

### 3.2.6. Ergebnisse des Black-white-box-Tests

Dieser Test wurde zweimal durchgeführt, da im ersten Test eine deutliche Tendenz zur Unterschiedlichkeit des Angstverhaltens zwischen TGR- und SD-Ratten erkennbar war. Außerdem wurde nach Literaturrecherchen die Versuchszeit um fünf Minuten gekürzt.

In beiden Tests wurden folgende Parameter gemessen:

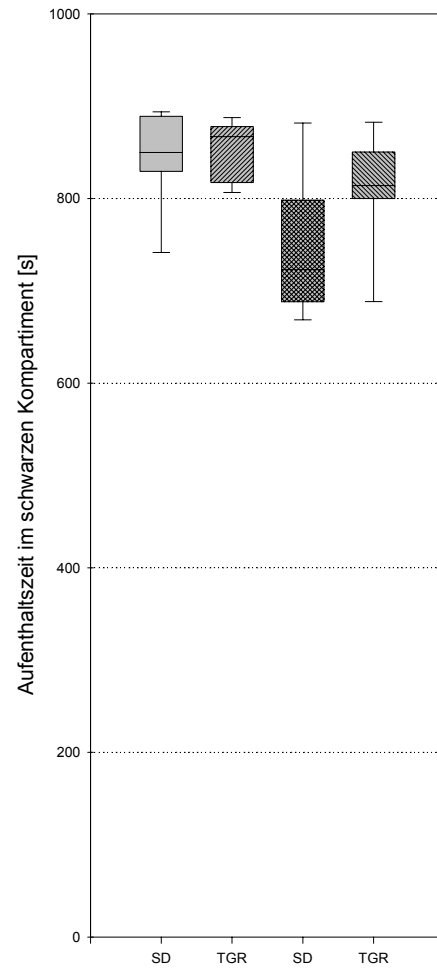
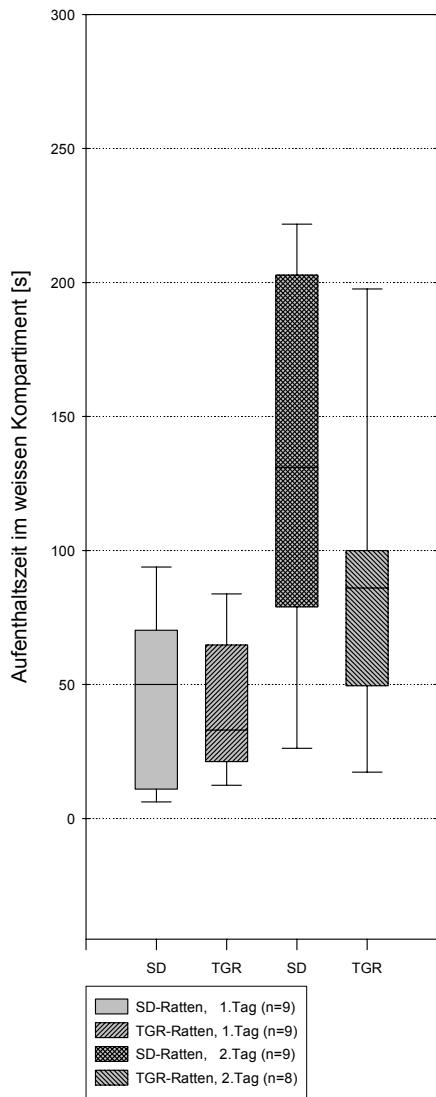
- die Aufenthaltszeit im weißen und im schwarzen Teil der Black-white-box
- die Zeit bis zum ersten Eintritt vom weißen in das schwarze Kompartiment
- die Zeit vom ersten Rückeintritt in das weiße Kompartiment
- die Anzahl der Übertritte zwischen beiden Kompartimenten
- und die Anzahl an „Rearings“ jeweils im weißen und im schwarzen Teil der Black-white-box.

Zu Beginn des Versuches wurden die Ratten vom Untersucher in das weiße Kompartiment der Black-white-box gesetzt. Der weiße, hell erleuchtete Teil der Black-white-box wirkt auf die Versuchstiere aversiv.

#### a) Der erste Test in der Black-white-box

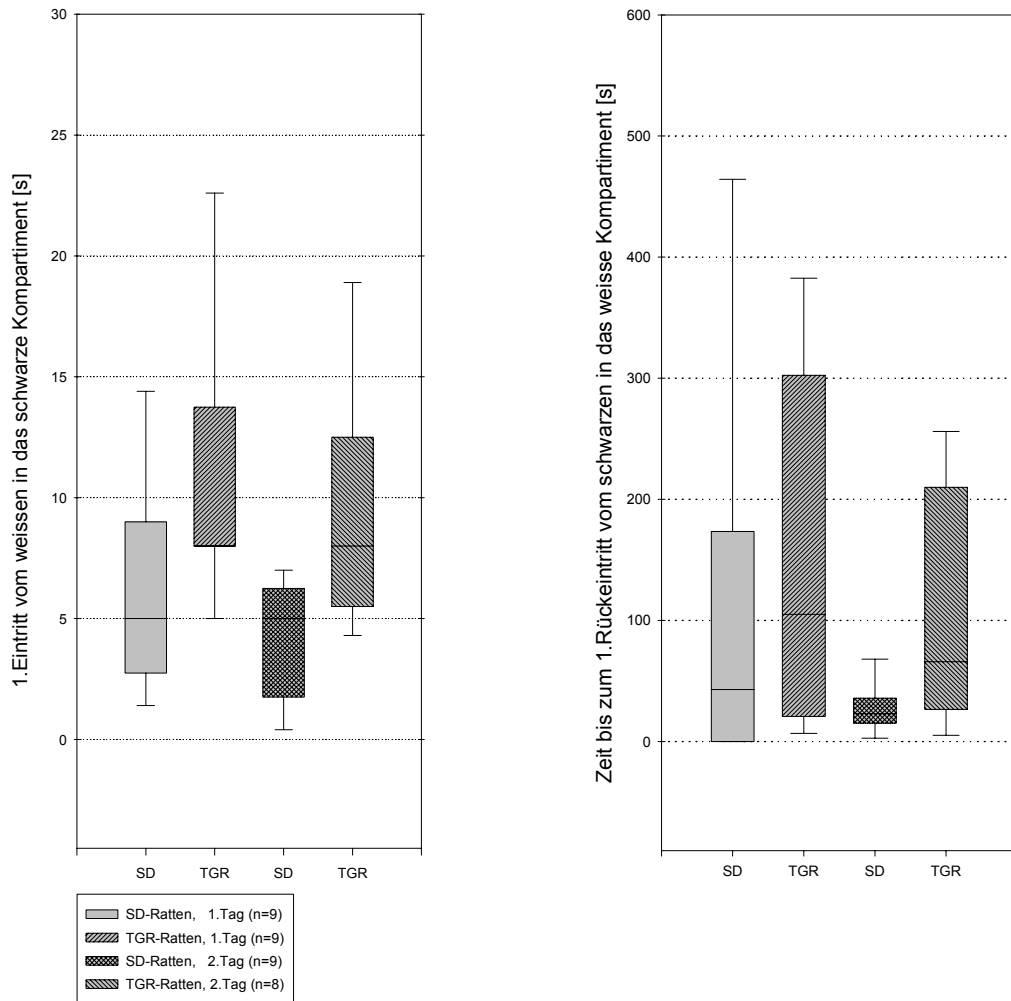
Der erste Test wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen für 15 Minuten durchgeführt.

Die Aufenthaltszeit der TGR-Ratten im weißen Kompartiment war an beiden Versuchstagen tendenziell kürzer als die Aufenthaltszeit der SD-Ratten. Demzufolge war das Verhältnis der Aufenthaltszeit im schwarzen Kompartiment zwischen den TGR-Ratten und den SD-Ratten umgekehrt, d.h. die TGR-Ratten hielten sich dort tendenziell länger auf als die SD-Ratten.



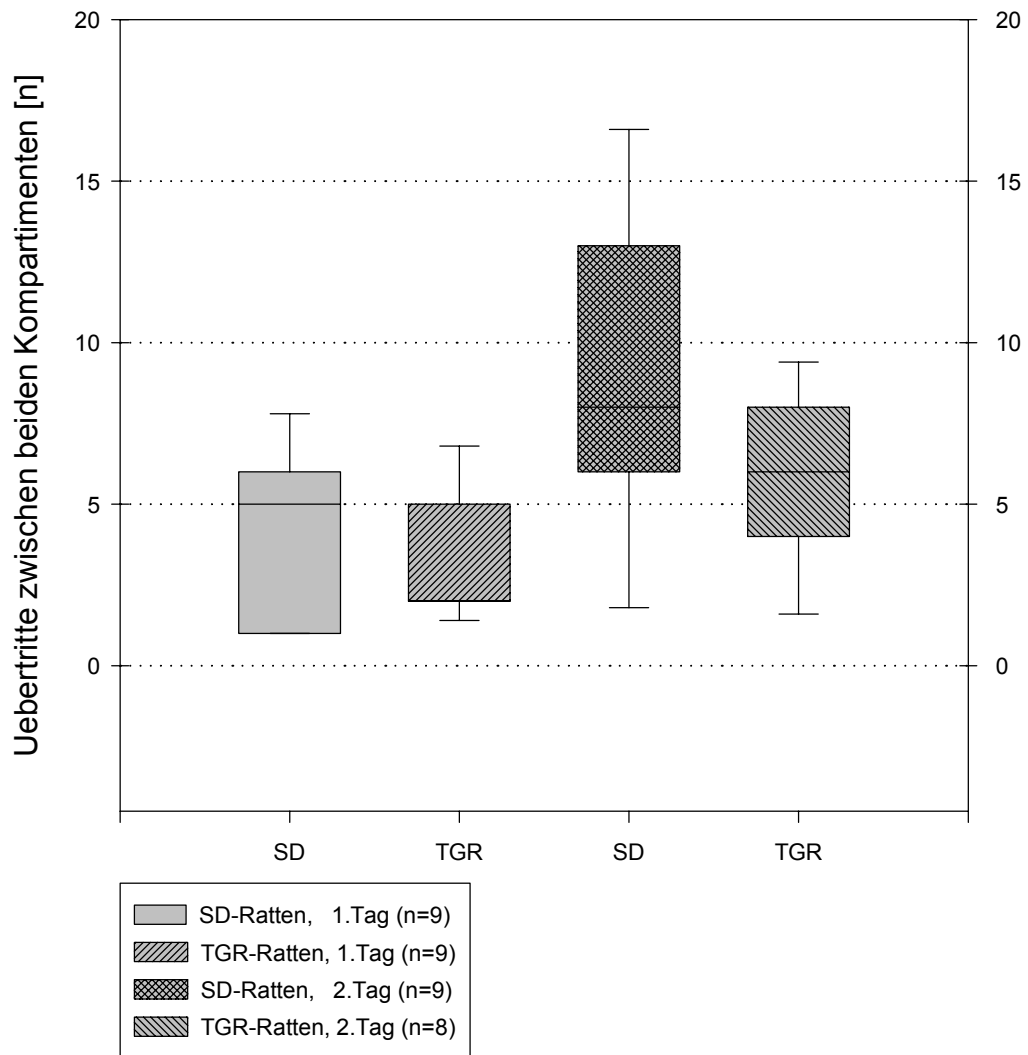
**Abbildung 27:** Darstellung der Aufenthaltszeiten der TGR-Ratten im weissen und im schwarzen Kompartiment der Black-white-box an beiden Versuchstagen, verglichen mit den SD-Ratten

Bei den SD-Ratten erfolgte der erste Eintritt vom weißen in das schwarze Kompartiment und der erste Rückeintritt vom schwarzen in das weiße Kompartiment an beiden Versuchstagen tendenziell schneller als der der TGR-Ratten.



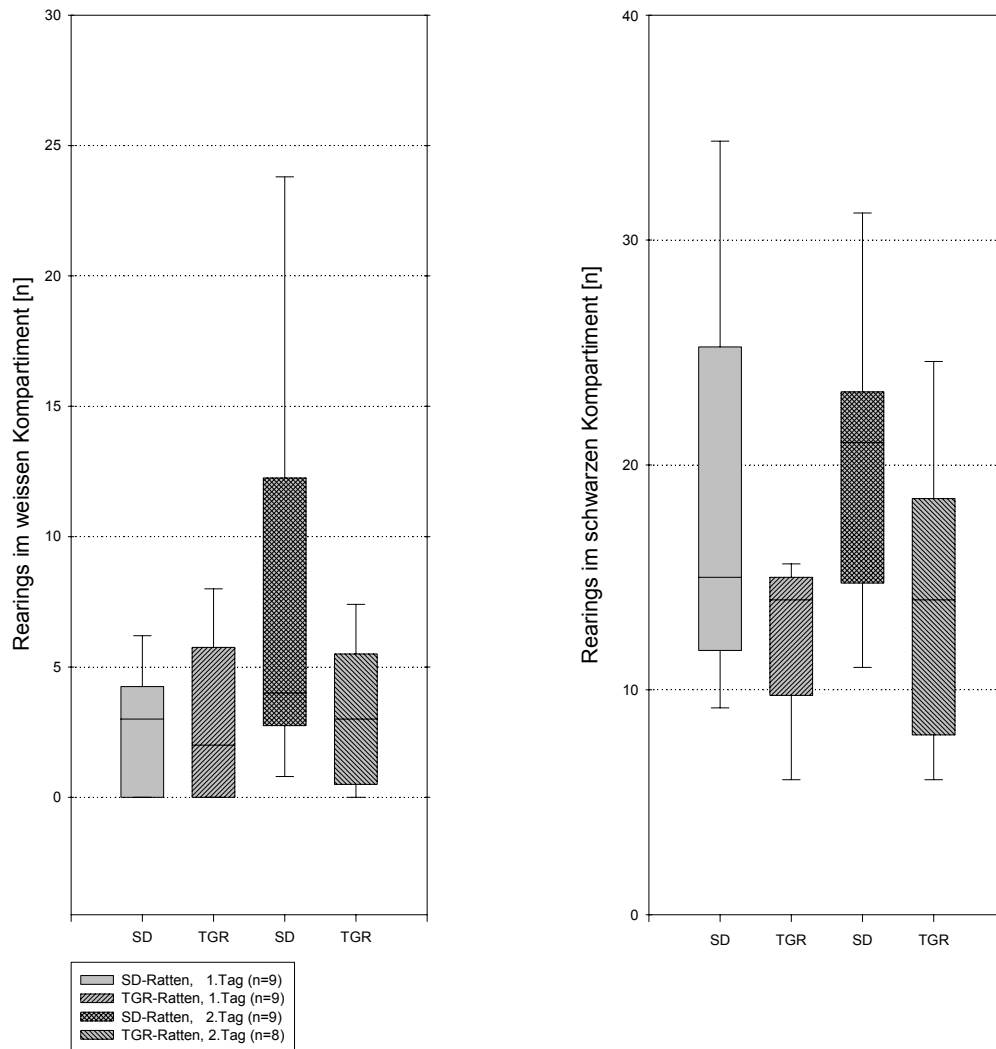
**Abbildung 28:** Die Zeit bis zum ersten Eintritt vom weißen in das schwarze Kompartiment und die Zeit vom ersten Rückeintritt der TGR-Ratten in das weiße Kompartiment, verglichen mit den SD-Ratten, jeweils an beiden Versuchstagen

Weiterhin wurde die Anzahl an Übertritten zwischen beiden Kompartimenten erfasst. Die SD-Ratten bewegten sich tendenziell öfter zwischen den beiden Kompartimenten als die TGR-Ratten.



**Abbildung 29:** Die Anzahl an Übertritten der TGR-Ratten zwischen den weißen und schwarzen Kompartimenten an beiden Versuchstagen, verglichen mit den Kontrolltieren

Auch die Messung der „Rearings“ ergab, daß die SD-Ratten in der Tendenz aktiver waren als die TGR-Ratten. Im weißen und im schwarzen Kompartiment zeigten die SD-Ratten an beiden Versuchstagen eine tendenziell höhere Anzahl an „Rearings“ als die TGR-Ratten.

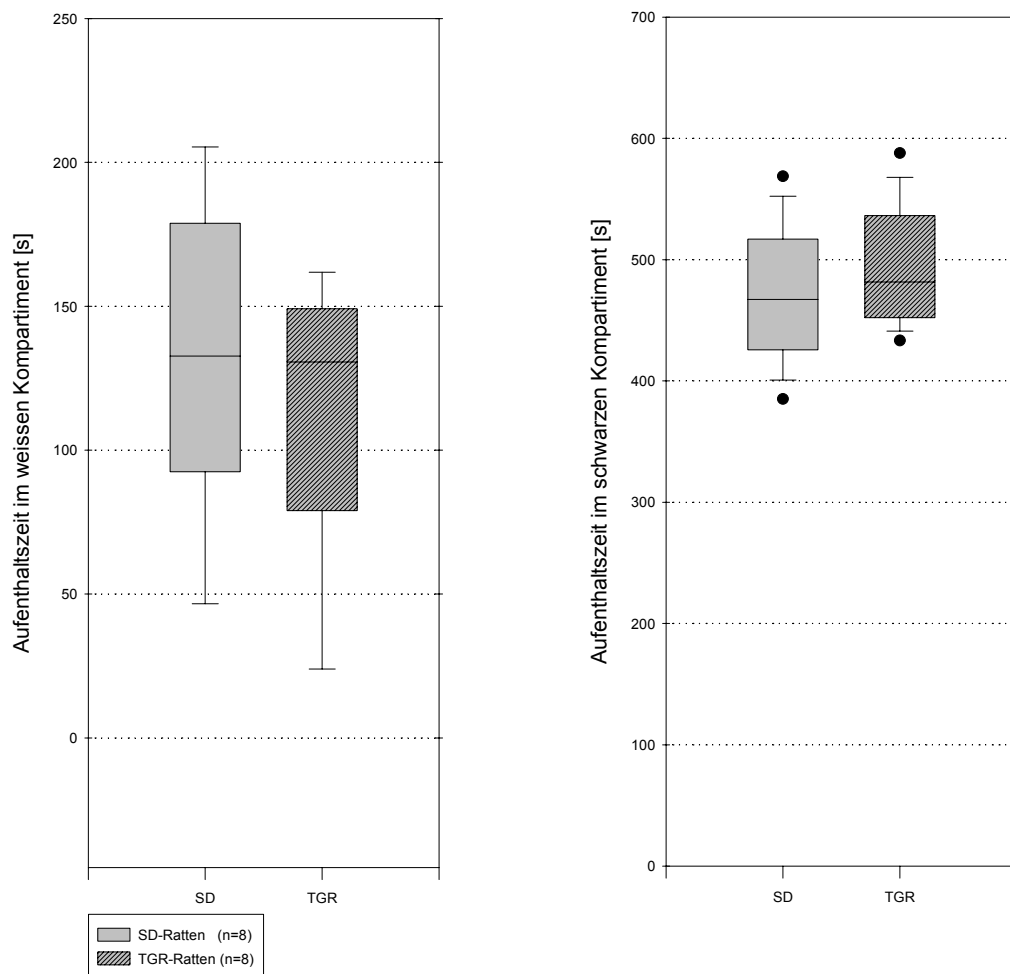


**Abbildung 30:** Die Anzahl an „Rearings“ der TGR-Ratten jeweils im weißen und im schwarzen Kompartiment, verglichen mit den SD-Ratten

**b) Der zweite Test in der Black-White-Box**

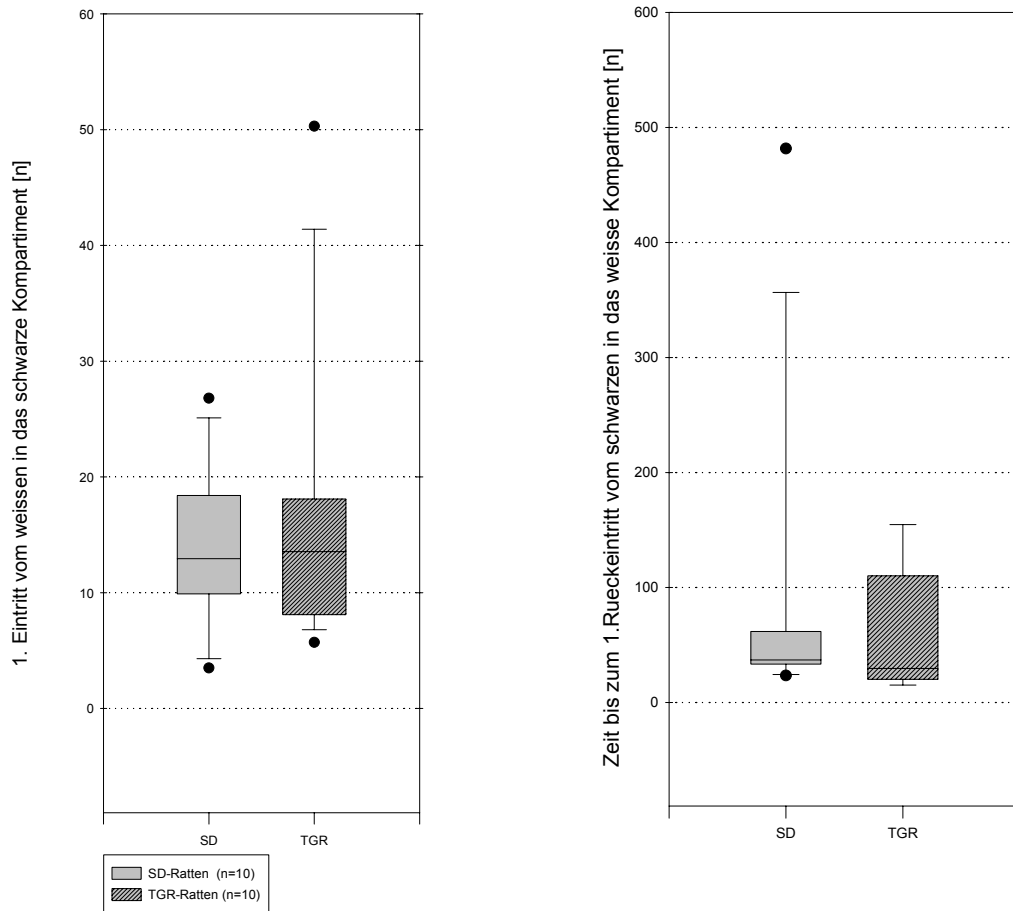
Der zweite Black-White-Box Test wurde einmalig für zehn Minuten durchgeführt.

Die Aufenthaltszeit in beiden Kompartimenten unterschied sich kaum zwischen beiden Tiergruppen (Median der SD-Ratten: 132.70s; Median der TGR-Ratten: 130.65s). Im schwarzen Kompartiment hielten sich die TGR-Ratten etwas länger auf als ihre Kontrollratten (Median der SD-Ratten: 467.25s; Median der TGR-Ratten: 481.60s).



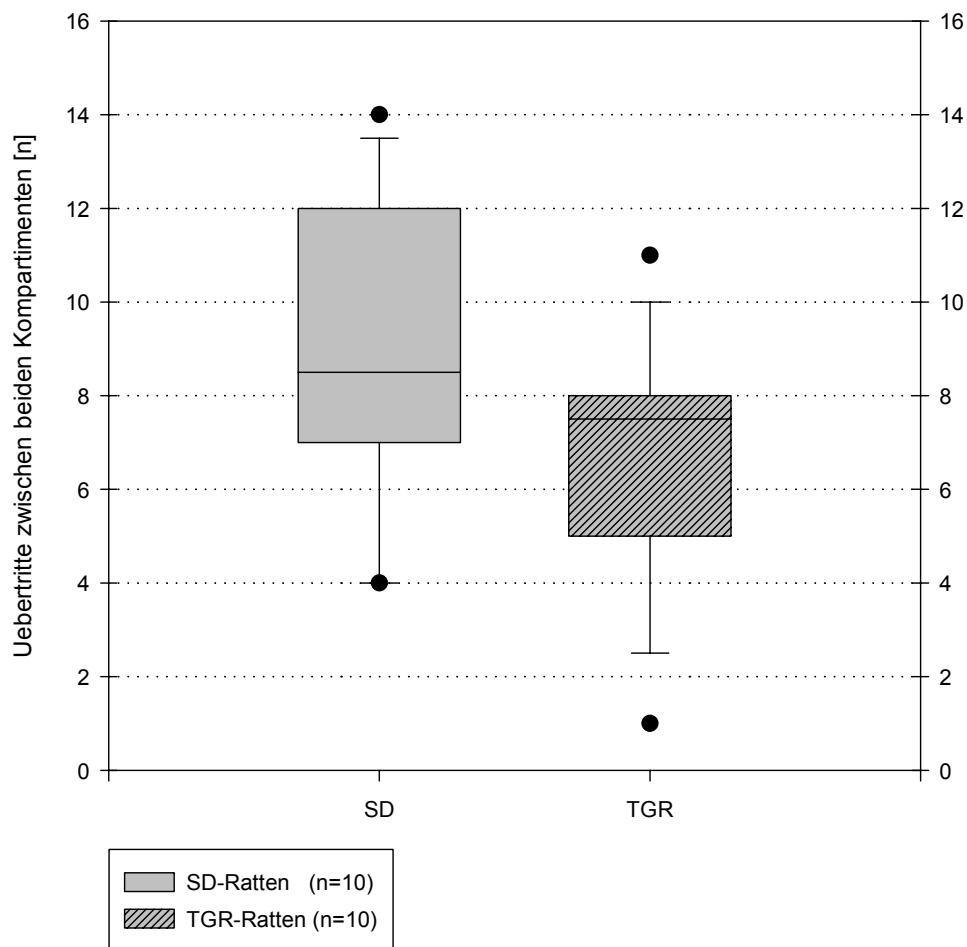
**Abbildung 31:** Darstellung der Aufenthaltszeiten der TGR-Ratten im weissen und im schwarzen Kompartiment der Black-white-box, verglichen mit den SD-Ratten

Die Auswertung der Zeit bis zum ersten Eintritt vom weißen in das schwarze Kompartiment und der Zeit vom ersten Rückeintritt in das weiße Kompartiment ergab keine erwähnenswerten Unterschiede.



**Abbildung 32:** Die Zeit bis zum ersten Eintritt der TGR-Ratten vom weißen in das schwarze Kompartiment und die Zeit vom ersten Rückeintritt in das weiße Kompartiment, verglichen mit den SD-Ratten

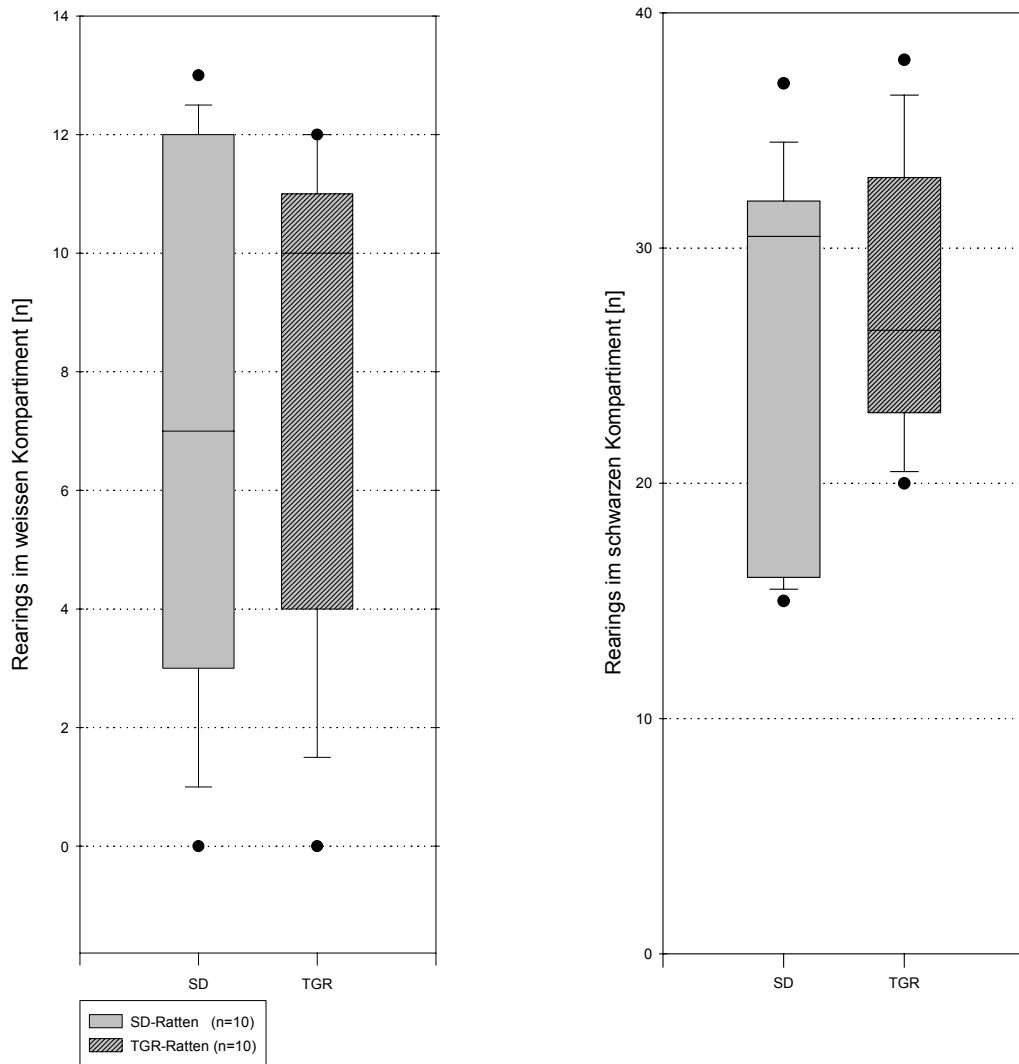
Die Anzahl der Übertritte zwischen beiden Kompartimenten wurde ermittelt. Die Kontrollratten zeigten gegenüber den transgenen Ratten eine tendenziell höhere Anzahl an Übertritten.



**Abbildung 33:** Die Anzahl an Übertritten der TGR-Ratten zwischen beiden Kompartimenten, verglichen mit den Kontrolltieren



Die Anzahl der „Rearings“ wurde im weißen und im schwarzen Kompartiment gemessen. Die TGR-Ratten zeigten im weißen Kompartiment eine tendenziell höhere Anzahl an „Rearings“ gegenüber ihren Kontrollratten. Im schwarzen Kompartiment hingegen ist das Ergebnis umgekehrt.



**Abbildung 34:** Die Anzahl an „Rearings“ der TGR-Ratten jeweils im weißen und im schwarzen Kompartiment, verglichen mit den SD-Ratten

### 3.2.7. Ergebnisse des Elevated-plus-maze-Tests

Der Test wurde für zehn Minuten mit physiologischer NaCl-Lösung, den Substanzen Diazepam (1mg/kg und 3mg/kg) und Propranolol (1mg/kg und 3mg/kg) durchgeführt.

Die Parameter Aufenthaltszeit in den offenen Armen, Anzahl aller Eintritte in die geschlossenen und offenen Arme und Anzahl der Eintritte in die offenen Arme wurden in diesem Versuch erfaßt.

Eine Zunahme der in den offenen Armen verbrachten Zeit und der Anzahl der Eintritte in die offenen Arme wird als eine „anxiolytische Substanzwirkung“ betrachtet.

#### a) Aufenthaltszeit in den offenen Armen

Nachfolgend werden die Substanzeffekte (Injektion mit physiologischer NaCl-Lösung) der Aufenthaltszeiten auf den offenen Armen beschrieben.

Die Dosis von 1mg/kg Diazepam bewirkte bei den TGR-Ratten einen nicht signifikanten Anstieg der Aufenthaltszeit auf den offenen Armen und bei den SD-Ratten keinen bemerkenswerten Effekt. 3mg/kg Diazepam lösten bei den TGR-Ratten eine Erhöhung und bei den SD-Ratten eine nicht signifikante Verkürzung der Aufenthaltszeiten aus.

Die Gabe des  $\beta$ -Blockers Propranolol 1mg/kg löste bei den transgenen Ratten eine tendenzielle Erhöhung der Aufenthaltszeit und bei den Kontrolltieren kaum einen Effekt aus. Die höhere Dosierung von 3mg/kg Propranolol bewirkte bei den TGR-Ratten einen tendenziellen Anstieg und bei den Kontrolltieren einen leichten Abfall der Aufenthaltszeit in den offenen Armen.

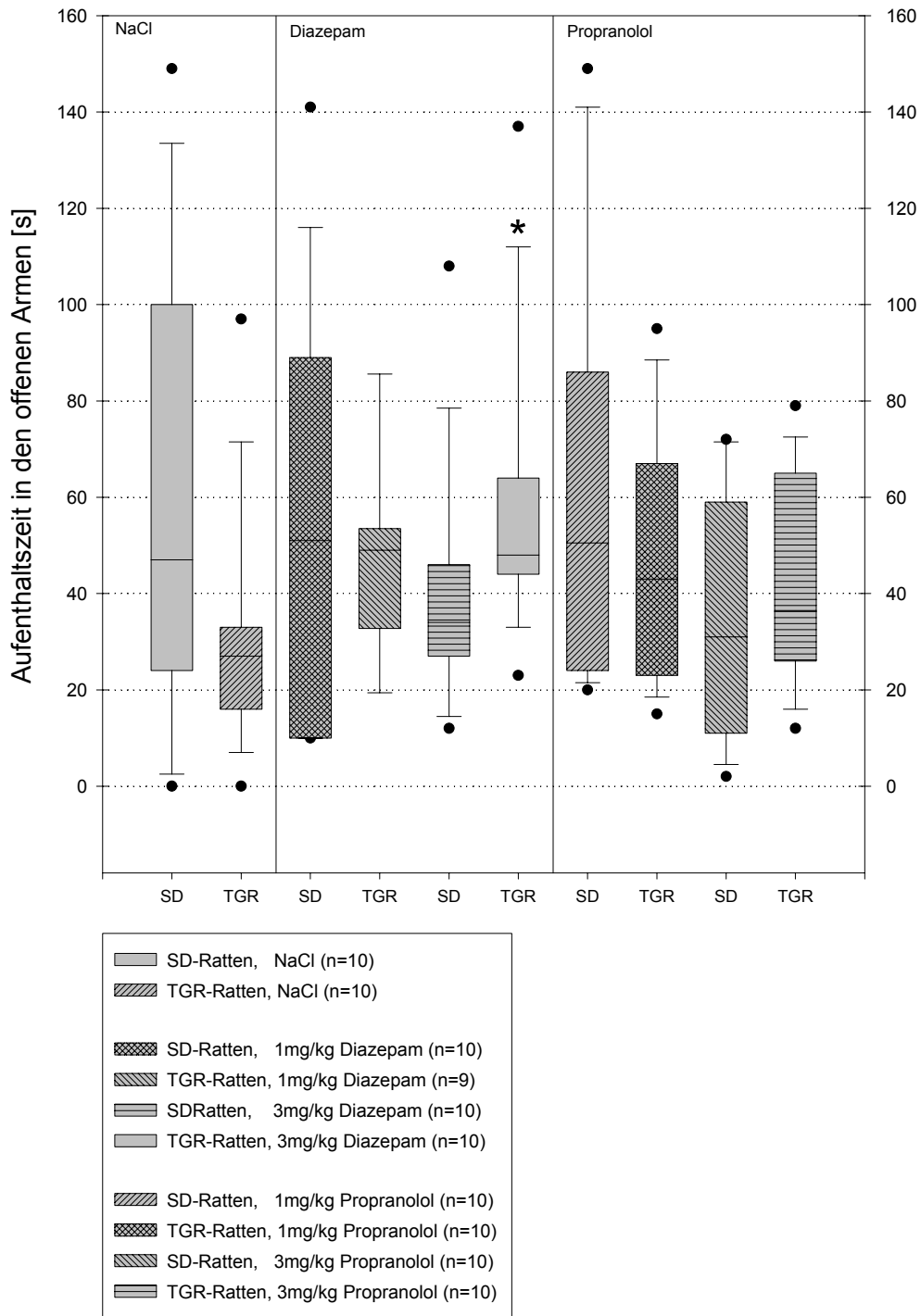
Anschließend wird das Verhalten der SD-Ratten mit dem der TGR-Ratten auf dem Elevated-plus-maze verglichen.

Die SD-Ratten hielten sich, nach der Injektion mit physiologischer NaCl-Lösung, auf den offenen Armen des Elevated-plus-maze in der Tendenz länger auf als die TGR-Ratten. Die Gabe von 1mg/kg Diazepam ließ zwischen beiden Untersuchungsgruppen keinen deutlichen Unterschied erkennen. Mit der höheren Dosis von 3mg/kg Diazepam verblieben die TGR-Ratten tendenziell länger auf den offenen Armen als die SD-Ratten. Nach der Injektion von 1mg/kg Propranolol hielten sich die TGR-Ratten nur wenig kürzer auf den offenen Armen auf als die Kontrollratten. Dieses Verhältnis kehrte sich nach der Injektion von 3mg/kg Propranolol um.

Die einzelnen Medianwerte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

SUBSTANZ	MEDIAN DER SD-RATTEN [IN SEKUNDEN]	MEDIAN DER TGR-RATTEN [IN SEKUNDEN]	VERGLEICH TGR-RATTEN MIT SD-RATTEN
NaCl	47.0	27.0	(↓)
1mg/kg Diazepam	51.0	49.0	
3mg/kg Diazepam	34.0	48.0	(↑)
1mg/kg Propranolol	50.5	43.0	(↓)
3mg/kg Propranolol	31.0	36.5	(↑)

**Tabelle 1:** Medianwerte der Aufenthaltszeit in den offenen Armen von SD-Ratten und TGR-Ratten im Vergleich



**Abbildung 35:** Die Aufenthaltszeit der TGR-Ratten in den offenen Armen, verglichen mit den Kontrolltieren und dem Kontrollwert (\*  $p < 0.05$  gegen den Kontrollwert)

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die unbehandelten TGR-Ratten eine tendenziell kürzere Zeit auf den offenen Armen verbrachten als die Kontrollratten. Einen deutlichen pharmakologischen Effekt löste die Gabe von 3mg/kg Diazepam bei den TGR-Ratten aus. Die mit 3mg/kg Diazepam behandelten transgenen Ratten hielten sich länger auf den offenen Armen auf gegenüber den transgenen Ratten, die mit physiologischer NaCl-Lösung behandelt wurden.

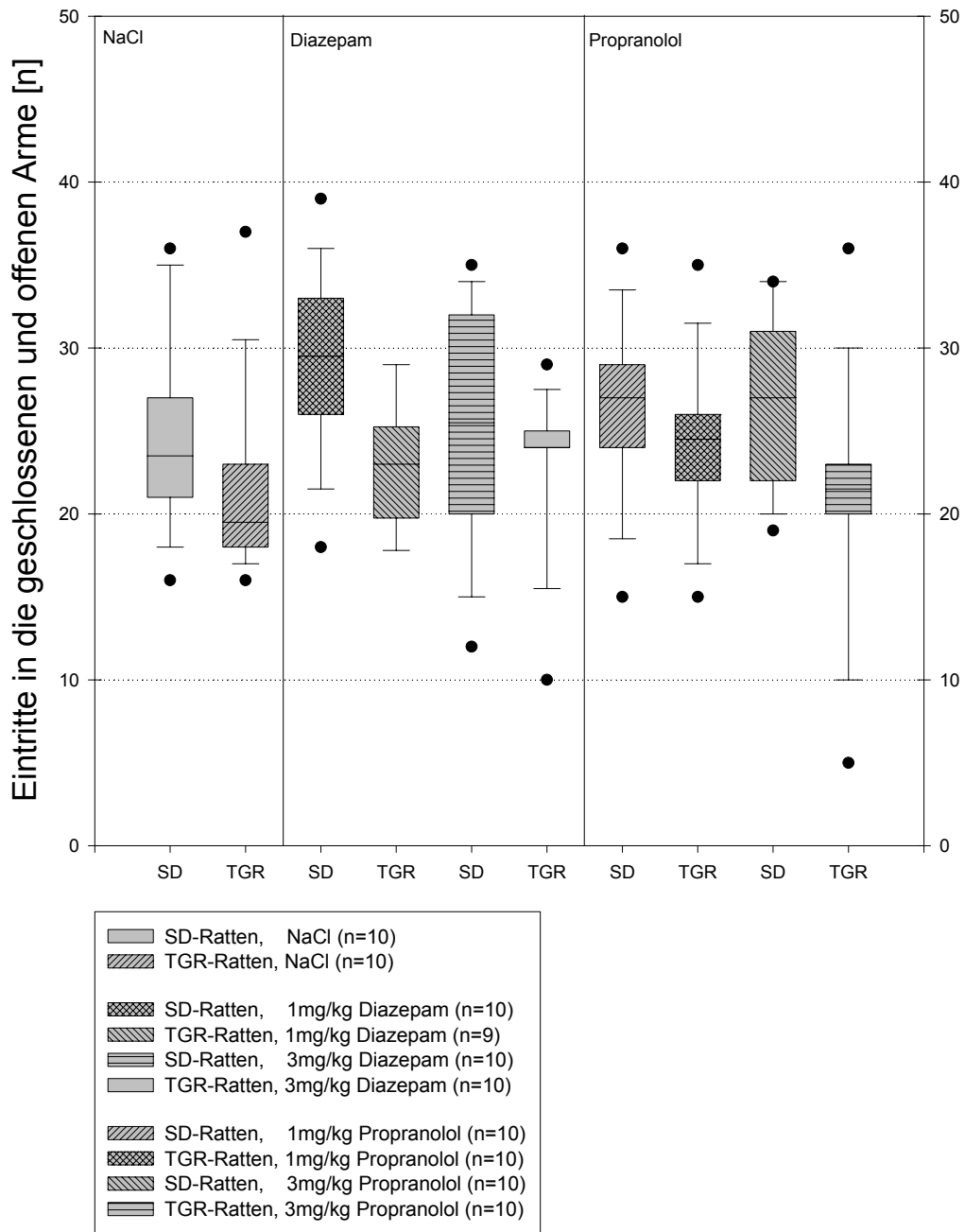
Die Injektion von Propranolol bei den transgenen Ratten zeigte ebenfalls eine in der Tendenz „anxiolytische“ Wirkung, d.h. eine erhöhte Aufenthaltszeit in den offenen Armen.

Die SD-Ratten zeigten keine deutlichen „anxiolytischen“ Effekte.

#### b) Anzahl aller Eintritte in die geschlossenen und offenen Arme

Die lokomotorische Aktivität wird in diesem Test durch die Ermittlung der Summe aller Eintritte in die geschlossenen und offenen Arme beurteilt.

Sowohl Diazepam als auch Propranolol in beiden Dosierungen zeigten bei den TGR-Ratten und SD-Ratten gegenüber ihrem Kontrollwert eine tendenzielle Zunahme der Zahl aller Eintritte.



**Abbildung 36:** Die Anzahl der Eintritte der TGR-Ratten in die geschlossenen und offenen Arme, verglichen mit den SD-Ratten

c) Anteil der Eintritte in die offenen Arme

In diesem Test wurde die Anzahl der Eintritte in die geschlossenen und in die offenen Arme erfaßt. Im Anschluß wurde der Anteil der Eintritte in die offenen Arme zu den Gesamteintritten berechnet.

Im folgenden werden die Substanzeffekte gegenüber ihren Kontrollwerten in Bezug auf den Anteil an Eintritten in die offenen Arme beschrieben.

Die Gabe von Diazepam bewirkte bei den transgenen Ratten in der niedrigen Dosierung von 1mg/kg keinen nennenswerten Effekt und in der höheren Dosierung von 3mg/kg einen nicht signifikanten Anstieg. Propranolol löste in beiden Dosierungen (1mg/kg und 3mg/kg) einen tendenziellen Anstieg aus. Bei den SD-Ratten lösten nur 3mg/kg Diazepam und 1mg/kg Propranolol einen tendenziellen Anstieg des Anteils an Eintritten in die offenen Arme aus.

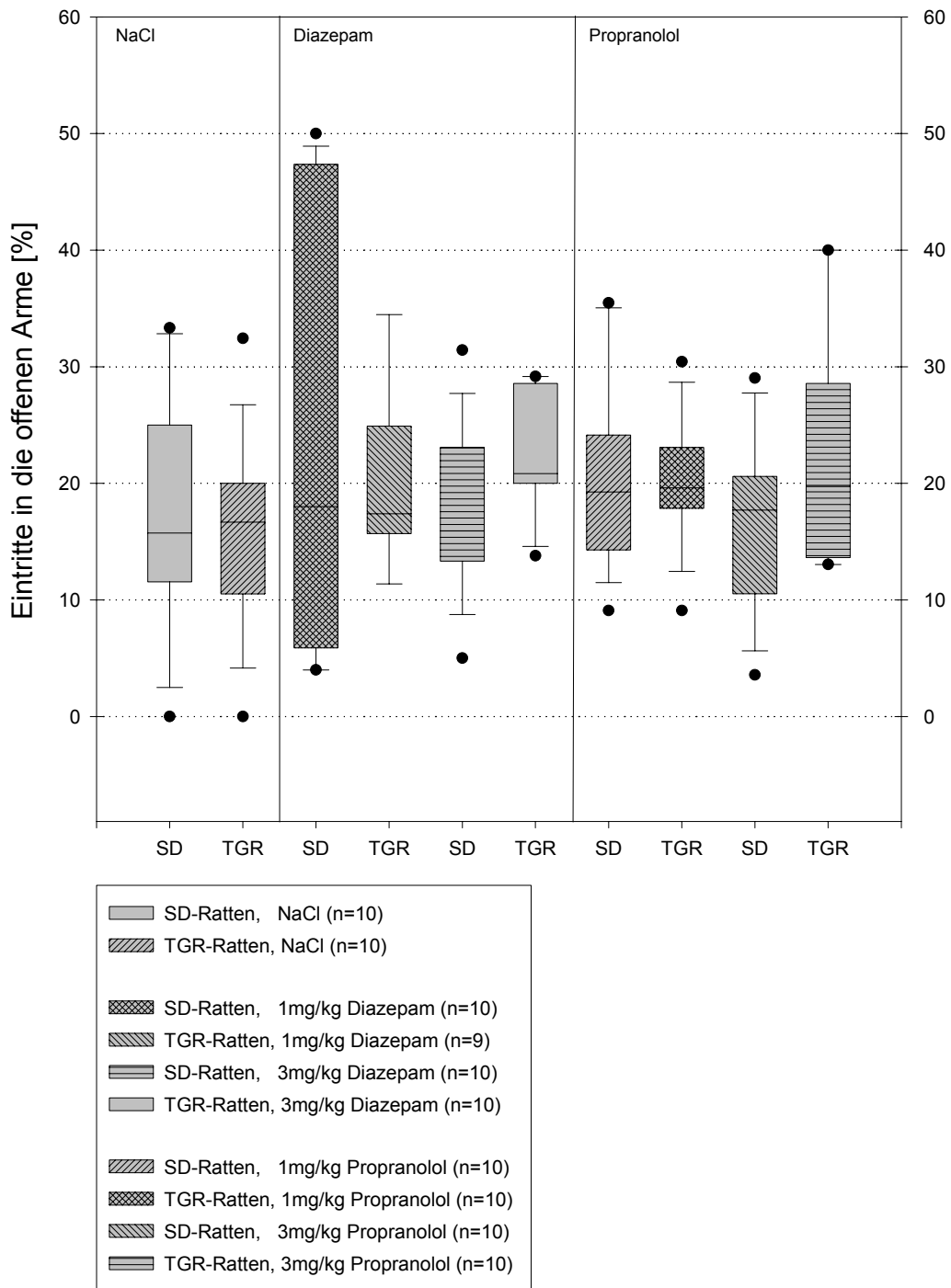
Im Anschluß werden die Werte der TGR-Ratten mit denen der SD-Ratten verglichen.

Der Kontrollwert (NaCl) zeigte bei beiden Untersuchungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede. Die Dosierung von 3mg/kg Diazepam löste bei den TGR-Ratten einen höheren, aber nicht signifikanten Wert gegenüber den Kontrolltieren aus. Die Applikation von 3mg/kg Propranolol zeigte bei den TGR-Ratten einen tendenziell höheren Effekt gegenüber den SD-Ratten.

In der folgenden Tabelle werden die Werte im einzelnen dargestellt.

SUBSTANZ	MEDIAN DER SD-RATTEN [%]	MEDIAN DER TGR-RATTEN [%]	VERGLEICH TGR-RATTEN MIT SD-RATTEN
NaCl	15.47	16.67	
1mg/kg Diazepam	18.00	17.39	
3mg/kg Diazepam	15.91	20.83	(↑)
1mg/kg Propranolol	19.26	19.62	
3mg/kg Propranolol	17.71	19.72	(↑)

**Tabelle 2:** Medianwerte des prozentualen Anteils der Eintritte in die offenen Arme von SD-Ratten und TGR-Ratten im Vergleich



**Abbildung 37:** Prozentualer Anteil der Eintritte in die offenen Arme des Elevated-plus-maze

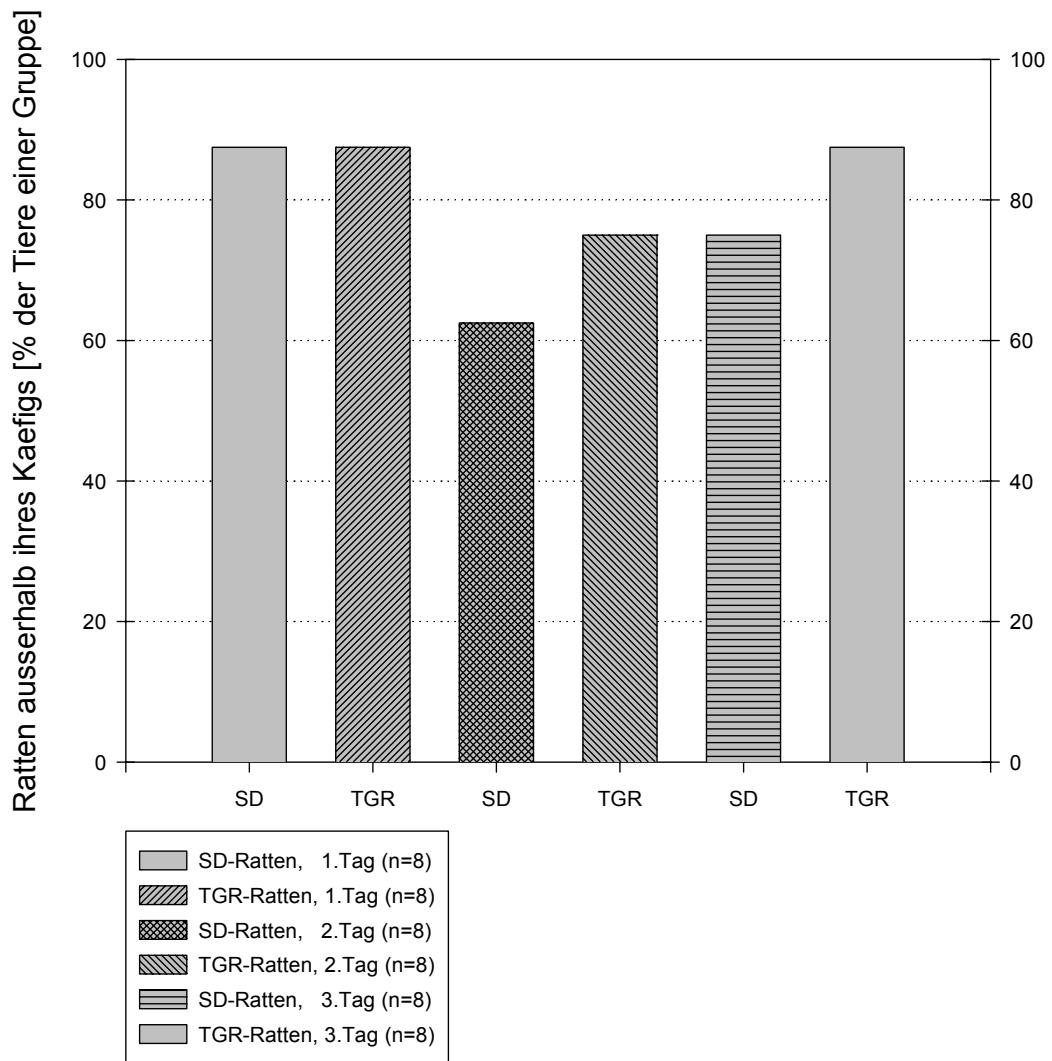


### 3.2.8. Ergebnisse des Free-exploratory-paradigm-Test

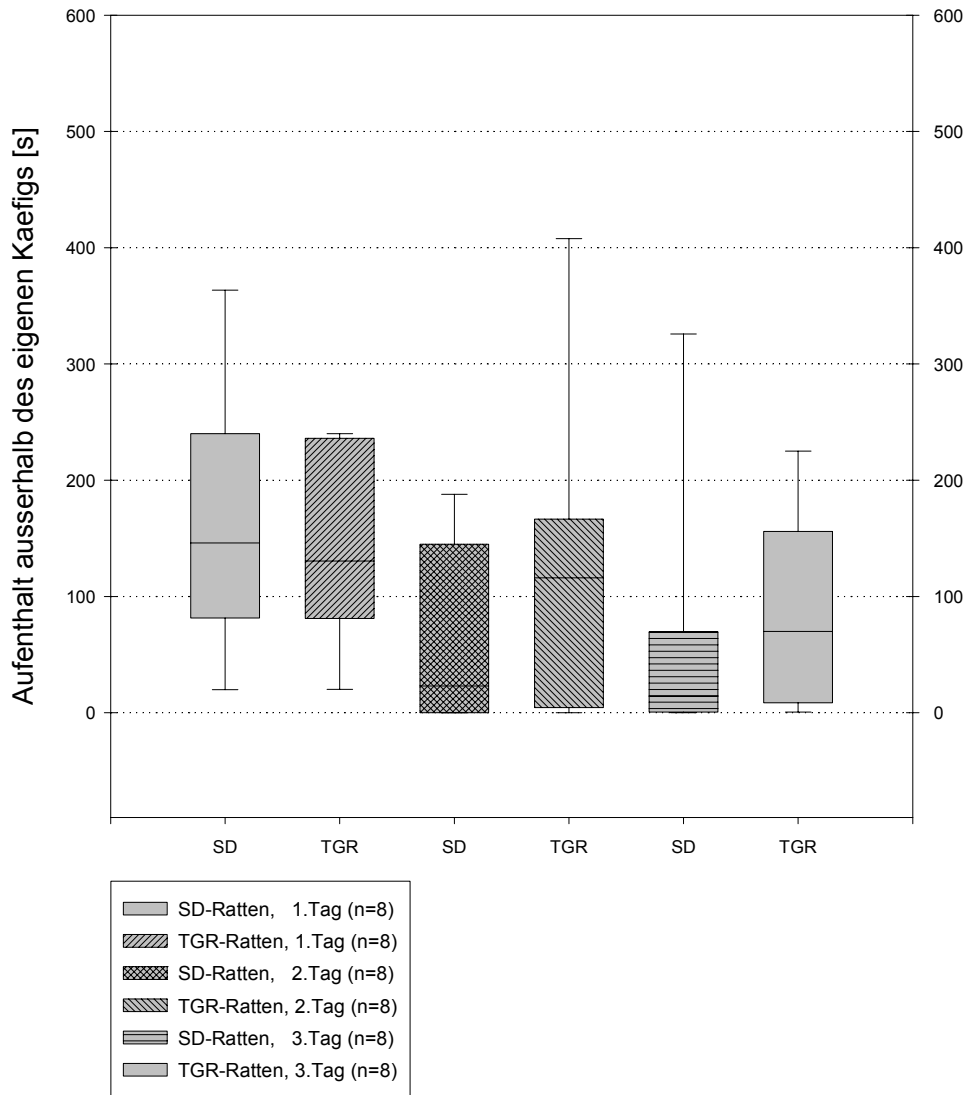
Die Tiere konnten an drei aufeinanderfolgenden Tagen nach der Öffnung ihres Käfigs für zehn Minuten ihre Umgebung und ihre „Nachbarn“ erkunden.

Der prozentuale Anteil der Tiere einer Gruppe wurde ermittelt, die sich aus ihrem eigenen Käfig „herauswagten“. Am ersten Tag war der Anteil beider Tiergruppen gleich. Am zweiten und dritten Tag überwog der prozentuale Anteil der TGR-Ratten.

Die Dauer der ersten „Erkundungstour“ nach Verlassen des Heimatkäfigs wurde gemessen. Am ersten Tag lag der Medianwert der SD-Ratten mit 146.00s tendenziell höher als der der TGR-Ratten mit 130.50s und damit die Zeit außerhalb des eigenen Käfigs. An den folgenden zwei Tagen kehrte sich das Verhältnis um.



**Abbildung 38:** Prozentualer Anteil der Ratten, die sich auferhalb ihres Heimatkäfigs befanden, an drei Versuchstagen



**Abbildung 39:** Dauer der „ersten“ Erkundungstour der TGR-Ratten nach Verlassen des Heimatkäfigs an jeweils drei Versuchstagen, verglichen mit den SD-Ratten

### 3.2.9. Ergebnisse der Tierstammvergleiche

#### a) Lokomotorische Aktivität

Die lokomotorische Aktivität der unterschiedlichen Rattenstämme wurde während des Konflikttestes für fünf Minuten im Open-field gemessen.

Die Ergebnisse zeigten deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Rattenstämmen eines Züchters und zwischen den verschiedenen Züchtern und Händlern.

Rattenstamm	Lokomotorische Aktivität (durchschnittliche Anzahl an durchlaufenen Quadraten +SEM)
LC	101 + 11
FC	36 + 8
BC	78 + 7
WC	108 +11

**Tabelle 3:** Lokomotorische Aktivität verschiedener Rattenstämme

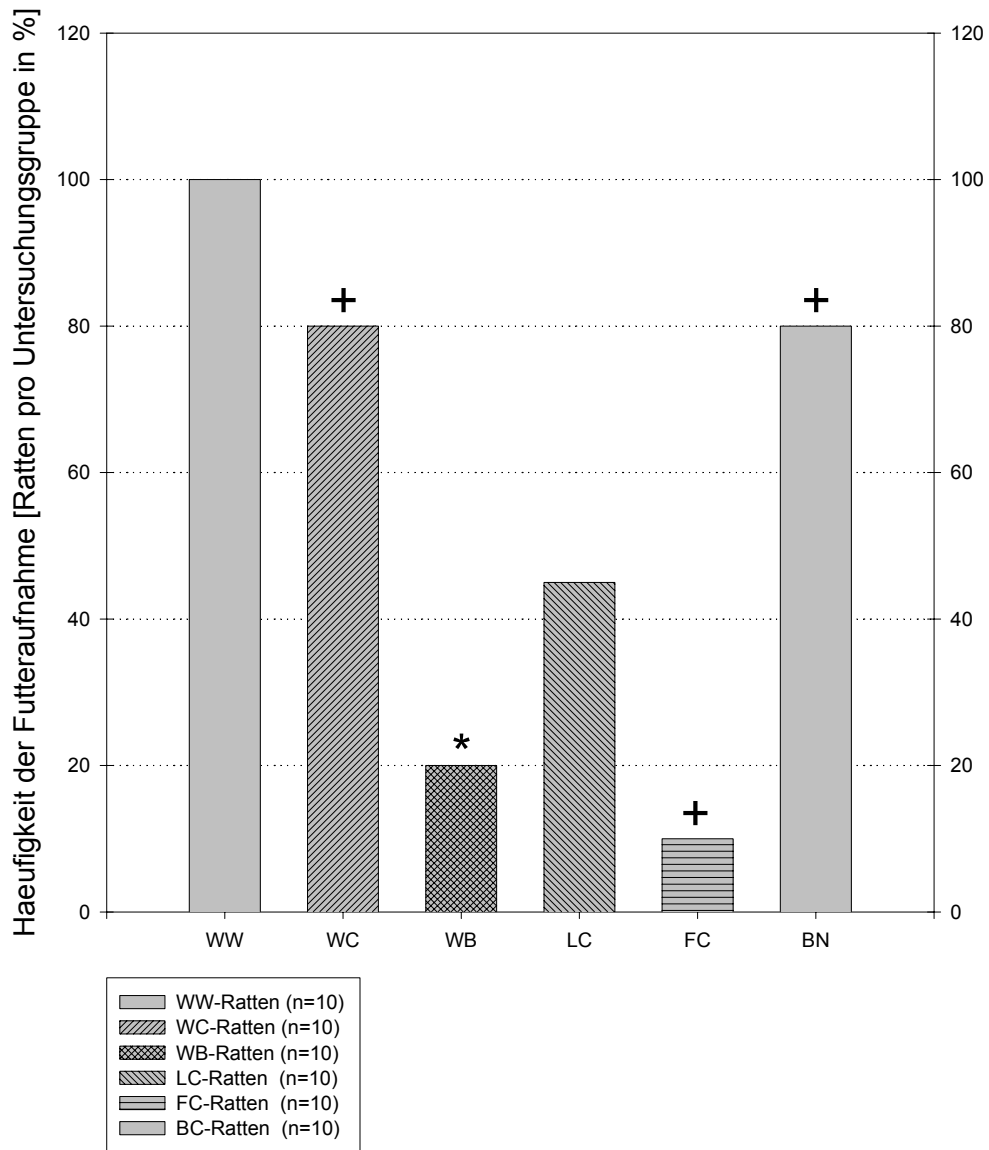
Rattenstamm bzw. -züchter	Lokomotorische Aktivität (durchschnittliche Anzahl an durchlaufenen Quadraten +SEM)
WW	129 + 12
WC	108 + 11
WB	48 + 9

**Tabelle 4:** Lokomotorische Aktivität verschiedener Rattenzüchter

#### b) Konflikttest

In diesem modifiziertem Open-field-Test wurden die „hungrigen“ Ratten für fünf Minuten beobachtet. Der prozentuale Anteil der Ratten einer Untersuchungsgruppe wurde erfaßt, die in der Testzeit das im Zentrum stehende Futter aufnahmen.

Die Ergebnisse zeigen teils deutliche Unterschiede zwischen den Rattenzüchtern und -stämmen.



\* verglichen mit WW-Ratten

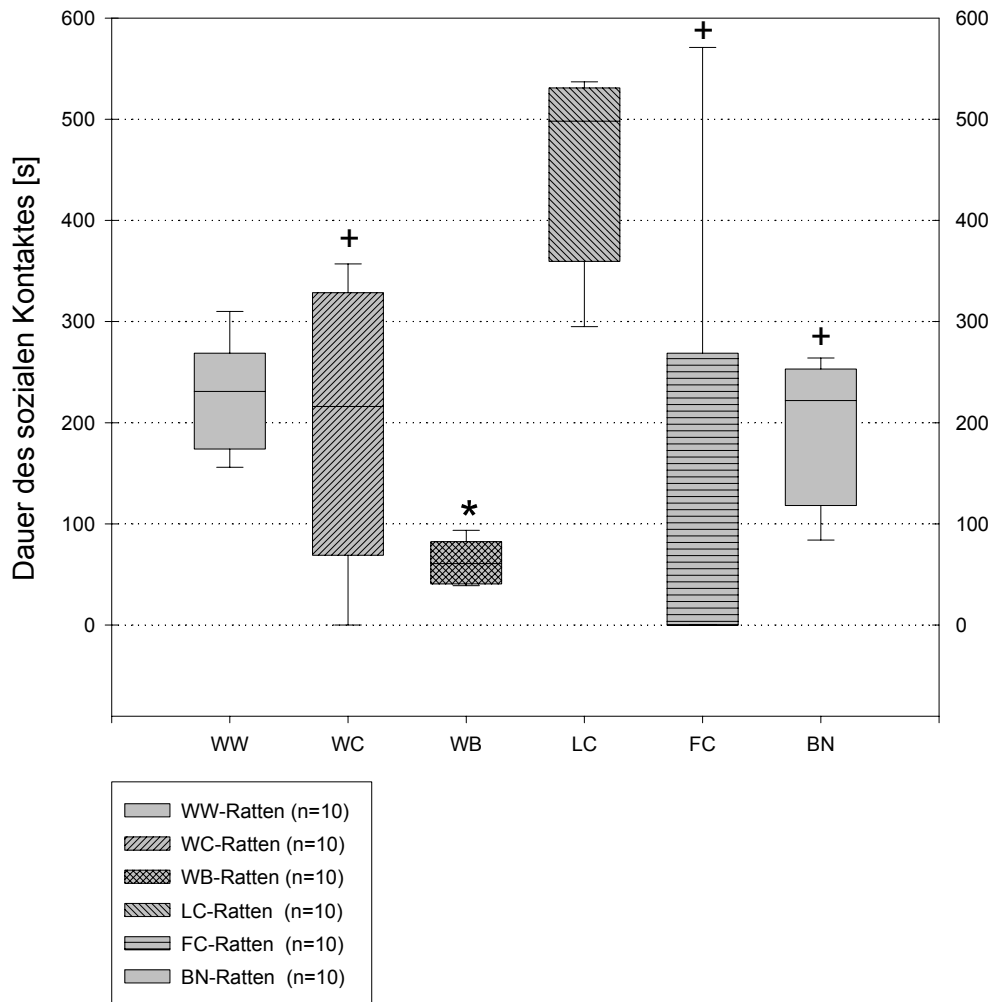
+ verglichen mit LC-Ratten

**Abbildung 40:** Darstellung des prozentualen Anteils der Ratten einer Untersuchungsgruppe, die Futter aufnehmen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels  $\chi^2$ -Test (\* Unterschiede zwischen den verschiedenen Züchtern, + Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Stämmen eines Züchters)

### c) Social-interaction-Test

Im Social-interaction-Test wurde die Dauer des aktiven sozialen Kontaktes zwischen den einzelnen Rattenpaaren erfaßt. Die Testdauer betrug zehn Minuten. Die Ratten eines Paares waren sich vor dem Versuch unbekannt. Besonders auffällig zeigten sich die Lewis-Ratten mit einer sehr hohen Kontaktzeit gegenüber den anderen Rattenstämmen. Der Kontakt der Wistar-Ratten des BgVV war deutlich geringer im Vergleich zu den Wistar-Ratten weiterer Züchter.



\* verglichen mit WW-Ratten

+ verglichen mit LC-Ratten

**Abbildung 41:** Dauer des sozialen Kontaktes zwischen den einzelnen, sich fremden Rattenpaaren im Open-field

Zuerst wurde der one-way-ANOVA-Test durchgeführt, um festzustellen, ob es Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen gibt. Danach wurde der Student-Newman-Keuls-Test ausgeführt, um festzustellen, wo die Unterschiede sind (\* Unterschiede zwischen den verschiedenen Züchtern, + Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Stämmen eines Züchters).

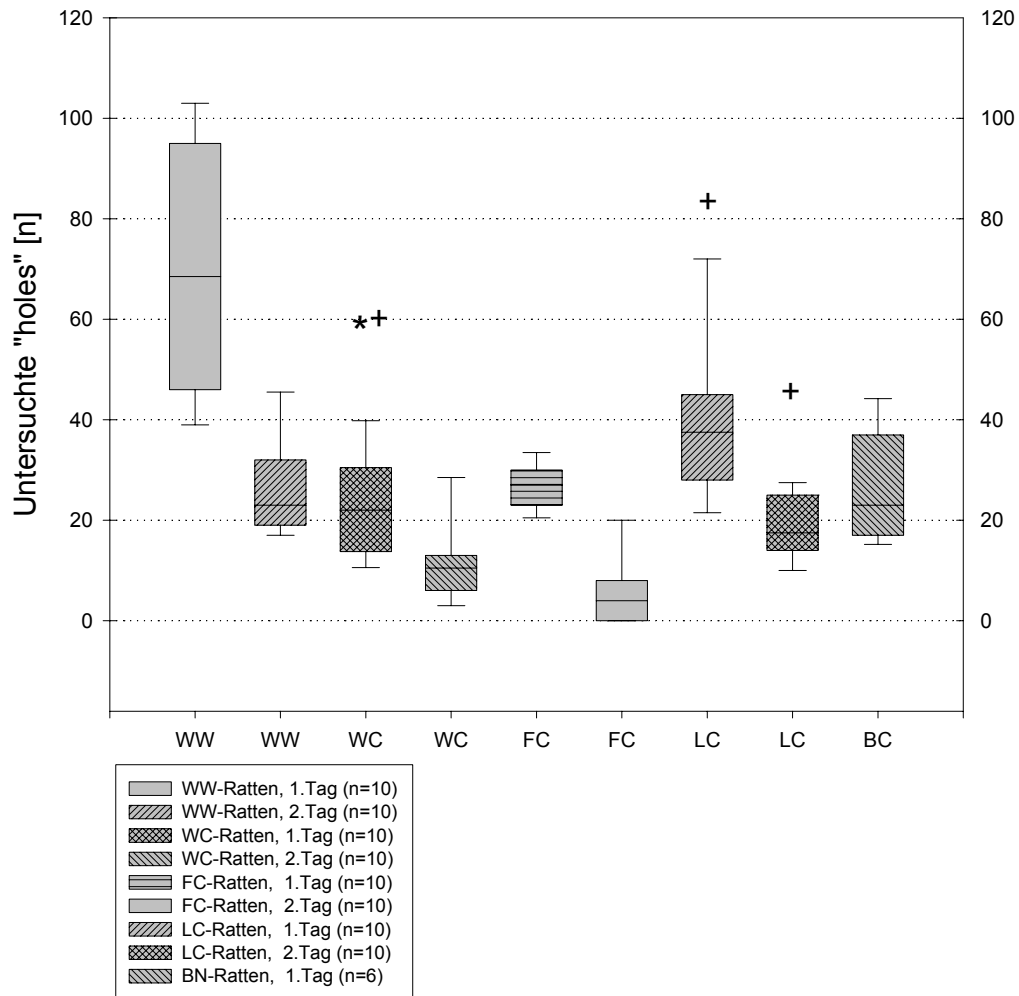
#### d) Holeboard-Test

Der Test wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen für zehn Minuten durchgeführt.

Die Anzahl der von der Ratte untersuchten Löcher wurde an beiden Tagen gemessen.

Am ersten Versuchstag waren keine deutlichen Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Rattenstämmen ersichtlich. Die Winkelmann-Wistar-Ratten zeigten eine höhere exploratorische Aktivität als die Wistar-Ratten von Charles River. Die Wistar-Ratten des BgVV wurden nicht getestet. Das Verhältnis der „head dips“ zwischen dem ersten und zweiten Versuchstag zeigte zwischen den Lewis- und Fischer- und den Wistar-Ratten von Charles River Unterschiede.





\* verglichen mit WW-Ratten

+ verglichen mit LC-Ratten

**Abbildung 42:** Darstellung der Anzahl der “head dips“ des ersten Versuchstages (jeweils die erste Säule) und das Verhältnis der „head dips“ zwischen dem ersten und zweiten Versuchstag (jeweils die zweite Säule, in Prozent)

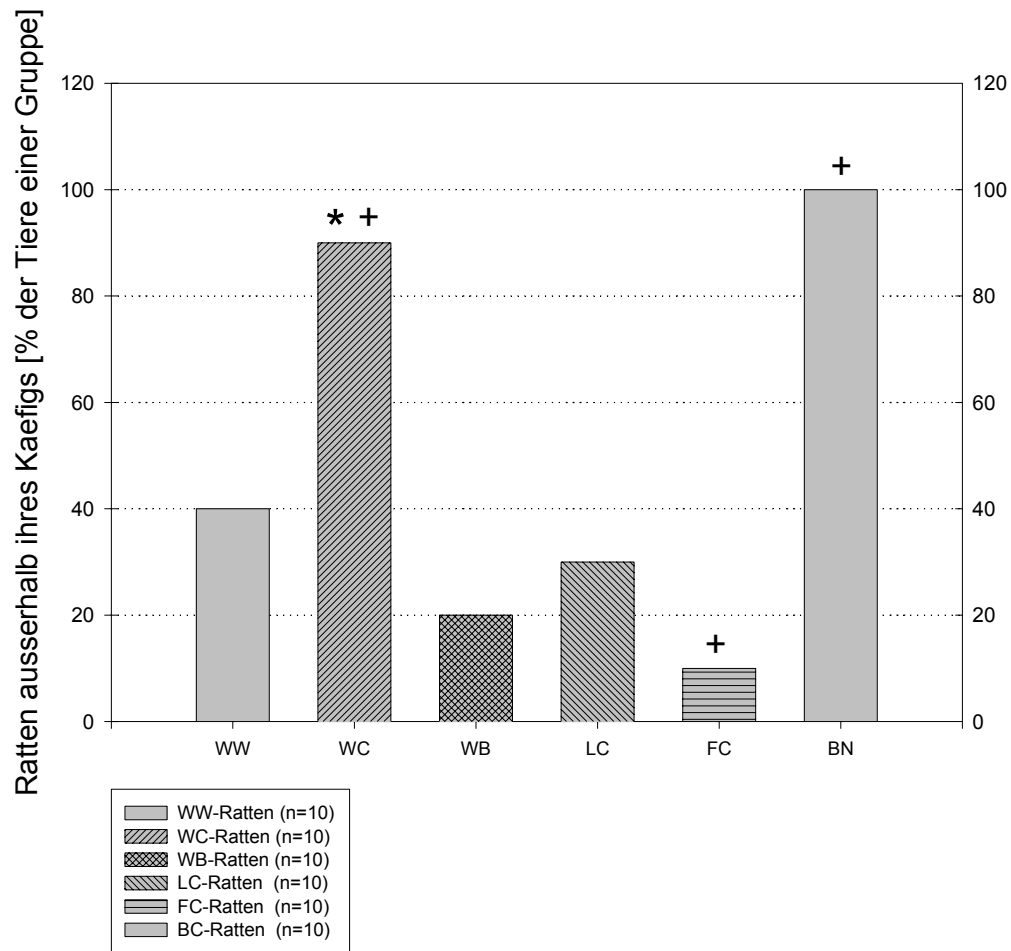
Zuerst wurde der one-way-ANOVA-Test durchgeführt, um festzustellen, ob es Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen gibt. Danach wurde der Student-Newman-Keuls-Test ausgeführt, um festzustellen, wo die Unterschiede sind (\* Unterschiede zwischen den verschiedenen Züchtern, + Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Stämmen eines Züchters).

e) Free-exploratory-paradigm-Test

In diesem Test wurde den Ratten die Möglichkeit gegeben, für zehn Minuten ihren Heimatkäfig in den ihnen bekannten Raum zu verlassen.

Der prozentuale Anteil der Ratten einer Untersuchungsgruppe, die sich außerhalb ihres Käfigs bewegten, wurde berechnet.

In den Untersuchungsgruppen der Brown-Norway-Ratten mit 100% und der Wistar-Ratten von Charles River mit 90% hielten sich deutlich mehr Ratten außerhalb ihres Heimatkäfigs auf als in den restlichen Untersuchungsgruppen, die alle unter 40% lagen.



\* verglichen mit WW-Ratten

+ verglichen mit LC-Ratten

**Abbildung 43:** Prozentualer Anteil der Ratten einer Untersuchungsgruppe, die sich außerhalb ihres Heimatkäfigs aufhielten.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels  $\chi^2$ -Test (\* Unterschiede zwischen den verschiedenen Züchtern, + Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Stämmen eines Züchters).