußschocks in der tierexperimentellen Forschung wurde im Jahr 1908 zum ersten Mal erwähnt. Im Jahr 1939 wurde der Elektroschock in verschiedenen Tiermodellen zum Erforschen der PTBS, von Depressionen und Angstzuständen eingeführt (Bali und Jaggi 2015). Im Allgemeinen werden die Tiere in eine Schockkammer mit einem Metallgitterboden gebracht und einer Reihe von unvorhersehbaren und unausweichlichen Elektroschocks ausgesetzt (Schöner et al. 2017, Verbitsky et al. 2020). Die Dauer und Intensität eines Elektroschocks variieren je nach Labor, Spezies und der Stämme von Labortieren. So dauert ein Stromschlag je nach Studie zwischen 0,5 und 10 Sekunden, die Anzahl der Schocks kann zwischen 1 und 20 sein, und die Stromstärke variiert zwischen 0,3 und 1,5 mA. Es existieren auch Studien, in welchen etwas höhere Stromstärken angewandt wurden, etwa 3 mA (Philbert et al. 2011, Flandreau 2017, Deslauriers, Toth, Der-Avakian 2018, Aspesi und Pinna 2019). Die anfälligen und widerstandsfähigen Tiere werden durch Erfolg und Misserfolg definiert, je nachdem ob sie versuchen den nachfolgenden Schockexpositionen zu entkommen (Deslauriers, Toth, Der-Avakian 2018). Wesentliche Vorteile des Fußschocks sind die einfache Handhabung, zuverlässige Ergebnisse, eine genaue Kontrolle der Anzahl und Stromstärke der Schocks, die Länge der Sitzung und Inter-Schock-Intervalle, klar definierbare und reproduzierbare Ergebnisse durch die Verwendung von Standardboxen und einstellbare Änderungen in kontextbezogenen Modalitäten, Hinweisen und Erinnerungen. Außerdem wird berichtet, dass die Tiere, die in diesem Modell verwendet werden, sich seltener an Elektroschocks gewöhnen (Flandreau E.I. 2017).

Das Fußschock-Modell besitzt sehr gute Gesichtsvalidität, indem Modellorganismen Erstarren, Übererregung (Deslauriers, Toth, Der-Avakian 2018), anhaltende Schlafstörungen (Philbert et al. 2011), verminderte Aktivität und geringes Interesse an der Umgebung (Bali und Jaggi 2015) zeigen. Laut Aspesi und Pinna (2019) entspricht dieses Modell mehreren DMS-5-Kriterien (American Psychiatric Association 2013):

A. Direkte oder indirekte Exposition gegenüber einem traumatischen Ereignis mit Betonung der außergewöhnlichen Größe des Ereignisses. In diesem Fall ist der elektrische Schock für das traumatische Ereignis stellvertretend.

B. Vorhandensein eines oder mehreren Intrusionssymptomen in Zusammenhang mit dem traumatischen Ereignis/den traumatischen Ereignissen, beginnend nach dem traumatischen Ereignis/den traumatischen Ereignissen. Intrusionen sind Trigger, wie Erinnerungen an das traumatische Erlebnis, die durch vegetative Übererregung gekennzeichnet sind. Klarerweise ist das Wiederauftreten von belastenden Erinnerungen und Träumen bei Nagern nicht zu erkennen, da dazu eine verbale Kommunikation fehlt. Weiterhin haben Wissenschaftler eine erhöhte Atemfrequenz (Schöner et al. 2017), eine Induktion des Angstkreislaufes (Jessica Deslauriers, Mate Toth, Andre Der-Avakian1 2018) und ein Hocken an der Kammerwand (Verbitsky et al. 2020) beobachtet.

C. Ständige Vermeidung von Reizen, die mit dem traumatischen Erlebnis assoziiert sind. Die Nager haben die Schockkammern gemieden, in denen sie einem Stromschlag ausgesetzt wurden (Bennett et al. 2016).

E. Deutliche Veränderungen in der Erregbarkeit und den Reaktionen. Wie schon oben erwähnt wurde, zeigen die in den Modellen eingesetzten Tiere Übererregbarkeit. So vergraben Wistar Ratten nach einer Exposition mit Elektroschocks harmlose, aber unbekannte Gegenstände. Die Ratten, die einer höheren Stromstärke (3 mA) ausgesetzt wurden, haben mehr Zeit mit dem Objektvergraben verbracht. Die Gruppe, die einer Stromstärke von 0,8 mA ausgesetzt wurde, hat wesentlich weniger Zeit mit dem Vergraben der Gegenstände verbracht. Bei der Kontrollgruppe wurde solch ein Verhalten nicht beobachtet (Mikics et al. 2008).

F. Dauer von Beschwerden von mindestens einem Monat. Die oben beschriebenen Symptome wurden laut einigen Studien noch 21 bis 28 Tage nach der Traumexposition beobachtet (Siegmund und Wotjak 2007, Philbert et al. 2011, Haller et al. 2014).

Anhand der oben vorgestellten Kriterien scheint das Fußschock-Modell die Validitätskriterien für die Forschung an humaner PTBS zu erfüllen und zeigt somit eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Menschen. Ob es tatsächlich der Realität entspricht, wird im Folgenden ermittelt.

Welche Erkenntnisse konnten WissenschaftlerInnen mithilfe des Fußschock-Modells gewinnen? Im Review von VanElzakker et al. (VanElzakker, Dahlgren, Davis und Shin 2014) wurde ein direkter Zusammenhang zwischen der klassischen Konditionierung von Pavlov und der PTBS entdeckt. Einer PTBS liegt ein Lernprozess zugrunde, der als Angstkonditionierung bezeichnet wird. Für die Angstkonditionierung bei Nagern verwendet man typischerweise einen Fußschock, verbunden mit einem akustischen Signal. Tiere reagieren darauf mit dem Erstarren („freezing behavior"), einer Furchtreaktion, bei der ein Nagetier für kurze Zeit keine Bewegung zeigt. Die in den Modellen eingesetzten Tiere merken sofort den Zusammenhang zwischen dem akustischen Signal und dem Stromschlag. So erstarren die Nager, wenn sie den Ton hören, auch wenn danach kein Stromschlag folgt (siehe Abb.1).

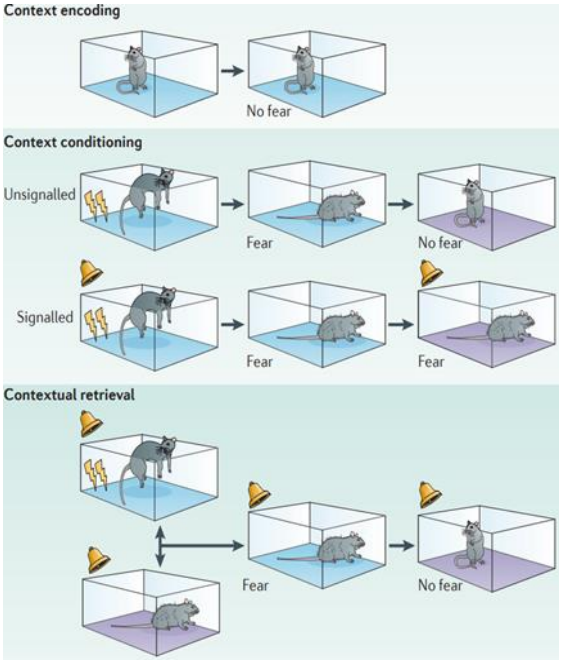

Abbildung 1 „Context encoding, conditioning and retrieval tasks in rodents"; entnommen aus „The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology" (Maren et al. 2013)

Es wurde entdeckt, dass die Amygdala und medialer präfrontaler Cortex (mPFC) während der Angstkonditionierung gesteigerte Aktivität aufweisen. Die Amygdala ist der Ort der Bildung und Abspeicherung der Assoziation zwischen dem Tonsignal und Fußschock. Die Furchtreaktion wird durch den prälimbischen Cortex verstärkt (Wotjak und Pape 2013). Diese Ergebnisse (VanElzakker, Dahlgren, Davis und Shin 2014) ließen sich auf Menschen übertragen, denn bei Menschen sind ebenfalls Amygdala und anteriorer cingulärer Kortex

(dACC, dorsaler Teil von mPFC bei Menschen) besonders aktiv. Außerdem wurde dank genetischer Studien entdeckt, dass Serotonin-, Dopamin- und Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-bezogene Gene auch eine Rolle bei der Konditionierung spielen und dementsprechend mit der Störung zusammenhängen. Aus oben genannten Studien geht hervor, dass das Modell eine gute Gesichts- und Konstruktvalidität zeigt.

Wissenschaftler haben sich später auf das Erforschen des Hippocampus bei den PTBS-Modellen konzentriert. Der Hippocampus spielt eine zentrale Rolle bei der Regulierung von Stresshormonen und Stressreaktionen über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) (Logue et al. 2018). In einigen Studien wurde die Abnahme der Hippocampusgröße und somit des Volumens bei den traumatisierten Ratten und Mäusen beobachtet (Kikuchi et al. 2008, Golub et al. 2011, Bennett et al. 2016). Der Hippocampus wurde mittels weiterführender diagnostischer Mittel, wie Magnetresonanztomographie (MRT), Elektronenmikroskopie und Western Blot untersucht. Es hat sich gezeigt, dass sich die Ergebnisse in humanen Studien widerspiegeln (Maren et al. 2013, Logue et al. 2018). Laut Logue gibt es jedoch unbeantwortete Fragen bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Hippocampusvolumen und PTBS. Einige Magnetresonanztomographie Studien kamen zu dem Schluss, dass eine reduzierte Hippocampusgröße bei PTBS-Patienten eine Folge von Stress ist. Diese Schlussfolgerung basiert auf der Tatsache, dass die gesunden Kontrollpersonen, die aber ein Trauma erlebt haben, auch ein reduziertes Hippocampusvolumen im Vergleich zu der Gruppe ohne traumatisches Erlebnis aufweisen. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass die geringere Hippocampusgröße ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung der PTBS ist. Auf jeden Fall sind weitere Forschungen für das Verständnis der Neurobiologie der Störung notwendig.

Die Pathogenese der PTBS ist noch nicht vollkommen geklärt. Somit ist die Beurteilung der Konstruktvalidität bei den Tiermodellen erschwert. So wurde in vielen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen BDNF und PTBS festgestellt (Hou et al. 2018, Ni et al. 2020, Zhao et al. 2020, Almeida et al. 2021). „Brain-derived neurotropic factor“ ist ein Protein aus der Gruppe Neurotrophine, es reguliert Axon- und Dendritenwachstum, neuronale Plastizität und Erhaltung von Neuronen (Hou et al. 2018). In den meisten Tierstudien hat sich herausgestellt, dass die Wistar Ratten nach der Fußschockexpositionen einen geringeren

Spiegel von BDNF im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten. Das Protein wurde mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), Immunhistochemie, Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Western Blot untersucht (Ni et al. 2020, Zhao et al. 2020, Chang et al. 2021). Im Gegensatz dazu haben Forscher in der neusten Studie von Chang (2021) eine höhere Proteinexpression in der Amygdala und einen niedrigeren Wert im Hippocampus bei den traumatisierten Ratten entdeckt. In humanen Studien sind die Veränderungen in BDNF-Spiegel weniger klar und oft widersprüchlich (Almeida et al. 2021). Laut Almeida gibt es Studien, bei denen die Patienten mit der Störung tatsächlich niedrigere Werte von BDNF im Vergleich zu den gesunden Probanden hatten. Es gibt aber Studien, die das Gegenteil behaupten. So wurde im Review von Mojtabavi (2020) herausgefunden, dass die Patienten mit PTBS einen höheren Spiegel von BDNF im Plasma hatten. Es kann aber sein, dass der höhere Spiegel vom Protein in den ersten Jahren nach dem Trauma auftritt und im Laufe der Zeit die Werte sinken (Mojtabavi et al. 2020). Somit weisen die klinischen Daten auf eine komplexe Rolle der peripheren BDNF-Spiegel bei der PTBS hin, die wahrscheinlich von der Art des Traumas und der Zeit nach der Exposition gegenüber dem traumatischen Ereignis abhängen (Almeida et al. 2021). Es lässt sich nicht bestreiten, dass solche Entdeckungen ohne Tierversuche nicht möglich wären.

Der Schlüssel zur Behandlung der PTBS ist die Furchtextinktion: Die übertriebene Angst gegen alles, was an das Trauma erinnert, muss verlernt werden (Hake et al. 2019). Die Furchtreaktion muss bei den Reizen, die mit dem Ereignis assoziiert sind, abnehmen (Wotjak und Pape 2013). Derzeitige Therapiemethoden umfassen Psychotherapie (zum Beispiel EMDR, Eye Movement Desensitization and Reprocessing) und eine medikamentöse Behandlung (Feduccia et al. 2021). In erster Linie werden selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Sertalin und Paroxetin eingesetzt (Feduccia et al. 2021, Mitchell et al. 2021). Leider sprechen 40-60 % der PatientInnen auf diese Therapie nicht an (Mitchell et al. 2021).

Das Fußschock-Modell wird für die Medikamentenentwicklung eingesetzt. Man kann die Wirksamkeit eines Wirkstoffes mittels Angstkonditionierung (siehe oben) und darauffolgender Angstextinktion überprüfen. Wotjak und Pape (2013) beschrieben, dass die Angstextinktion sich experimentell durch die wiederholte bzw. langanhaltende Exposition

gegenüber dem Tonsignal bzw. der Lernumgebung hervorrufen lässt. Diesen Prozess nennt man Extinktionstraining. Aus den folgenden Studien lässt sich ableiten, dass das Fußschock-Modell gute prädiktive Validität zeigt und somit auf Menschen übertragbare Ergebnisse im Hinblick auf eine Therapie der PTBS liefert. Eine erfolgreiche Angstextinktion ist durch die Abnahme des Erstarrens gekennzeichnet. So zeigen aktuelle Studien, dass 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA) bei der Therapie der PTBS eigesetzt werden kann (Young et al. 2015, 2017, Hake et al. 2019). WissenschaftlerInnen haben Mäusen und Ratten vor dem Extinktionstraining MDMA verabreicht. Dabei wurde festgehalten, dass die Tiere reduziertes Erstarren nicht nur direkt nach dem Extinktionstraining und der Behandlung, sondern auch mehrere Tage danach zeigen (Young et al. 2015, 2017, Hake et al. 2019). Die Auslöschung der Angsterinnerungen funktioniert möglicherweise durch die erhöhte Expression von BDNF (siehe oben) in der Amygdala (Young et al. 2015). Somit wurde bewiesen, dass MDMA die Angstextinktion erleichtert und beschleunigt. Die Droge wirkt aufputschend, leistungssteigernd und führt zu einer gehobenen Stimmungslage: Menschen empfinden Glücksgefühle, Hemmung von Ängsten, hohe Selbstakzeptanz und haben einen erleichterten Zugang zu den Gefühlen anderer Menschen (Sessa 2017). Der potenzielle Wirkstoff wurde bereits an Menschen getestet. Mitchell (2021) führte Tests mit neunzig Patienten durch, die mehrere Jahre an schwerer PTBS gelitten hatten. Ein Teil der ProbandInnen erhielt MDMA vor den Therapiesitzungen, der Rest bekam die gleiche psychologische Behandlung, schluckte aber statt dem echten Wirkstoff ein Placebo. Die Ergebnisse zeigten, dass die Traumatherapie unter MDMA doppelt so gut wirkte. Mehr als die Hälfte der PatientInnen (67 %) aus der Behandlungsgruppe erfüllten zwei Monate nach Abschluss der Psychotherapie nicht länger die Kriterien für eine PTBS. In der Placebogruppe traf dies nur auf 32 % zu (Mitchell et al. 2021). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Feduccia et al. (2021). MDMA-unterstützte Therapie reduzierte die PTBS-Symptome, aber nur, wenn zuvor keine Antidepressiva eingenommen wurden (Feduccia et al. 2021). Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kreislaufprobleme und Muskelverspannungen wurden beschrieben. Da sich MDMA als vielversprechendes Medikament erwiesen hat, scheint eine zukünftige Zulassung für die Therapie möglich zu sein.

Das Fußschock-Modell wird auch für die Testung der Wirksamkeit von den gängigsten Medikamenten wie Sertalin und Paroxetin eingesetzt (Sawamura et al. 2004, Wang et al.

2012, Bentefour et al. 2015). Die Studien von Bentefour (2015) und Sawamura et al. (2004) konzentrierten sich auf die Reduktion von dem Vermeidungsverhalten. Das Vermeidungsverhalten ist eines der Kriterien von DMS-5 und wird durch die Vermeidung von Reizen, die mit dem traumatischen Erlebnis assoziiert sind, charakterisiert (American Psychiatric Association 2013). Die Mäuse (Bentefour et al. 2015) und Ratten (Sawamura et al. 2004) wurden einem elektrischen Fußschock von 0.8 bis 1.5 mA ausgesetzt. Die Verhaltensveränderungen wurden notiert. Um die Wirksamkeit des Medikaments zu prüfen, wurden die Tiermodelle mit Paroxetin zwischen einer (Bentefour et al. 2015) und zwei (Sawamura et al. 2004) Wochen behandelt. Die Ergebnisse von Sawamura et al. (2004) zeigen, dass das Vermeidungsverhalten, die Übererregbarkeit und das Angstverhalten reduziert wurden, jedoch nicht komplett verschwunden sind. Bentefour et al. (2015) hat bessere Resultate gezeigt, indem Paroxetin das Vermeidungsverhalten von Mäusen komplett unterdrückt hat. Wang et al. (2012) hat an der Wirkung der SSRI auf den Hippocampus geforscht. Die ausgewählten Mäuse wurden sieben Tage nach der Angstkonditionierung mittels Fußschocks mit Paroxetin behandelt. Das Medikament hat nicht nur das Erstarren des Tiermodels reduziert, sondern auch die Apoptose des Hippocampus und somit die Schädigung der Hippocampustruktur gehemmt (Wang et al. 2012). Obwohl die SSRI als first-line Arzneimittel gelten, sprechen etwa die Hälfte der Patienten bei der Pharmakotherapie nicht an. Außerdem wurde festgestellt, dass SSRI dem Placebo statistisch überlegen sind, aber die Effektstärke war zwischen den Gruppen gering (Hoskins et al. 2015, Feduccia et al. 2021, Mitchell et al. 2021).

Zusammenfassend erfüllt das Fußschock-Modell folgende Validitätskriterien:

Gesichtsvalidität: Das Fußschock-Modell zeigt eine sehr gute Gesichtsvalidität, indem Modellorganismen Erstarren, Übererregung, Vermeidung von Reizen, anhaltende Schlafstörungen, verminderte Aktivität und geringes Interesse an der Umgebung zeigen.

Ätiologische Validität: Genauso wie bei Menschen wird eine PTBS bei Tiermodellen durch ein Trauma ausgelöst. In dem Fall ist der elektrische Fußschock für das traumatische Ereignis stellvertretend.

Konstruktvalidität: Der Pathomechanismus der Störung ist zwar nicht vollständig geklärt, aber dank des Fußschock-Modells haben Wissenschaftler herausgefunden, welche Gehirnareale und von diesen produzierten Proteinen bei der PTBS beeinträchtigt sind.

Prädiktive Validität: Wenn wir annehmen, dass die Angstextinktion der Schlüssel zur Heilung ist, eignet sich das Fußschock-Modell für die Entwicklung der Medikamente. Das Fußschock-Modell ist der Goldstandard für die Angstkonditionierung und das darauffolgende Extinktionstraining.

Aus diesen Gründen lässt sich erkennen, dass das Fußschock-Modell auf den Menschen übertragbare Ergebnisse liefert, die neue Erkenntnisse über die Störung gewinnen lässt. Man kann zwar die Tierstudien nicht direkt mit humanen Studien vergleichen, aber es zeigt sich, dass wichtige Einsichten über Pathomechanismus oder Therapiemöglichkeiten durch dieses Modell erworben wurden. Auch wenn in humanen Studien Hypothesen aus Tierversuchen nicht klar bestätigt werden können, versuchen WissenschaftlerInnen die gewonnenen Kenntnisse in der Erforschung der humanen PTBS einzusetzen (indem man zum Beispiel Schlussfolgerungen über Art des Traumas oder Zeit nach der Exposition zieht). Außerdem lässt sich nicht bestreiten, dass humane Forschungen im Vergleich zu der Tierstudie aus ethischen Gründen weniger etablierte Methoden haben. So wurde BDNF bei Menschen nur in Plasma gemessen, während bei den Tiermodellen zusätzlich viele andere Methoden nach definierten Zeitpunkten eingesetzt wurden.

5. Das Modell der sozialen Ausgrenzung

In diesem Kapitel wird das Modell der sozialen Ausgrenzung beschrieben und es wird beurteilt, inwiefern es den Validitätskriterien entspricht und ob man daraus auf den Menschen übertragbare Ergebnisse gewinnen kann.

Die ersten Untersuchungen des Territorialverhaltens bei Nagetieren haben Wissenschaftler inspiriert, eine „Resident-Eindringling-Konfrontation“ als Modell für psychische Erkrankungen zu entwickeln und einzusetzen. Der Grundstein für diese Idee waren die Beobachtungen von adulten männlichen Nagern, die stark zur Verteidigung ihres Territoriums gegen fremde Männchen neigen (Hammels et al. 2015). Die soziale Ausgrenzung gilt als ein schwerer Stressor, welcher auf der sozialen Hierarchie und Dominanz basiert (Carnevali et al. 2020). Im Allgemeinen wird ein unbekanntes Männchen (Eindringling) in den Heimkäfig eines aggressiven Nagetiers (Resident) für 5 bis 10 Minuten platziert. Der Eindringling wird vom Residenten untersucht, bedroht und körperlich angegriffen, bis die klaren Anzeichen von Unterwerfung (sozialer Niederlage) sichtbar sind (Hammels et al. 2015, Carnevali et al. 2020, Zoladz 2021). Das Unterwerfungsverhalten wird durch die aufrechte und seitliche Körperhaltung, Erstarren und Fluchtversuche beim Eindringling gezeigt (Hammels et al. 2015). Nach der direkten Exposition werden Resident und Eindringling mit einer Trennwand voneinander getrennt. So wird der Eindringling über visuelle, olfaktorische und auditive Reize gestresst, aber nicht körperlich angegriffen (Hammels et al. 2015, Carnevali et al. 2020, Zoladz 2021). Klassischerweise werden C57BL/6 Stamm für Eindringling und CD1 Stamm für den aggressiven Resident genommen (Golden et al. 2011, Dulka et al. 2015, Hammels et al. 2015). Ein Resident ist größer und älter als der Eindringling und hat bereits die Rolle einer dominanten Maus im Käfig gespielt (Reader et al. 2015). Da das soziale Ausgrenzungsparadigma auf einem sozialen Konflikt basiert, wird dieses Modell für die Widerspiegelung eines zwischenmenschlichen Traumas eingesetzt (Zoladz 2021). Die Modellorganismen werden in ansprechbare und resiliente (widerstandsfähige) Gruppen unterteilt (Deslauriers, Toth, Der-Avakian 2018). So sieht man nur in 60-70 % der dem Stress ausgesetzten Tiermodelle die Veränderungen in der Physiologie und im Verhalten (Golden et al. 2011, Verbitsky et al. 2020, Zoladz 2021). Da nur ein Teil von Menschen nach der Traumaexposition eine PTBS entwickelt (Stein et al. 2016), kann man dieses Modell für die

Forschung der prädisponierenden Faktoren dieser Störung einsetzen (Pearson-Leary et al. 2019).

Mittlerweile wurden mehrere Varianten des Modells, wie „vicarios social defeat stress“ (Sial et al. 2016) und „social defeat stress crossover“ (Carnevali et al. 2020), entwickelt. In diesem Kapitel wird ausschließlich das klassische Modell der sozialen Ausgrenzung („social defeat“, SD) behandelt sowie das Modell der wiederholten sozialen Ausgrenzung („repeated social defeat“, RSD). Bei dem RSD Modell wird die soziale Ausgrenzung wiederholt, indem die untersuchte Maus (Eindringling) für einige Tage zwischen den Käfigen mit verschiedenen CD1 Mäusen rotiert wird (Moshfegh et al. 2019).

Das Modell der sozialen Ausgrenzung hat eine gute Gesichtsvalidität, indem Tiermodelle das erhöhte Erstarren, die Übererregbarkeit, das fehlende Schwanzrasseln, das Vermeidungsverhalten und Gewichtsverlust zeigen (Schöner et al. 2017, Zhang et al. 2019). Jedoch entspricht das Modell nicht ganz dem Phänotyp von PTBS. Die Schlafstörungen gehören zu den Kernmerkmalen der PTBS (American Psychiatric Association 2013). Diese Schlafstörungen sind durch die wiederholten Alpträume, Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen und häufiges Aufwachen charakterisiert (Germain 2013, Khazaie und Masoudi 2016, Miller et al. 2017, 2020). Bei einer PTBS verschieben sich die Schlafphasen, es findet weniger REM- Schlaf (Rapid Eye Movement) statt (Germain 2013, Khazaie und Masoudi 2016, Miller et al. 2017). Leider spiegelt das Modell der sozialen Ausgrenzung diese Veränderungen nicht wider. So wurde die Tiefschlafphase in der Studie von Shinya Fujii et al. (2019) in den ersten drei Stunden nach zwei, vier und acht Ausgrenzungen verlängert. Die Sitzung hat 60 Minuten gedauert (siehe Abb. 2). Der starke Anstieg der Tiefschlafphase hielt sechs bis neun Stunden nach den Sitzungen mit zwei bis vier Niederlagen an. Dementsprechend war der Wachzustand während der entsprechenden Zeiträume verringert. Außerdem wurde ein Anstieg der REM-Phase beobachtet, aber nach sechs bis neun Stunden nach einer Sitzung und mit nur vier erfolgreichen Niederlagen (Fujii et al. 2019). Laut Fiona Henderson et al. (2017) waren die getesteten Mäuse kurz nach den Sitzungen aufgeregt, was die Einschlafphase erschwert und die REM-Phase gehemmt hat. Darauffolgend wurde der Wachzustand verlängert. Die meisten dieser Veränderungen haben sich nach der Beendigung des Stressverfahrens normalisiert. Nach der anfänglichen Wachverstärkung kam es während

der aktiven Phase zu einer Schlaferholung, die durch einen starken Anstieg des REM-Schlafs gekennzeichnet war (Henderson et al. 2017). Es gibt auch Studien, wo die Schlafveränderungen dem Phänotyp der PTBS entsprechen. Grafe et al. (2020) hat bei den Ratten einen verkürzten REM- und NREM-Schlaf und häufiges Aufwachen beobachtet, aber erst nach sieben Tagen der Exposition gegenüber der sozialen Ausgrenzung, wobei dafür mindestens vier Niederlagen erforderlich waren (Grafe et al. 2020). Bei den Menschen hingegen hat eine einmalige Traumaexposition gereicht, um die Schlafstörungen hervorzurufen.

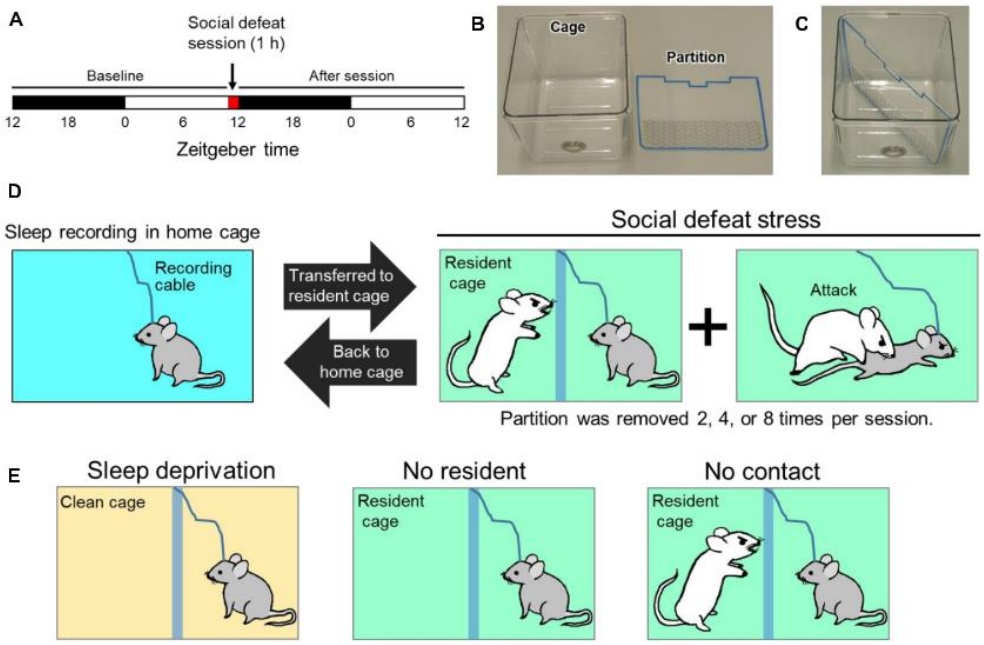

FIGURE 1 | Protocol for social defeat (SoD) stress based on a resident-intruder paradigm. **(A)** Schedule of sleep recording and SoD session. **(B)** Cage used for SoD or EEG/EMG recording and partition for diagonal separation of the cage. **(C)** Cage with inserted partition. **(D)** Schematic diagram of the SoD procedure. The intruder mouse was placed behind the partition of the resident cage. The partition was repeatedly removed for multiple defeat experiences of the intruder mouse by the resident mouse during a 1-h period. After the SoD session, the intruder mouse was returned to the home cage for sleep recording. **(E)** Control experiments to differentiate between the specific effects of SoD and non-specific effects of the SoD procedure. The mouse was placed in the cage for 1 h under each condition.

Abbildung 2 "Protocol for social defeat (SoD) stress based on a resident-intruder paradigm" entnommen aus "Acute social defeat stress increases sleep in mice"(Fujii et al. 2019)

RSD stimuliert die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen in den Kreislauf. Die proinflammatorischen Zytokine fördern Entzündungen und mobilisieren Immunzellen, um in den Kreislauf und ins Gewebe einzudringen. Im Kreislauf der Tiermodelle waren mehrere Zytokine erhöht, wie IL-6, Tumornekrosefaktor alpha (TNF-A), Keratinozyten-Chemoattraktant (KC), Makrophagen-Inflammatorisches Protein-2 (MIP-2), Monozyten-Chemoattraktant-Protein-1 (MCP-1), Chemokin (C–C-Motiv) und Ligand 2 (CCL2) (Reader

et al. 2015, Elkhatib et al. 2020). Laut Deslauriers et al. (2017) ist die Entzündungsreaktion mit einem Stress bei Nagetieren mit dem PTBS-Phänotyp verbunden. Die soziale Ausgrenzung ist ein schwerer Stressor und führt zu einer zentralen und peripheren Entzündungsreaktion (Abb. 3). Die Aktivierung zentraler Angstschaltkreise induziert eine Mikroglia-Aktivierung, die die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen erleichtert, was vermutlich zum Auftreten von PTBS-ähnlichen Symptomen führt. Eine zentrale Entzündung kann auch eine periphere Entzündung fördern, indem sie die knochenmarkinduzierte Produktion von Monozyten und deren Freisetzung durch die Milz erleichtert, wobei das proinflammatorische Zytokin IL-1b (Interleukin 1 beta) den Transport von peripheren Monozyten zum Gehirn erleichtert, was zu einer Mikroglia-Aktivierung führt. Außerdem kann ein schwerer Stressor im Zusammenhang mit einer körperlichen Verletzung auch direkt periphere Immunmechanismen fördern. Somit beeinflusst das aus Mikroglia stammende IL-1b die neuronale Funktionalität und löst die Entwicklung von PTBS-ähnlichen Symptomen aus (Deslauriers et al. 2017). Auch bei Menschen wurde der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Spiegel von Zytokinen und einer PTBS festgestellt. Interleukin 6, Tumornekrosefaktor alpha, Interleukin 1 beta und C-reaktives Protein (CRP) wurden bei PTBS-erkrankten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (Grey et al. 2015, Agorastos et al. 2019, Hori und Kim 2019, Friend et al. 2020). Ein erhöhter Zytokinspiegel wird nicht nur mit dem Vorhandensein der Störung assoziiert, sondern ist auch mit der Schwere der Symptomatik verbunden (Fonkoue et al. 2020). Laut Fonkoue et al. (2020) sind die Entzündungsmarker bei der Gruppe mit schwerer Symptomatik im Vergleich zu der Gruppe mit mittelschweren Symptomen und Kontrollgruppe signifikant erhöht. Daraus lässt sich schließen, dass Zytokine als ein zusätzlicher prognostischer Biomarker zur Bewertung des Risikos, die Störung zu entwickeln, sowie zur Einschätzung des Schweregrades der PTBS verwendet werden könnten. Darin kann man ein deutliches Indiz für Konstruktvalidität sehen.

Ein weiteres Merkmal der PTBS ist die Abnormalität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse, Stressachse). Die HPA-Achse bezieht sich auf eine komplexe Abfolge von direkten Einflüssen und Feedback-Schleifen zwischen drei Hormondrüsen (Hypothalamus, Hypophyse, Nebennierenrinde). Die Achse reguliert die Ausschüttung des Cortisols (Stresshormon). Unterschiedliche Arten von Stress führen gleichermaßen zur Aktivierung von Neuronen des paraventrikulären Nukleus des

Hypothalamus und damit zur Synthese der Neuropeptide Corticotropin Releasing Hormone (CRH) und Vasopressin (AVP), die über den Portalblutkreislauf zum Vorderlappen der Hypophyse gelangen. Dort stimulieren sie die Synthese und die Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH), das wiederum die Biosynthese und Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde aktiviert. Ein entscheidendes Merkmal der HPA-Achse ist das negative Feedback-Signal, welches von Cortisol produziert wird. Bei gesunden Probanden ist die Aktivität von Cortisol über seine Bindung an Glucocorticoid-Rezeptoren in der Hypophyse und im Hypothalamus zeitbegrenzt, was die CRH- und ACTH-Freisetzung reduziert. Somit stellt Cortisol sowohl das primäre Molekül, das die Stressreaktion ermöglicht, als auch den primären Inhibitor der anhaltenden Aktivität der HPA-Achse dar (Dunlop und Wong 2019).

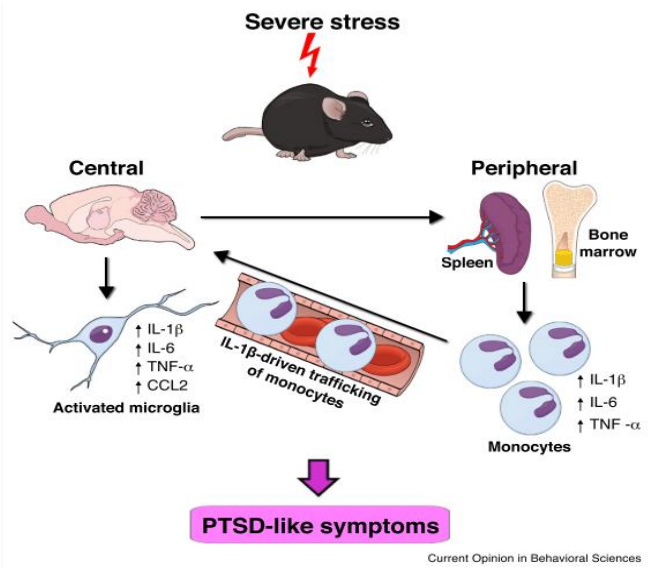

Abbildung 3 „Inflammatory responses to a severe stress associated with PTSD-like phenotype in rodents“ entnommen aus "Immune signaling mechanisms of PTSD risk and symptom development: insights from animal models"(Deslauriers et al. 2017)

Laut Deslauriers et al. (2018) und Moshfegh et al. (2019) stellt die erhöhte Aktivität der HPA-Achse das Kernmerkmal der PTBS dar, und das Modell der sozialen Ausgrenzung entspricht somit nicht dem Phänotyp der Störung. Tatsächlich wurde ein negatives Feedback der HPA-Achse bei den Mäusen in einer Studie von Koch et al. (2016) beobachtet, wenn sie dem

Stressor zu Beginn der Dunkelphase ausgesetzt wurden. Also haben die Tiermodelle eine adaptive Reaktion mit konsequent herunterregulierter Aktivität der HPA-Achse zum vorhergesagten Stresszeitpunkt entwickelt (Koch et al. 2016). In einer anderen Studie wurde bei den Ratteneindringlingen hingegen eine erhöhte Stressachsen-Aktivität gemessen (Page et al. 2016). Solche widersprüchlichen Ergebnisse gibt es nicht nur in Tier-, sondern auch in Humanstudien. In Reviews von Dunlop et al. (2019) und Speer et al. (2019) wurde öfters keine Assoziation zwischen einer PTBS und der Aktivität der Stressachse gefunden. Einerseits kann dies daran liegen, dass es bis jetzt kein gut etabliertes Modell für die Messung der Aktivität gibt. Andererseits besteht die Vermutung, dass die abnormale Funktion der Stressachse eher einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung der PTBS darstellt, als eine Folge der Erkrankung selbst (Dunlop und Wong 2019, Speer et al. 2019).

Wie schon oben beschrieben wurde, ist die Furchtextinktion der Schlüssel zur Behandlung der PTBS. Bevor man mit dem Extinktionstraining beginnt, muss eine Angstkonditionierung erfolgen. Wie funktioniert die Angstkonditionierung beim Modell der sozialen Ausgrenzung? Als erstes wird die klassische soziale Ausgrenzung nach der „Resident-Eindringling-Konfrontation“ durchgeführt, um die resiliente (fähig den Stress zu bewältigen) und ansprechbare (unfähig den Stress zu bewältigen) Gruppen zu finden (Golden et al. 2011, Hammels et al. 2015). Wie schon erwähnt, sind ca. dreißig bis vierzig Prozent der Tiermodelle gegenüber dem Stressor resilient (widerstandsfähig) (Golden et al. 2011, Verbitsky et al. 2020, Zoladz 2021). Zur Detektion der resilienten Tiere verwendet man den „sozialen Interaktionstest“ (Meduri et al. 2013, Dulka et al. 2015, Qi et al. 2018). Das zu untersuchende Tier (Eindringling) wird nach der Stressexposition zwischen zwei Räumen platziert: Zwischen einem leeren Raum und einem Raum mit einem nicht aggressiven Resident Nager in einem metallischen Gitter. Die in beiden Räumen verbrachte Zeit wird gemessen. Die resiliente (widerstandsfähige, fähig den Stress zu bewältigen) Maus zeigt in der Regel kein Vermeidungsverhalten und erkundet auch den Raum mit dem Resident. Für die Angstkonditionierung verwendet man klassischerweise Fußschock, verbunden mit einem akustischen Signal (Abb. 4). Studien liefern unterschiedliche Ergebnisse von diesem Experiment. Es ist zwar so, dass die Konditionierung bei den dem Stress ausgesetzten Nagern im Vergleich zu den nicht dem Stress ausgesetzten Tieren beeinträchtigt ist, aber nicht immer dieselbe Gruppe von Tiermodellen veränderte Reaktion zeigt. So hat man in einer Studie die

übertriebene Angstreaktion und Schwierigkeiten beim Extinktionstraining bei den ansprechbaren Mäusen, wie erwartet, beobachtet (Chou et al. 2014, Fuertig et al. 2016). Die anderen Studien liefern andere Ergebnisse, wo nämlich die resiliente Gruppe eine erhöhte Angst bei der Konditionierung und eine schlechte Angstauslöschung zeigte (Meduri et al. 2013, Dulka et al. 2015). Dabei konnte die ansprechbare (susceptible, unfähig den Stress zu bewältigen) Gruppe besser zwischen dem neutralen und konditionierten Ton unterscheiden und entsprechend darauf reagieren (Dulka et al. 2015). Es wurde die Erholung vom sozialen Stressor am 15. Tag des Experiments bei den beiden Gruppen (ansprechbare und widerstandsfähige) nach der sozialen Ausgrenzung beobachtet (Qi et al. 2018). Das Vermeidungsverhalten und die Angstreaktion sind nach zwei Wochen ohne zusätzliche Traumaexposition deutlich zurückgegangen. Einen ähnlichen Effekt hat man auch bei den Ratten beobachtet, indem soziale Ausgrenzung im Jugendalter das Extinktionstraining im Erwachsenenalter erleichtert hat (Novick et al. 2016). Es zeigt sich also, dass das Modell in dem Fall eine schlechte Gesichtsvalidität aufweist, da es dem Phänotyp der PTBS nicht entspricht. Außerdem hat es eine schlechte prädiktive Validität, da man bei schlechter Angstkonditionierung nicht mit dem Extinktionstraining anfangen konnte.

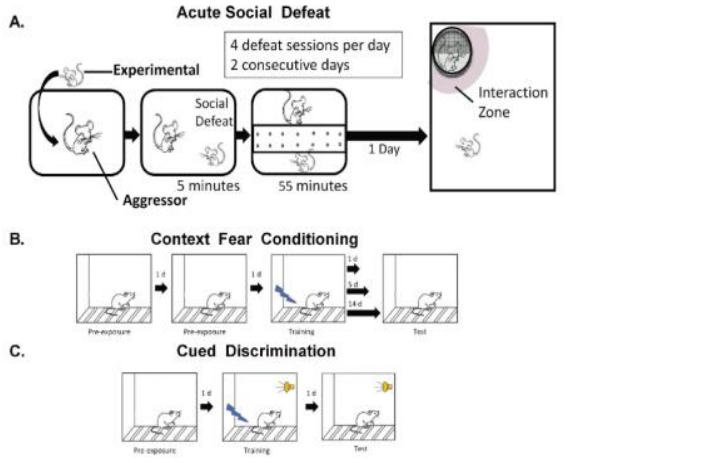

Fig. 1. (A) Schematic representation of social defeat procedure. (B) Schematic representation of context fear conditioning procedure. (C) Schematic representation of cue discrimination procedure.

Abbildung 4 entnommen aus "Phenotypic responses to social defeat are associated with differences in cued and contextual fear discrimination" (Dulka et al. 2015)

Das Modell war bei den Testungen der selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) erfolgreich. Symptome wie Schlafstörungen (Matsuda et al. 2021), Anhedonie, Vermeidungsverhalten und übertriebene Angstreaktionen (Gottschalk et al. 2018, Cordner et

al. 2021) wurden bei Nagern nach der vierwöchigen Behandlung mit Fluoxetin stark reduziert oder komplett behoben. Laut verschiedener Reviews hat Fluoxetin eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu dem Placebo gezeigt (Hoskins et al. 2015, Lee et al. 2016, de Moraes Costa et al. 2020). Im Vergleich zu den anderen SSRI-Medikamenten hat Fluoxetin das Placebo nicht nur in der Wirksamkeit, sondern auch in der Akzeptanz übertroffen. Bei an PTBS erkrankten Erwachsenen zeigte das Medikament ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber Placebo, wenn beide Endpunkte zusammen abgewogen wurden (deutliche Verbesserung der PTSD-Symptome mit weniger Entzugserscheinungen von Medikamenten aus jeglicher Ursache) (de Moraes Costa et al. 2020). Man darf aber nicht vergessen, dass ca. 40-60 % Prozent der PatientInnen auf diese Therapie nicht ansprechen (Mitchell et al. 2021). Aus diesen Studien zeigt sich, dass das Modell der sozialen Ausgrenzung eine gute prädiktive Validität bezüglich von Antidepressiva hat, was leider wenig effektiv für die Behandlung der PTBS ist.

Zusammenfassend erfüllt das soziale Ausgrenzungsmodell folgende Validitätskriterien:

Gesichtsvalidität: Das Modell der sozialen Ausgrenzung hat eine gute Gesichtsvalidität, in dem Tiermodelle das erhöhte Erstarren, die Übererregbarkeit, das fehlende Schwanzrasseln, das Vermeidungsverhalten und Gewichtsverlust zeigen. Was aber Schlafstörungen angeht, gibt es eher gemischte Ergebnisse. und die meisten davon sprechen den Phänotyp nicht an. Auch bezüglich der Angstkonditionierung gibt es Ergebnisse mit einem gemischten und unklaren Erfolg.

Ätiologische Validität: Da das soziale Ausgrenzungsparadigma auf einem sozialen Konflikt basiert, wird dieses Modell für die Widerspiegelung eines zwischenmenschlichen Traumas eingesetzt.

Konstruktvalidität: Das Modell induziert eine zentrale und periphere Entzündung. Die Aktivierung zentraler Angstschaltkreise induziert eine Mikroglia-Aktivierung, die die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen erleichtert, was vermutlich zum Auftreten von PTBS-ähnlichen Symptomen führt. Das Modell entspricht aber den Veränderungen in der Aktivität der HPA-Achse nicht, andererseits gibt es in den Humanstudien auch keine klaren Ergebnisse.

Prädiktive Validität: Die Nager sprechen sensibel auf Antidepressiva, besonders SSRI, an. Die selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer gelten als first-line Therapeutika für die Behandlung einer PTBS.

Es zeigt sich, dass sowohl Tierstudien als auch humane Forschungen keine einheitlichen Ergebnisse liefern. Man konnte dennoch Erkenntnisse für die Erforschungen der Schwere der Symptomatik, der prädisponierenden Faktoren und der Folgen der Störung (siehe unten) ziehen. Das Problem der Übertragbarkeit der Ergebnisse besteht auch darin, dass es auf dem Gebiet der humanen Forschung noch nicht so viele etablierte Modelle für bestimmte Messungen gibt. Das Modell der sozialen Ausgrenzung wurde ursprünglich für Depressionsstudien entwickelt und anhand der überlappenden Symptome mit PTBS später für die Forschung der Störung eingesetzt (Golden et al. 2011, Hammels et al. 2015). Das Modell zeigt eine gute Übertragbarkeit bei der Wirkung von den SSRI-Medikamenten (Antidepressiva), nur sind diese Arzneimittel nicht perfekt für die Therapie geeignet. Es kann aber an der Heterogenität der Erkrankung liegen, und deswegen soll man die PTBS anders als Depression behandeln. Derzeit gibt es kaum Alternativen zu den first-line Therapeutika (Akiki und Abdallah 2019).

6. Fußschock-Modell versus Modell der sozialen Ausgrenzung

In den vorherigen Kapiteln wurden zwei Modelle und wissenschaftliche Erkenntnisse, die dank dieser Modelle gewonnen wurden, beschrieben. Welche Validitätskriterien für Tiermodelle sind für die Forschung an humaner PTBS geeignet? Welches der beiden Modelle zeigt eine bessere Übertragbarkeit auf den Menschen?

Das Fußschock-Modell ist bekannt für seine gute Gesichts- und prädiktive Validität: Es zeigt die Kernmerkmale der PTBS (Intrusionssymptome, langfristige kognitive Defizite, Vermeidungsverhalten etc.) und reagiert sensibel auf SSRI-Therapeutika. Im Vergleich zu den anderen Modellen, wie zum Beispiel dem Modell der sozialen Ausgrenzung, dem Unterwassertrauma und dem Raubtierstress, gewöhnen sich die Tiermodelle kaum an die elektrischen Schocks. Mittels Fußschock-Modell wird auch gerade viel an der Neuropathophysiologie geforscht, da dem PTBS auch ein Lernprozess zugrunde liegt. Darin sieht man ein deutliches Indiz für Konstruktvalidität. Das Fußschock-Modell stellt derzeit den Goldstandard für die Angstkonditionierung dar. Diese Erkenntnis hilft bei der Entwicklung neuer Therapiemethoden und Medikamente.

Zu den weiteren Vorteilen des Fußschock-Modells gehört die einfache Etablierung des Modells, jedes Labor kann das Modell umsetzten und verwenden. Der Nachteil ist, dass es kein einheitliches Protokoll gibt, Wissenschaftler verwenden je nach Studie und Labor unterschiedliche Stromstärken und eine unterschiedliche Expositionsdauer (Bali und Jaggi 2015, Deslauriers, Toth, Der-Avakian 2018, Zoladz 2021).

Die systematische Literaturrecherche hat gezeigt, dass das Fußschock-Modell häufig angewandt wird: Über hundert Ergebnisse (Studien und Literaturreviews) werden in verschiedenen Suchmaschinen erzielt, es wird oft in Humanstudien erwähnt und viele Studien, die das Modell verwendet haben, wurden öfters zitiert. Eine weitere Auffälligkeit ist, dass die vielen Studien einheitliche Ergebnisse hervorbrachten. Zwar ist der Pathomechanismus der Erkrankung nicht vollständig geklärt, aber man konnte mithilfe des Modells beantworten, welche Gehirnareale bei der PTBS beeinträchtigt sind, wie man sie eventuell therapieren könnte und welche Prozesse für wiederkehrende Erinnerungen an das

traumatische Ereignis verantwortlich sind. Außerdem sind sich die WissenschaftlerInnen auch darüber einig, welche Symptome der PTBS durch das Modell konstruiert werden können.

Das Modell der sozialen Ausgrenzung hat folgende Stärken: Aktivierung zentraler Angstschaltkreise, Indizierung peripherer und zentraler Entzündung, standardisierte Protokolle, um widerstandfähige Tiere von den anfälligen zu unterscheiden und gute prädiktive Validität, indem Tiermodelle sensibel auf first-line Medikamente reagieren (Golden et al. 2011, Hammels et al. 2015, Deslauriers et al. 2017, Verbitsky et al. 2020). Dieses Modell wurde ursprünglich für die Erforschung der Depression entwickelt. Später hat man es für die Forschung an der PTBS eingesetzt, da diese beide Erkrankungen überlappende Symptome haben (Golden et al. 2011, Hammels et al. 2015). Vermutlich deswegen entspricht das Modell der sozialen Ausgrenzung nicht ganz dem Phänotyp der PTBS, da man einige Symptome der Störung nicht sieht und daher nicht daran weiterforschen kann. Das Modell ist gut geeignet für die Untersuchung der Folgen einer PTBS, wie zum Beispiel kardiovaskulärer Erkrankungen (Lederbogen und Ströhle 2012). Im Vergleich zu dem Fußschock-Modell gewöhnen sich Tiere an den sozialen Stressor, das erschwert die Erforschung des Pathomechanismus: Nager adaptieren sich an die neuen Bedingungen, und die gewünschten pathologischen Veränderungen normalisieren sich wieder (Koch et al. 2016, Henderson et al. 2017).

Es wurde nach Studien gesucht, die im Jahr 2012 bis 2021 publiziert wurden. Im Vergleich zum Fußschock-Modell kamen viel weniger Ergebnisse heraus. So unter dem Suchbegriff „animal model of ptsd and social defeat“ wurden in WebofScience nur 30 Ergebnisse angezeigt, und acht waren für die Frage der Validitätskriterien relevant. Fast zu jeder im Kapitel 5 beschriebenen Forschungsfrage wurden unterschiedliche Ergebnisse publiziert, die leider in humanen Studien nicht bestätigt wurden, bzw. gibt es noch keine Forschung auf diesem Gebiet bei Menschen. Ein Beispiel dafür wäre die Erforschung des Pathomechanismus der Erkrankung, nämlich der Resilienz: Die Expression von GABA(B)-Rezeptoren (Unterform des GABA-Rezeptors) wurde in den Nuclei habenulares (Habenulakerne, neuronale Kerngebiete im Epithalamus des Diencephalon) bei den stressempfindlichen Mäusen im Vergleich zu widerstandsfähigen deutlich verringert (O’Leary et al. 2014). Daraus ließ sich die Hypothese ableiten, dass die GABA(B)-Rezeptoren bei der Stressregulierung

eine wichtige Rolle spielen. Die Humanstudien dazu sind limitiert. In den meisten Studien wurde der GABA-Spiegel im Plasma gemessen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden und an der Störung leidenden ProbandInnen gefunden. Es wurde aber ein Zusammenhang zwischen Schwere der Symptome und dem GABA-Spiegel im Plasma entdeckt (Trousselard et al. 2016, Averill et al. 2017, Arditte Hall et al. 2021).

Es zeigt sich, dass jedes der beiden Modelle seine Vor- und Nachteile hat (siehe Tab.2). Das Fußschock-Modell ist gut für die Forschung der Neurobiologie und die Testung der neuen Therapeutika geeignet. Das Modell der sozialen Ausgrenzung ist hingegen gut, um die Folgen der Erkrankung und biologische Marker für die Schwere der Symptomatik zu erforschen. Natürlich kann man nicht jede Tierstudie mit humanen Studien vergleichen, nicht jede Forschungsfrage aus Tierversuchen kann bei humaner Forschung bestätigt werden. Man liest aber heraus, dass das Fußschock-Modell eine bessere Übertragbarkeit auf den Menschen hat, da es alle Validitätskriterien (Gesichtsvalidität, Ätiologische Validität, Konstruktvalidität und prädiktive Validität) erfüllt. Das Modell der sozialen Ausgrenzung zeigt hingegen eine schlechtere Gesichts- und Konstruktvalidität, die gute prädiktive Validität bezüglich Antidepressiva wird früher oder später nicht mehr relevant sein, weil man die neuen Medikamente anhand des Extinktionstrainings zu testen begonnen hat. Dafür braucht das Modell eine gute Angstkonditionierung, was das Modell der sozialen Ausgrenzung nicht zeigt. Außerdem zeigt sich anhand der Literaturrecherche, dass das Fußschock-Modell öfters für eine Forschungsfrage gewählt wurde. Zum Beispiel unter dem Suchbegriff *animal model of ptsd* and *footschock* kriegt man 81 Ergebnisse auf PubMed in den Publikationsjahren 2012-2021. Dagegen erhält man unter dem Suchbegriff *animal model of ptsd* and *social defeat* nur 41 Suchergebnissen und mehr als die Hälfte der Ergebnisse ist nicht für Forschungsfragen dieser Diplomarbeit relevant.

Tabelle 2 Vergleich der Vor- und Nachteile des Fußschock-Modells und Modelles der sozialen Ausgrenzung

Validitätskriterien	**Das Fußschock-Modell**	**Das Modell der sozialen Ausgrenzung**
Gesichtsvalidität	Pro: Eine sehr gute Gesichtsvalidität, indem Modellorganismen das	Pro: Eine gute Gesichtsvalidität, in dem Tiermodelle das erhöhte

	erhöhte Erstarren, die Übererregbarkeit, Vermeidung von Reizen, anhaltende Schlafstörungen, verminderte Aktivität und geringes Interesse an der Umgebung zeigen. Das Tiermodell zeigt gute Angstkonditionierung.	Erstarren, die Übererregbarkeit, das fehlende Schwanzrasseln, das Vermeidungsverhalten und Gewichtsverlust zeigen. Contra: Schlafstörungen entsprechen nicht dem Phänotyp der PTBS, schlechte Angstkonditionierung.
Ätiologische Validität	Pro: Der Fußschock ist für ein physisches Trauma stellvertretend.	Pro: Die soziale Ausgrenzung ist für ein psychisches, zwischenmenschliches Trauma stellvertretend.
Konstruktvalidität	Pro: Dank dem Modell wurde entdeckt, welche Gehirnareale und von ihnen produzierte Proteine bei der PTBS beeinträchtigt sind. Entdeckung des Zusammenhanges zwischen der Angstkonditionierung und Störung. Einheitliche Ergebnisse von unterschiedlichen Autoren. Contra: Nicht jede Forschungsfrage konnte in	Pro: Man kann gut die auslösenden Faktoren für PTBS studieren, wie zentrale und periphere Entzündung als Folge eines Traumas. Außerdem kann man wichtige Erkenntnisse über Schwere der Symptomatik und Folgen der PTBS gewinnen. Contra: Keine einheitlichen Ergebnisse, sowohl in den

	einer humanen Studie bestätigt werden	Tier-, als auch in den Humanstudien.
Prädiktive Validität	Pro: Das Modell ist sensibel gegenüber den gängigsten Therapeutika. Man kann neue Medikamente mittels Extinktionstraining testen.	Pro: Das Modell ist sensibel gegenüber first-line Medikamente. Contra: Wegen der schlechten Angstkonditionierung kann man nicht die neuen Medikamente testen. Angstextinktion ist der Schlüssel zur Behandlung der PTBS.

Wie schon früher erwähnt wurde, gibt es kein Modell, das die Komplexität der Störung vollkommen widerspiegeln kann. Jedes Modell hat seine Vor- und Nachteile, die bei den jeweiligen Forschungsfragen berücksichtigt werden müssen. Laut Richter-Levin (2019) sind jedoch einige Merkmale der PTBS bei jedem Modell zu berücksichtigen, um die Validitätskriterien eines Modells und die Relevanz für die menschliche Psychopathologie zu verbessern:

1. Menschen, die eine Störung entwickelt haben, besitzen einen heterogenen genetischen Hintergrund. Deswegen sind die Tiermodelle mit einem möglichst ähnlichen genetischen Hintergrund zu wählen.
2. Männer und Frauen reagieren unterschiedlich auf eine Traumaexposition. Die Protokolle müssen sowohl für männliche als auch für weibliche Tiere entwickelt werden.
3. Die meisten Personen, die einem Trauma ausgesetzt wurden, entwickeln keine PTBS. Es deutet darauf hin, dass prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer PTBS

verantwortlich sind. Die Forschung an den prädisponierenden Faktoren ist ein grundlegender Bestandteil zum Verständnis der Neurobiologie der Erkrankung und soll bei der Entwicklung eines Modells berücksichtigt werden.

4. Es gibt kein „richtiges“ oder „falsches“ Trauma, dem Tiermodelle ausgesetzt sind. Auch bei Menschen verursachen unterschiedliche Arten von Traumata die Entwicklung einer Störung. Die Wahl des Traumas und seiner Parameter sollte jedoch sorgfältig abgewogen und beschrieben werden, da diese Wahl die Relevanz eines Studienergebnisses für eine ähnliche Exposition beim Menschen darstellt. Darüber hinaus sollte sich ein WissenschaftlerInnen eine Frage nach der vermuteten Schwere des traumatischen Erlebnisses stellen. Eine deutlichere Trennung zwischen belastenden Erfahrungen (die innerhalb der Bewältigungsfähigkeiten des Tieres liegen) und traumatischen Erfahrungen (die außerhalb der Bewältigungsfähigkeiten des Tieres liegen) ist erforderlich und sollte Teil der Diskussion jeder Studie sein.

5. Das Alter, in dem man einem traumatischen Erlebnis ausgesetzt wurde, sowie die Zeit nach der Exposition, sind wichtige Faktoren, die bei der Forschung an den Auswirkungen eines Traumas zu berücksichtigen sind. Die Entscheidungen darüber definieren die Relevanz der Ergebnisse einer Studie für eine Exposition ähnlicher Art und für die Bewertung der Schwere der Symptome bei Menschen.

6. Da nur einige Personen eine PTBS entwickeln, soll jedes Tier getrennt untersucht werden, inwiefern die Symptome und pathologische Veränderungen bei ihm ausgeprägt sind.

7. Die Tiermodelle müssen in eine ansprechbare und in eine widerstandsfähige Gruppe unterteilt werden. Diese Gruppeneinteilung muss bei der Testung der neuen Arzneimittel berücksichtigt werden.

Schließlich muss erwähnt werden, dass die Tiermodelle für PTBS in den letzten Jahren zum Verständnis der Neurobiologie, der Komplexität und der Therapiemöglichkeiten der Erkrankung beigetragen haben. Diese Erkenntnisse sind vom unschätzbaren Wert. Ohne Zweifel müssen die Verbesserungsmöglichkeiten bei jedem Modell in Betracht gezogen werden, dafür können neue Technologien behilflich sein.

7. Übertragbarkeit der Ergebnisse - ethisch vertretbar?

Man kann die ethische Vertretbarkeit der Tierversuche von mehreren Seiten betrachten (Stafleu et al. 1999, Bout et al. 2014). Dieses Kapitel befasst sich mit der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Menschen. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass weitere Voraussetzungen vorliegen müssen, um die ethische Vertretbarkeit eines Tierversuchs zu bejahen; insbesondre muss die den Tieren voraussichtlich zugefügte Belastung in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten Nutzen stehen (vgl. Schaden-Nutzen-Analyse gem. § 29 Abs. 1 Z 4 TVG 2012).

Ein Video der Tierrechtsorganisation PETA (People for the Ethical Treatment of Animals; https://www.peta.org/issues/animals-used-for-experimentation/; Zugriff 05.05.2021) diente als Ausgangspunkt dieser Diplomarbeit. Die Organisation behauptet, dass Tierversuche unwissenschaftlich seien, man könne die Ergebnisse nicht auf Menschen übertragen und die Maus sei kein kleiner Mensch. Dieses Argument hat zur Forschungsfrage geführt, anhand welcher Kriterien begründet werden kann, ob ein Modell besser oder schlechter in der Übertragbarkeit auf den Zielorganismus abschneidet. Denn auf diese Weise lässt sich der allgemeinen Kritik begegnen, dass es keine Anhaltpunkte für bessere oder schlechtere Übertragbarkeit gäbe.

In den Kapiteln 4, 5 und 6 wurden zwei Tiermodelle von physischem und psychischem Trauma ausgewählt, beurteilt und miteinander verglichen. Anhand der Literaturrecherche war es möglich, die aus Tierexperimenten gewonnenen Kenntnisse zu beurteilen und deren Wichtigkeit für Menschen einzuschätzen. Es zeigt sich, dass die beide Modelle die Kernmerkmale der PTBS widerspiegeln und die entsprechenden Validitätskriterien erfüllen. Zweifellos kann man nicht alle Symptome in den Tiermodellen nachweisen, da dazu die verbale Kommunikation fehlt, jedoch kann man anhand der nachweisbaren Symptome forschen und dadurch wichtige Erkenntnisse gewinnen.

Die Ergebnisse zeigen, dass man von jedem Modell bedeutsame Erkenntnisse über den Pathomechanismus der Erkrankung gewinnen kann. Das Fußschock-Modell hat die bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Menschen gezeigt, da man durch Angstextinktion (der PTBS liegt ein Lernprozess zugrunde) eine neue Therapiemethode entdecken konnte.

Außerdem hat das Modell geholfen, die Neurobiologie der Erkrankung zu studieren (VanElzakker, Dahlgren, Davis und Shin 2014, Hou et al. 2018, Ni et al. 2020, Zhao et al. 2020, Almeida et al. 2021). Das Modell der sozialen Ausgrenzung ist gut für die Erforschung der Folgen der PTBS geeignet, auch um Biomarker für die Schwere der Symptome zu suchen (Lederbogen und Ströhle 2012, Deslauriers et al. 2017, Fonkoue et al. 2020).

Man kann nicht jede Forschungsfrage in den humanen Studien bestätigen. Dies liegt auch daran, dass man aus ethischen Gründen begrenzte Messmethoden für bestimmte Parameter hat und dass Versuche an Menschen unzulässig sind. Auch Großen Menschenaffen und Gibbons dürfen nicht zu Tierversuchen herangezogen werden (§ 4 Z 5 lit. a) TVG 2012). Tierversuche an anderen nichtmenschlichen Primaten dürfen nur unter besonderen Voraussetzungen durchgeführt werden (vgl. § 13 TVG 2012). Daher muss auf andere Tiermodelle zurückgegriffen werden.

In der Diplomarbeit konnte gezeigt werden, dass man sich anhand der Validitätskriterien argumentativ zur Frage der Übertragbarkeit verhalten und begründen kann, weshalb ein Tiermodell besser oder schlechter für die Erforschung einer bestimmten Fragestellung geeignet ist.

Insgesamt zeigt die Forschungsliteratur, dass man dank der Tiermodelle wichtige Erkenntnisse über PTBS gewinnen konnte (Wotjak und Pape 2013, VanElzakker, Dahlgren, Davis und Shin 2014, Deslauriers et al. 2017, Dunlop und Wong 2019, Hake et al. 2019, Speer et al. 2019, de Moraes Costa et al. 2020, Fonkoue et al. 2020, Feduccia et al. 2021, Mitchell et al. 2021). Sogar wenn ein bestimmtes Ergebnis bei Menschen nicht bestätigt wurde, hat es wichtige Zusammenhänge über den Zeitpunkt des Traumas, einen für die Störung prädisponierenden Faktor oder die Schwere der Symptome gebracht.

Aus diesen Gründen lässt sich ableiten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse gegeben ist. Außerdem können Kriterien für eine bessere/schlechtere Übertragbarkeit angegeben werden. Die Maus ist zwar kein kleiner Mensch, hilft aber WissenschaftlerInnen dabei, Wissen über Krankheiten zu erzielen, sie zu verstehen und eine Behandlung dafür zu entwickeln. Unter diesem Aspekt sind Tierversuche zur Erforschung der PTBS grundsätzlich als ethisch

vertretbar zu betrachten. Man könnte zwar auf sie verzichten, würde dann aber wichtige und relevante Einsichten verlieren.

8. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, unter welchen Validitätskriterien Tiermodelle für die Forschung an humaner Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) geeignet sind. Dabei sollte der ethische Aspekt von Tierversuchen für die Übertragbarkeit auf Menschen in den Blick genommen werden. Im ersten Schnitt wurden die Validitätskriterien dargestellt und es wurde definiert, nach welchen Parametern die Wahl eines Tiermodells für PTBS erfolgen soll. In einem nächsten Schritt wurden zwei bekannte Modelle zur Untersuchung unterschiedlicher Traumata vorgestellt und miteinander verglichen, das Fußschock-Modell und das Modell der sozialen Ausgrenzung. Die Erfüllung bestimmter Validitätskriterien und somit der Übertragbarkeit wurden bewertet. Dafür wurden die Tierstudien zu jedem Validitätskriterium durch eine ausführliche Literaturrecherche mithilfe definierter Suchkriterien ausgewählt. Die Ergebnisse dieser Studien wurden in den humanen Forschungen auf Übertragbarkeit überprüft und beurteilt. In weiterer Folge wurden die mithilfe der Modelle gewonnenen Erkenntnisse verglichen und es wurde abschließend bewertet, welches Modell eine bessere Übertragbarkeit auf Menschen hat.

Nach sorgfältiger Literaturrecherche wurde festgestellt, dass man anhand der Validitätskriterien über die Frage der Übertragbarkeit diskutieren und argumentieren kann, weswegen ein Tiermodell besser oder schlechter zur Erforschung einer bestimmten Erkrankung geeignet ist.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus PTBS-Modellen auf Menschen gegeben ist und anhand der definierten Validitätskriterien beurteilt werden kann.

Die Tatsache, dass wichtige und relevante Einsichten über PTBS mittels Tiermodellen gewonnen wurden, rechtfertigt die Tierversuche unter dem ethischen Aspekt der Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse. Es jedoch zu bedenken, dass weitere Voraussetzungen vorliegen müssen, um die ethische Vertretbarkeit eines Tierversuchs zu bejahen.

9. Summary

The aim of this work was to find out under which validity criteria animal models are suitable for research on human post-traumatic stress disorder. The ethical aspect of animal experiments for translation to humans should be considered. In the first section, the validity criteria were presented, and the parameters used to select an animal model for PTSD were defined. In the next step, two well-known models for the disorder of different trauma were presented and compared with each other, the footshock model and the social defeat model. The implementation of certain validity criteria and thus the translation were evaluated. For this purpose, the animal studies for each validity criterion were selected through a detailed literature search using defined search criteria. The results of these studies were checked and assessed for translation in human research. Subsequently, the knowledge gained with the help of the models was compared, and it was finally evaluated which model has better translation to humans.

After careful literature research, it was found that the validity criteria can be used to discuss the question of translation and to argue why an animal model is better or worse and to argue why an animal model is better or less suitable for researching a specific disease.

In summary, it was shown that the results can be translated to humans and can be assessed using the defined validity criteria.

The fact that the important and relevant insights about post-traumatic stress disorder were obtained using animal models justifies the animal experiments from the ethical aspect of the translation of the results. However, it has to be considered, that further requirements must be met to affirm the ethical justifiability of an animal experiment.

10. Literaturverzeichnis

Agorastos A, Hauger RL, Barkauskas DA, Lerman IR, Moeller-Bertram T, Snijders C, Haji U, Patel PM, Geracioti TD, Chrousos GP, et al. 2019. Relations of combat stress and posttraumatic stress disorder to 24-h plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 levels and circadian rhythmicity. Psychoneuroendocrinology, 100(June 2018):237–245.

Akiki TJ, Abdallah CG. 2019. Are there effective psychopharmacologic treatments for PTSD? Journal of Clinical Psychiatry, 80(3):1–5.

Almeida FB, Barros HMT, Pinna G. 2021. Neurosteroids and neurotrophic factors: What is their promise as biomarkers for major depression and PTSD? International Journal of Molecular Sciences, 22(4):1–12.

American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5).

Arditte Hall KA, DeLane SE, Anderson GM, Lago TR, Shor R, Wang W, Rasmusson AM, Pineles SL. 2021. Plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels and posttraumatic stress disorder symptoms in trauma-exposed women: a preliminary report. Psychopharmacology, 238(6):1541–1552.

Aspesi D, Pinna G. 2019. Animal models of post-traumatic stress disorder and novel treatment targets. Behavioural Pharmacology, 30(2and3-SpecialIssue):130–150.

Averill LA, Purohit P, Averill CL, Boesl MA, Krystal JH, Abdallah CG. 2017. Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: Evidence from human studies. Neuroscience Letters, 649:147–155.

Bali A, Jaggi AS. 2015. Electric foot shock stress: A useful tool in neuropsychiatric studies. Reviews in the Neurosciences, 26(6):655–677.

Bennett MR, Hatton SN, Lagopoulos J. 2016. Stress, trauma and PTSD: translational insights into the core synaptic circuitry and its modulation. Brain Structure and Function, 221(5):2401–2426.

Bentefour Y, Bennis M, Garcia R, M'Hamed SB. 2015. Effects of paroxetine on PTSD-like

symptoms in mice. Psychopharmacology, 232(13):2303–2312.

Binder R. 2013. Rechtliche Grunlagen des Tierversuchs. In: Binder R, Alzmann N, Grimm H, Hrsg. Wissenschaftliche Verantwortung im Tierversuch. Ein Handbuch für die Praxis. Baden-Baden: Nomos Verlaggesellschaft, 68–142.

Bout HJ, Van Vlissingen JMF, Karssing ED. 2014. Evaluating the ethical acceptability of animal research. Lab Animal, 43(11):411–414.

Carnevali L, Montano N, Tobaldini E, Thayer JF, Sgoifo A. 2020. The contagion of social defeat stress: Insights from rodent studies. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 111:12–18.

Chang SH, Yu YH, He A, Ou CY, Shyu BC, Huang ACW. 2021. BDNF Protein and BDNF mRNA Expression of the Medial Prefrontal Cortex, Amygdala, and Hippocampus during Situational Reminder in the PTSD Animal Model. Behavioural Neurology, 2021:1–13.

Chou D, Huang CC, Hsu K Sen. 2014. Brain-derived neurotrophic factor in the amygdala mediates susceptibility to fear conditioning. Experimental Neurology, 255:19–29.

Cordner ZA, Marshall-Thomas I, Boersma GJ, Lee RS, Potash JB, Tamashiro KLK. 2021. Fluoxetine and environmental enrichment similarly reverse chronic social stress-related depression- and anxiety-like behavior, but have differential effects on amygdala gene expression. Neurobiology of Stress, 15:1–11.

Deslauriers J, Powell SB, Risbrough VB. 2017. Immune signaling mechanisms of PTSD risk and symptom development: insights from animal models. Current Opinion in Behavioral Sciences, 14:123–132.

Deslauriers J., Toth M., Der-Avakian A., Risbrough V. 2018. Current status of animal models of PTSD: behavioral and biological phenotypes, and future challenges in improving translation. Biol Psychiatry, (10):895–907

Devane CL, Pharm D, Gill HS. 1997. Posttraumatic Stress Disorder and Comorbidity: Recognizing the Many Faces of PTSD. Clin Psychiatry, 58(suppl 9):12–15.

Dückers MLA, Alisic E, Brewin CR. 2016. A vulnerability paradox in the cross-national

prevalence of post-traumatic stress disorder. British Journal of Psychiatry, 209(4):300–305.

Dulka BN, Lynch JF, Latsko MS, Mulvany JL, Jasnow AM. 2015. Phenotypic responses to social defeat are associated with differences in cued and contextual fear discrimination. Behavioural Processes, 118:115–122.

Dunlop BW, Wong A. 2019. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 89(August 2018):361–379.

Elkhatib SK, Moshfegh CM, Watson GF, Case AJ. 2020. Peripheral inflammation is strongly linked to elevated zero maze behavior in repeated social defeat stress. Brain, Behavior, and Immunity, 90:279–285.

Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer MC, Holland J. 2021. Discontinuation of medications classified as reuptake inhibitors affects treatment response of MDMA-assisted psychotherapy. Psychopharmacology, 238(2):581–588.

Finnell JE, Lombard CM, Padi AR, Moffitt CM, Wilson LB, Wood CS, Wood SK. 2017. Physical versus psychological social stress in male rats reveals distinct cardiovascular, inflammatory and behavioral consequences. PLoS ONE, 12(2):1–24.

Flandreau E.I. TM. 2017. Animal Models of PTSD: A Critical Review. Behavioural Neurology of PTSD, 38.

Fonkoue I., Marvar P., Norrholm S., Li Y., Kanka M., Jones T., Vemulapalli M., Rothbaum B., Bremner D., Le Na., Park J. 2020. Symptom Severity Impacts Sympathetic Dysregulation and Inflammation in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). Brain Behavior Immunology, 176(5):139–148.

Friend SF, Nachnani R, Powell SB, Risbrough VB. 2020. C-Reactive Protein: Marker of risk for post-traumatic stress disorder and its potential for a mechanistic role in trauma response and recovery. European Journal of Neuroscience, 1–14.

Frommberger U, Angenendt J, Berger M. 2014. Posttraumatische belastungsstörung - Eine

diagnostische und therapeutische herausforderung. Deutsches Arzteblatt International, 111(5):59–65.

Fuertig R, Azzinnari D, Bergamini G, Cathomas F, Sigrist H, Seifritz E, Vavassori S, Luippold A, Hengerer B, Ceci A, et al. 2016. Mouse chronic social stress increases blood and brain kynurenine pathway activity and fear behaviour: Both effects are reversed by inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase. Brain, Behavior, and Immunity, 54:59–72.

Fujii S, Kaushik MK, Zhou X, Korkutata M, Lazarus M. 2019. Acute social defeat stress increases sleep in mice. Frontiers in Neuroscience, 13(APR):1–12.

Germain A. 2013. Sleep disturbances as the hallmark of PTSD: Where are we now? American Journal of Psychiatry, 170(4):372–382.

Golden SA, Covington HE, Berton O, Russo SJ. 2011. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. Nature Protocols, 6(8):1183–1191.

Golub Y, Kaltwasser SF, Mauch CP, Herrmann L, Schmidt U, Holsboer F, Czisch M, Wotjak CT. 2011. Reduced hippocampus volume in the mouse model of Posttraumatic Stress Disorder. Journal of Psychiatric Research, 45(5):650–659.

Gottschalk MG, Mortas P, Haman M, Ozcan S, Biemans B, Bahn S. 2018. Fluoxetine, not donepezil, reverses anhedonia, cognitive dysfunctions and hippocampal proteome changes during repeated social defeat exposure. European Neuropsychopharmacology, 28(1):195–210.

Grafe LA, O'Mara L, Branch A, Dobkin J, Luz S, Vigderman A, Shingala A, Kubin L, Ross R, Bhatnagar S. 2020. Passive Coping Strategies During Repeated Social Defeat Are Associated With Long-Lasting Changes in Sleep in Rats. Frontiers in Systems Neuroscience, 14(February):1–10.

Grey C, Bovet P, Marques-vidal P, Menard C. 2015. Inflammatory markers in post- traumatic stress disorder : a systematic Related papers. Lancet Psychaitry, 1002–1012.

Grimm H, Thurner E. 2021. Die systematische Literaturrecherche. 1–4.

Grimm H. 2016. Ergänzung zum „Leitfaden für schriftliche Arbeiten im Bachelorstudium

Philosophie 3

Hake HS, Davis JKP, Wood RR, Tanner MK, Loetz EC, Sanchez A, Ostrovskyy M, Oleson EB, Grigsby J, Doblin R, et al. 2019. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats. Physiology and Behavior, 199(November 2018):343–350.

Haller J, Aliczki M, Pelczer KG, Spitzer K, Balogh Z, Kantor S. 2014. Effects of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 on coping behavior under challenging conditions in mice. Psychopharmacology, 231(3):593–601.

Hammels C, Pishva E, De Vry J, van den Hove DLA, Prickaerts J, van Winkel R, Selten JP, Lesch KP, Daskalakis NP, Steinbusch HWM, et al. 2015. Defeat stress in rodents: From behavior to molecules. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 59:111–140.

Hau J. 2008. Animal models for human diseases: An overview. Source Book of Models for Biomedical Research, 3–8.

Henderson F, Vialou V, El Mestikawy S, Fabre V. 2017. Effects of social defeat stress on sleep in mice. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 11(November):1–14.

Hori H, Kim Y. 2019. Inflammation and post-traumatic stress disorder. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 73(4):143–153.

Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C, Tol WA, Van Ommeren M, De Jong J, Seedat S, Chen H, et al. 2015. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis. British Journal of Psychiatry, 206(2):93–100.

Hou L, Qi Y, Sun H, Wang G, Li Q, Wang Y, Zhang Z, Du Z, Sun L. 2018. Applying ketamine to alleviate the PTSD-like effects by regulating the HCN1-related BDNF. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 86:313–321.

Khazaie H, Masoudi M. 2016. Sleep disturbances in veterans with chronic war-induced PTSD. Journal of Injury and Violence Research, 8(2):99–107.

Kikuchi A, Shimizu K, Nibuya M, Hiramoto T, Kanda Y, Tanaka T, Watanabe Y, Takahashi Y, Nomura S. 2008. Relationship between post-traumatic stress disorder-like behavior

and reduction of hippocampal 5-bromo-2′-deoxyuridine-positive cells after inescapable shock in rats. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 62(6):713–720.

Koch CE, Bartlang MS, Kiehn JT, Lucke L, Naujokat N, Helfrich-Förster C, Reber SO, Oster H. 2016. Time-of-day-dependent adaptation of the HPA axis to predictable social defeat stress. Journal of Endocrinology, 231(3):209–221.

Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flügge G, Korte SM, Meerlo P, Murison R, Olivier B, Palanza P, et al. 2011. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35(5):1291–1301.

Lederbogen F, Ströhle A. 2012. Stress, psychische Erkrankungen und koronare Herzkrankheit. Nervenarzt, 83(11):1448–1457.

Lee DJ, Schnitzlein CW, Wolf JP, Vythilingam M, Rasmusson AM, Hoge CW. 2016. Psychotherapy Versus Pharmacotherapy for Posttraumatic Stress Disorder: Systemic Review and Meta-Analyses To Determine First-Line Treatments. Depression and Anxiety, 33(9):792–806.

Logue MW, van Rooij SJH, Dennis EL, Davis SL, Hayes JP, Stevens JS, Densmore M, Haswell CC, Ipser J, Koch SBJ, et al. 2018. Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder: A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. Biological Psychiatry, 83(3):244–253.

Maren S, Phan KL, Liberzon I. 2013. The contextual brain: Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nature Reviews Neuroscience, 14(6):417–428.

Matsuda Y, Ozawa N, Shinozaki T, Aoki K, Nihonmatsu-Kikuchi N, Shinba T, Tatebayashi Y. 2021. Chronic antidepressant treatment rescues abnormally reduced REM sleep theta power in socially defeated rats. Scientific Reports, 11(1):1–14.

Meduri JD, Farnbauch LA, Jasnow AM. 2013. Paradoxical enhancement of fear expression and extinction deficits in mice resilient to social defeat. Behavioural Brain Research, 256:580–590.

Mikics E, Baranyi J, Haller J. 2008. Rats exposed to traumatic stress bury unfamiliar objects - A novel measure of hyper-vigilance in PTSD models? Physiology and Behavior, 94(3):341–348.

Miller KE, Brownlow JA, Woodward S, Gehrman PR. 2017. Sleep and Dreaming in Posttraumatic Stress Disorder. Current Psychiatry Reports, 19(10).

Miller KE, Brownlow JA, Gehrman PR. 2020. Sleep in PTSD: treatment approaches and outcomes. Current Opinion in Psychology, 34:12–17.

Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, Ot'alora G M, Garas W, Paleos C, Gorman I, et al. 2021. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Nature Medicine, 27(6):1025–1033.

Mojtabavi H, Saghazadeh A, van den Heuvel L, Bucker J, Rezaei N. 2020. Peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 15:1–15.

de Moraes Costa G, Zanatta FB, Ziegelmann PK, Soares Barros AJ, Mello CF. 2020. Pharmacological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: A network meta-analysis of comparative efficacy and acceptability. Journal of Psychiatric Research, 130(August):412–420.

Moshfegh CM, Elkhatib SK, Collins CW, Kohl AJ, Case AJ. 2019. Autonomic and redox imbalance correlates with T-Lymphocyte inflammation in a model of chronic social defeat stress. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 13(May):1–14.

Ni L, Xu Y, Dong S, Kong Y, Wang H, Lu G, Wang Y, Li Q, Li C, Du Z, et al. 2020. The potential role of the HCN1 ion channel and BDNF-mTOR signaling pathways and synaptic transmission in the alleviation of PTSD. Translational Psychiatry, 10(1):1–15.

Novick AM, Mears M, Forster GL, Lei Y, Tejani-Butt SM, Watt MJ. 2016. Adolescent social defeat alters N-methyl-d-aspartic acid receptor expression and impairs fear learning in adulthood. Behavioural Brain Research, 304:51–59.

O'Leary OF, Felice D, Galimberti S, Savignac HM, Bravo JA, Crowley T, El Yacoubi M, Vaugeois JM, Gassmann M, Bettler B, et al. 2014. GABAB(1) receptor subunit isoforms differentially regulate stress resilience. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111(42):15232–15237.

Page GG, Opp MR, Kozachik SL. 2016. Sex differences in sleep, anhedonia, and HPA axis activity in a rat model of chronic social defeat. Neurobiology of Stress, 3:105–113.

Pearson-Leary J, Zhao C, Bittinger K, Eacret D, Luz S, Vigderman AS, Dayanim G, Bhatnagar S. 2019. The gut microbiome regulates the increases in depressive-type behaviors and in inflammatory processes in the ventral hippocampus of stress vulnerable rats. Molecular Psychiatry, 25(5):1068–1079.

PETA. 2017. Testing 1...2...3. https://www.peta.org/issues/animals-used-for-experimentation/ (Zugriff 05.05.2021)

Philbert J, Pichat P, Beeské S, Decobert M, Belzung C, Griebel G. 2011. Acute inescapable stress exposure induces long-term sleep disturbances and avoidance behavior: A mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD). Behavioural Brain Research, 221(1):149–154.

Qi CC, Wang QJ, Ma X zhu, Chen HC, Gao LP, Yin J, Jing YH. 2018. Interaction of basolateral amygdala, ventral hippocampus and medial prefrontal cortex regulates the consolidation and extinction of social fear. Behavioral and Brain Functions, 14(7):1–13.

Rand MS. 2008. Selection of biomedical animal models. Source Book of Models for Biomedical Research, 9–15.

Reader BF, Jarrett BL, McKim DB, Wohleb ES, Godbout JP, Sheridan JF. 2015. Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: Monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. Neuroscience, 289:429–442.

Richter-Levin G, Stork O, Schmidt M V. 2019. Animal models of PTSD: a challenge to be met. Molecular Psychiatry, 24(8):1135–1156.

Rülicke T. 2013. Das adäquate Tiermodell. Wissenschaftliche Verantwortung im Tierversuch.

165–183.

Sawamura T, Shimizu K, Nibuya M, Wakizono T, Suzuki G, Tsunoda T, Takahashi Y, Nomura S. 2004. Effect of paroxetine on a model of posttraumatic stress disorder in rats. Neuroscience Letters, 357(1):37–40.

Schöner J, Heinz A, Endres M, Gertz K, Kronenberg G. 2017. Post-traumatic stress disorder and beyond: an overview of rodent stress models. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 21(10):2248–2256.

Sessa B. 2017. MDMA and PTSD treatment: "PTSD: From novel pathophysiology to innovative therapeutics". Neuroscience Letters, 649:176–180.

Sial OK, Warren BL, Alcantara LF, Parise EM, Bolaños-Guzmán CA. 2016. Vicarious social defeat stress: Bridging the gap between physical and emotional stress. Journal of Neuroscience Methods, 258:94–103.

Sidran Institute. 2018. Traumatic Stress Disorder Fact Sheet. 1–5.

Siegmund A. 2006. Spuren eines Traumas- Die Entwicklung eines Tiermodells der Posttraumatischen Belastungsstörung.

Siegmund A, Wotjak CT. 2007. A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear. Journal of Psychiatric Research, 41(10):848–860.

Speer KE, Semple S, Naumovski N, D'Cunha NM, McKune AJ. 2019. HPA axis function and diurnal cortisol in post-traumatic stress disorder: A systematic review. Neurobiology of Stress, 11(April):1–10.

Stafleu FR, Tramper R, Vorstenbosch J, Joles JA. 1999. The ethical acceptability of animal experiments: A proposal for a system to support decision-making. Laboratory Animals, 33(3):295–303.

Stein JY, Wilmot D V., Solomon Z. 2016. Does one size fit all? Nosological, clinical, and scientific implications of variations in PTSD Criterion A. Journal of Anxiety Disorders, 43:106–117.

Tannenbaum J, Bennett BT. 2015. Russell and Burch's 3Rs then and now: The need for clarity in definition and purpose. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science, 54(2):120–132.

Trousselard M, Lefebvre B, Caillet L, Andruetan Y, de Montleau F, Denis J, Canini F. 2016. Is plasma GABA level a biomarker of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) severity? A preliminary study. Psychiatry Research, 241:273–279.

VanElzakker M., Dahlgren K., Davis C., Dubois S., Shin L.. 2014. From Pavlov to PTSD: The extinction of conditioned fear in rodents, humans, and in anxiety disorders. 113:1–37.

Verbitsky A, Dopfel D, Zhang N. 2020. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. Translational Psychiatry, 10(1):1–28.

Wang H, Zuo D, He B, Qiao F, Zhao M, Wu Y. 2012. Conditioned fear stress combined with single-prolonged stress: A new PTSD mouse model. Neuroscience Research, 73(2):142–152.

Whitaker AM, Gilpin NW, Edwards S. 2014. Animal models of post-traumatic stress disorder and recent neurobiological insights. Behavioural Pharmacology, 25(5–6):398–409.

Wotjak CT. 2010. Tiermodelle der Posttraumatischen Belastungsstörung. 215–222.

Wotjak CT, Pape HC. 2013. Neuronale schaltkreise von furchtgedächtnis und furchtextinktion. Neuroforum, 19(3):92–102.

Yehuda R, Antelman SM. 1993. Criteria for rationally evaluating animal models of postraumatic stress disorder. Biological Psychiatry, 33(7):479–486.

Young MB, Andero R, Ressler KJ, Howell LL. 2015. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. Translational Psychiatry, 5:1–8.

Young MB, Norrholm SD, Khoury LM, Jovanovic T, Rauch SAM, Reiff CM, Dunlop BW, Rothbaum BO, Howell LL. 2017. Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). Psychopharmacology, 234(19):2883–2895.

Zhang L, Hu XZ, Li H, Li X, Yu T, Dohl J, Ursano RJ. 2019. Updates in PTSD animal models characterization. Methods in Molecular Biology, 2011:331–344.

Zhao M, Wang W, Jiang Z, Zhu Z, Liu D, Pan F. 2020. Long-Term Effect of Post-traumatic Stress in Adolescence on Dendrite Development and H3K9me2/BDNF Expression in Male Rat Hippocampus and Prefrontal Cortex. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 8(July):1–15.

Zoladz PR. 2021. Animal models for the discovery of novel drugs for post-traumatic stress disorder. Expert Opinion on Drug Discovery, 16(2):135–146.

11. Verzeichnis der Rechtsgrundlagen

Richtlinie 2010/63/EU vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, ABl. Nr. L 276

Bundesgesetz über Versuche an lebenden Tieren (Tierversuchsgesetz 2012 – TVG 2012), BGBl. I Nr. 114/2012 idF BGBl. I Nr. 76/2020

Verordnung des Bundesministers für Bildung, Wissenschaft und Forschung zur Festlegung eines Kriterienkataloges zur Objektivierung der Schaden-Nutzen-Analyse von Tierversuchen (Tierversuchs-Kriterienkatalog-Verordnung – TVKKV), BGBl. II Nr. 460/2015 idF BGBl. II Nr. 542/2020

12. Abkürzungsverzeichnis

ACTH Adrenocorticotropes Hormon

AVP Vasopressin

BDNF Brain-derived neurotrophic factor

BGBI Bundesgesetzblatt

CRH Corticotropin Releasing Hormone

CRP C-reaktives Protein

dACC anteriorer cingulärer Kortex

ELISA Enzyme-linked Immunosorbent Assay

HPA Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

IL-1b Interleukin 1 beta

idgF in der geltenden Fassung

KC Keratinozyten-Chemoattraktant

MCP-1 Monozyten-Chemoattraktant-Protein-1

MDMA 3,4-Methylendioxymethamphetamin

MIP-2 Makrophagen-Inflammatorisches Protein-2

mPFC medialer präfrontaler Cortex

MRT Magnetresonanztomographie

PETA People for the Ethical Treatment of Animals

PCR Polymerase-Kettenreaktion

PTBS Posttraumatische Belastungsstörung

REM Rapid Eye Movement

RSD repeated social defeat

SD social defeat

SSRI Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

TNF A Tumornekrosefaktor alpha

TVG 2012 Tierversuchsgesetz 2012

13. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

13.1. Abbildungen

Abbildung 1 „Context encoding, conditioning and retrieval tasks in rodents" (Maren et al. 2013)……..15

Abbildung 2 "Protocol for social defeat (SoD) stress based on a resident-intruder paradigm" (Fujii et al. 2019)……....23

Abbildung 3 "Inflammatory responses to a severe stress associated with PTSD-like phenotype in rodents" (Deslauriers et al. 2017)……..25

Abbildung 4 "Phenotypic responses to social defeat are associated with differences in cued and contextual fear discrimination" (Dulka et al. 2015)……27

13.2. Tabellen

Tabelle 1 „Systematische und gefilterte Literaturrecherche"……..5

Tabelle 2 „Vergleich der Vor- und Nachteile des Fußschock-Modells und Modelles der sozialen Ausgrenzung"……...32