

Elke Binder

Untersuchungen zur Verhaltensphänotypisierung bei Mäusen

Diplomarbeit

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de/> abrufbar.

Dieses Werk sowie alle darin enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsschutz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlanges. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen, Auswertungen durch Datenbanken und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme. Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der fotomechanischen Wiedergabe (einschließlich Mikrokopie) sowie der Auswertung durch Datenbanken oder ähnliche Einrichtungen, vorbehalten.

Copyright © 2001 Diplom.de
ISBN: 9783832465926

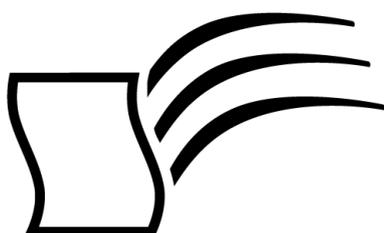
Elke Binder

Untersuchungen zur Verhaltensphänotypisierung bei Mäusen

Elke Binder

Untersuchungen zur Verhaltensphänotypisierung bei Mäusen

Thesis
an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Fachbereich Biologie
Juni 2001 Abgabe



Diplom.de

Diplomica GmbH ———
Hermannstal 119k ———
22119 Hamburg ———

Fon: 040 / 655 99 20 ———
Fax: 040 / 655 99 222 ———

agentur@diplom.de ———
www.diplom.de ———

ID 6592

Binder, Elke: Untersuchungen zur Verhaltensphänotypisierung bei Mäusen

Hamburg: Diplomica GmbH, 2003

Zugl.: München, Universität, Thesis, 2001

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtes.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Die Informationen in diesem Werk wurden mit Sorgfalt erarbeitet. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden, und die Diplomarbeiten Agentur, die Autoren oder Übersetzer übernehmen keine juristische Verantwortung oder irgendeine Haftung für evtl. verbliebene fehlerhafte Angaben und deren Folgen.

Diplomica GmbH

<http://www.diplom.de>, Hamburg 2003

Printed in Germany

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Ethologische Verhaltensanalyse bei Mäusen.....	3
1.1.1. Das mHb als komplexer Verhaltenstest.....	3
1.1.2. Der Einfluss von Vorerfahrung auf das Verhalten im mHb.....	4
1.2. Das mHb als Hochdurchsatzverfahren zur Verhaltensphänotypisierung.....	4
1.2.1. Zuverlässigkeit der Verhaltensphänotypisierung mit dem mHb	9
1.2.2. Analyse der Zuverlässigkeit von Grenzwerten zur Identifikation von Mutanten im mHb.....	9
2. Material und Methoden	11
2.1. Versuchstiere und Haltung	11
2.2.1. Ethologische Verhaltensanalyse bei Mäusen.....	11
2.2.2. Das mHb als Hochdurchsatzverfahren zur Verhaltensphänotypisierung.....	11
2.3. Das modified hole board (mHb).....	12
2.3.1. Verhaltensparameter.....	13
2.4. Versuchsdurchführung.....	16
2.4.1. Ethologische Verhaltensanalyse bei Mäusen.....	16
2.4.1.1. Das mHb als komplexer Verhaltenstest.....	16
2.4.1.2. Der Einfluss von Vorerfahrung auf das Verhalten im mHb.....	16
2.4.1.2.1. Blutentnahme.....	17
2.4.1.2.2. Blutanalyse.....	17
2.4.2. Das mHb als Hochdurchsatzverfahren zur Verhaltensphänotypisierung.....	17
2.4.2.1. Zuverlässigkeit der Verhaltensphänotypisierung mit dem mHb.....	17
2.4.2.2. Analyse der Zuverlässigkeit von Grenzwerten zur Identifikation von Mutanten im mHb.....	18
2.5. Statistik.....	18
3. Ergebnisse	19
3.1. Ethologische Verhaltensanalyse bei Mäusen.....	19
3.1.1. Vergleich des basalen Verhaltens von BL6N und BALB Mäusen.....	19
3.1.2. Effekte von Diazepam auf das Verhalten im mHb	22
3.1.2.1. Vergleich der Experimentalgruppen innerhalb der BALB Mauslinie .	22
3.1.2.2. Vergleich der Experimentalgruppen innerhalb der BL6N Mauslinie .	26
3.1.2.3. Vergleiche des Verhaltens der jeweiligen Experimentalgruppen der beiden Mauslinien BL6N und BALB im mHb	30
3.1.2.4. Die Blutanalyse.....	34

3.1.3. Der Einfluss von Vorerfahrung auf das Verhalten im mHb.....	35
3.1.3.1. Vergleich des Verhaltens während der Erst- und Zweitexposition innerhalb der Mauslinie BALB	35
3.1.3.2. Vergleich des Verhaltens während Erst- und Zweitexposition innerhalb der Mauslinie BL6N	40
3.1.4. Zuverlässigkeit der Verhaltensphänotypisierung mit dem mHb.....	44
3.1.4.1. Vergleich der Verhaltensanalyse zwischen unterschiedlichen Versuchstagen.....	48
3.1.5. Etablierung von zuverlässigen Grenzwerten zur Identifikation von Mutanten im mHb.....	50
4. Diskussion.....	52
4.1. Ethologische Verhaltensanalyse bei Mäusen.....	52
4.1.1. Das mHb als komplexer Verhaltenstest.....	52
4.1.2. Der Einfluss von Vorerfahrung auf das Verhalten im mHb.....	54
4.1.2.1. Die Wirkung von Diazepam auf das Verhalten von BALB und BL6N Mäusen	54
4.1.2.1.1. Blutanalyse.....	55
4.1.2.2. Vergleich des Verhaltens während der Erstexposition und der Zweitexposition innerhalb der Mauslinie BALB.....	57
4.1.2.3. Vergleich des Verhaltens während der Erstexposition und der Zweitexposition innerhalb der Mauslinie BL6N.....	60
4.1.3. Zuverlässigkeit der Verhaltensphänotypisierung mit dem mHb.....	63
4.1.3.1. Basale Verhaltensphänotypisierung.....	64
4.1.3.2. Verhaltenskonfirmation im mHb.....	65
4.1.3.3. Vergleich der Verhaltensphänotypisierung von Hybriden an unterschiedlichen Tagen	65
4.1.4. Analyse der Zuverlässigkeit von Grenzwerten zur Identifikation von Mutanten im mHb.....	67
4.1.4.1. Prüfung der Normalverteilung der baseline Daten.....	67
5. Zusammenfassung.....	69
6. Anhang.....	71
6.1. Effekte von Diazepam auf das Verhalten im mHb.....	71
6.2. Vergleich des Verhaltens während der Erst- und Zweitexposition innerhalb der Mauslinie BALB.....	71

6.3. Vergleich des Verhaltens während der Erst- und Zweitexposition innerhalb der Mauslinie BL6N.....	72
6.4. Zuverlässigkeit der Verhaltensphänotypisierung mit dem mHb.....	72
7. Literaturverzeichnis.....	73
Danksagung.....	83

1. Einleitung

Tiermodelle sind eine wichtige Grundlage zur Untersuchung von neurobiologischen Mechanismen und deren pathologischer Veränderungen. Um die Symptomatik eines Krankheitsbildes modellhaft am Tier darzustellen, wird diese in der Regel pharmakologisch oder verhaltensbiologisch induziert (Willner 1994). Die Validität solcher Tiermodelle ist jedoch insofern zweifelhaft, als das pathologische Erscheinungsbild ausschließlich situativ und vorübergehend vorhanden (state) ist, während psychische Erkrankungen oftmals einen dauerhaften Zustand (trait) darstellen (Andreatini & Bacellar 2000). Insbesondere für Krankheitsbilder, denen eine genetische Prädispositionen zugrunde liegt, erscheint es daher sinnvoll, auf der Basis genetischer Manipulationen adäquate Tiermodelle zu entwickeln, die einer Erkrankung nicht nur in ihrer Symptomatik entsprechen, sondern auch in Bezug auf Ursache und Behandlungsmöglichkeiten aussagefähig sind (Mckinney & Bunney 1969). Da 90% des Genmaterials der Maus mit dem des Menschen übereinstimmt und Ontogenese sowie Physiologie beider Spezies durchaus miteinander vergleichbar sind, werden Mäuse vielfach als Modell zur Erforschung der Genetik und Pathogenese von humanen Erkrankungen eingesetzt (Brown 1998; Gardier et al. 2000; Hunter et al. 2000). Die Vorrangstellung der Maus als Labortier wird zusätzlich von deren geringem Haltungs- und Zuchtaufwand bestimmt.

Um den genetischen Hintergrund eines Tiermodells in seiner Varianz einzuschränken und grundlegende Einblicke in die Funktionsweise von Genen zu erhalten, etablierte Clarence Cook Little 1909 erstmals eine Mausinzuchtlinie (Festing et al. 2000). Aufgrund ihres homozygoten Genoms zeigen Inzuchtlinien eine größere Homogenität im Bezug auf ihren Phänotyp als Auszuchtlinien. Entsprechend ist es möglich, für jede Inzuchtlinie beispielsweise typische Verhaltenscharakteristika zu definieren, die sie für ein Experiment mehr oder weniger gut geeignet scheinen lassen (Gingrich et al. 2000). Die kleinere interindividuelle Variabilität vereinfacht es zudem, gezielte genetische Manipulationen (z.B. *knockout* Methode) vorzunehmen und die hierdurch induzierten Veränderungen auf der Verhaltensebene zu untersuchen (Paigen et al. 2000). Inzwischen gibt es eine große Anzahl etablierter Inzuchtlinien, die sich nicht nur in ihrer Morphologie, sondern auch im Verhalten gravierend voneinander unterscheiden.

Trotz der geringeren Varianz zwischen den Individuen einer Linie stößt man vor allem