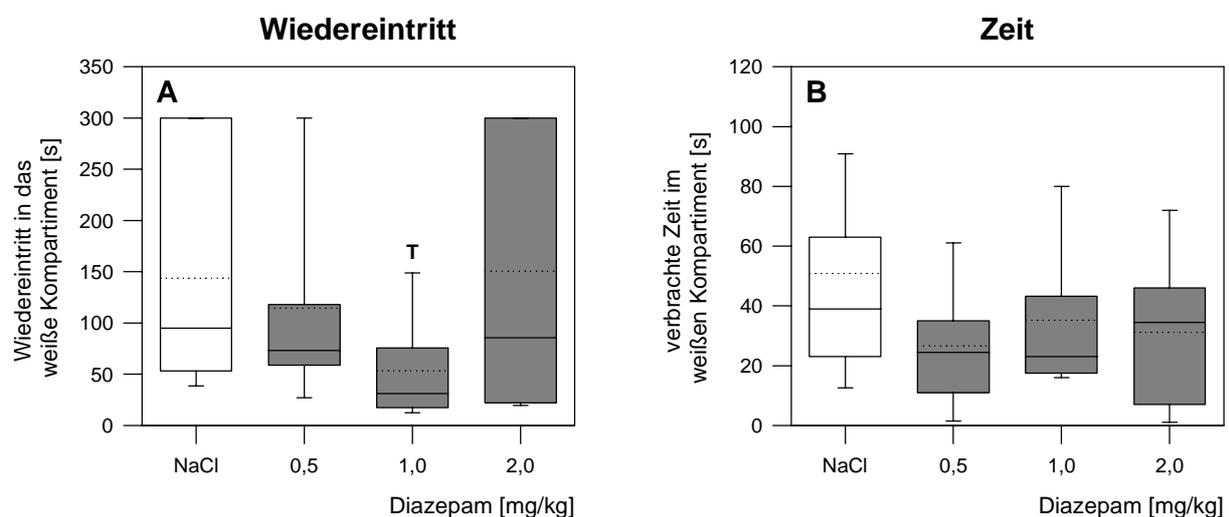


Ergebnisse des Black and white box-Tests

Die anxiolytische Wirkung einer Substanz wird durch eine verkürzte Zeit des Wiedereintritts in das weiße Kompartiment und durch eine verlängerte Zeit im weißen Kompartiment im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennbar. Eine Erhöhung der Wechsel zwischen den beiden Kompartimenten und eine Verringerung der SAPs unterstreichen die Anxiolyse. Dabei soll die vertikale (Rearings) und horizontale (zurückgelegte Distanz) Bewegungsweise weitgehend unverändert bleiben.

Im Black and white box-Test löste Diazepam bei den *Fischer/Winkelmann*-Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe nur eine geringe anxiolytische Wirkung aus (Abb. 17). So konnte die Zeit bis zum Wiedereintritt in das weiße Kompartiment tendenziell von 95,00 [53,00/300,00] auf 31,00 [17,50/75,75] s (1,0 mg/kg Diazepam) gesenkt werden. Einen signifikanten Effekt hatte Diazepam in einer Dosis von 2,0 mg/kg auf die Anzahl der SAPs (Senkung von 1,00 [0,00/2,00] auf null [0,00/0,00]) und die Anzahl der Rearings (Senkung von 34,50 [27,00/43,00] auf 18,00 [10,00/28,00]), während die zurückgelegte Distanz unverändert war (Tab. 10, Tab. 11).

Abb. 17: Wirkung von Diazepam auf das Angstverhalten von *Fischer/Winkelmann*-Ratten im Black and white box-Test

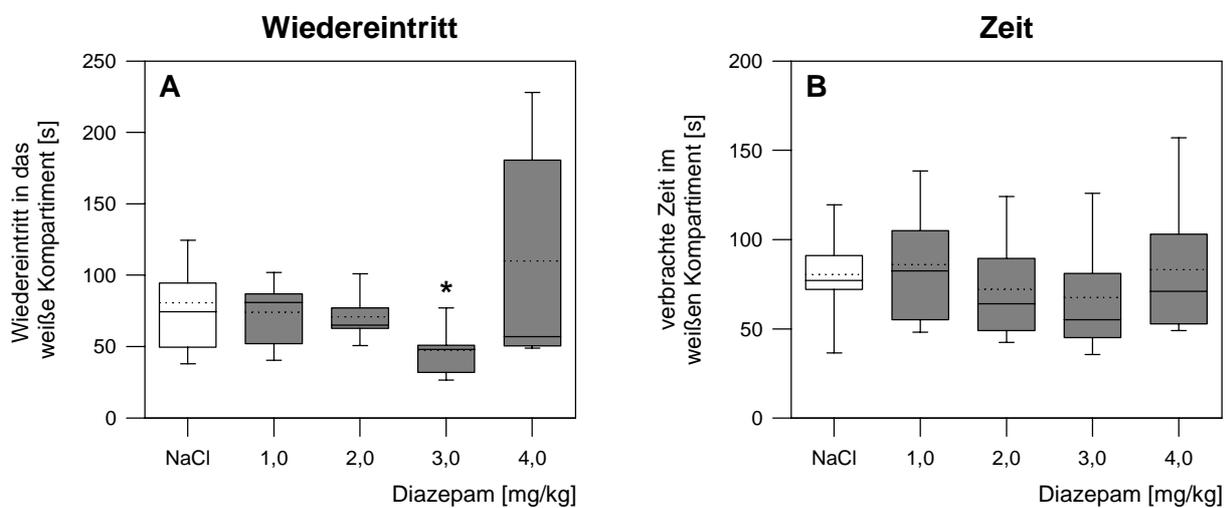


(A) Zeit bis zum Wiedereintritt in das weiße Kompartiment und (B) verbrachte Zeit im weißen Kompartiment. Die Werte sind als Box plots mit dem Median und mit der 25./75. Perzentile dargestellt. Der Mittelwert ist zusätzlich als gestrichelte Linie angegeben.

^T $p < 0,10$ vs. Kontrollgruppe.

Auch bei den *Wistar/Winkelmann*-Ratten blieben im Black and white box-Test deutliche Effekte von Diazepam aus. Nur die Zeit bis zum Wiedereintritt in das weiße Kompartiment (Abb. 18) wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant von 74,50 [72,00/91,00] auf 48,0 [32,00/51,00] s gesenkt. Die fünf weiteren Parameter wurden von der Diazepam-Gabe nicht beeinflusst (Tab. 10, Tab. 11).

Abb. 18: Wirkung von Diazepam auf das Angstverhalten von *Wistar/Winkelmann*-Ratten im Black and white box-Test

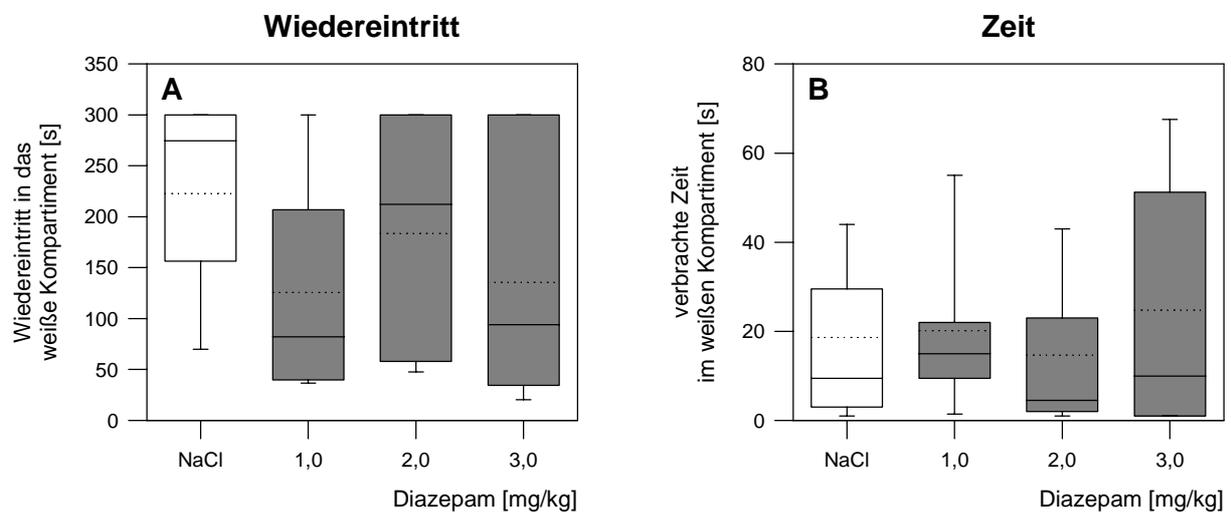


(A) Zeit bis zum Wiedereintritt in das weiße Kompartiment und (B) verbrachte Zeit im weißen Kompartiment. Die Werte sind als Box plots mit dem Median und der 25./75. Perzentile dargestellt. Der Mittelwert ist zusätzlich als gestrichelte Linie angegeben.

* $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe.

Diazepam hatte bei den *Wistar/BgVV*-Ratten im Black and white box-Test ebenfalls in der verabreichten Dosierung keine anxiolytische Wirkung (Abb. 19). Den einzigen Effekt erzielte Diazepam in der vertikalen Aktivität. Hier wurde die Anzahl der Rearings (Tab. 11) in einer Dosis von 3,0 mg/kg im Vergleich zu der Kontrollgruppe von 29,00 [21,50/34,00] auf fast ein Drittel (10,00 [5,50/24,0]) gesenkt, die horizontale Aktivität war dagegen unverändert (Tab. 10, Tab. 11).

Abb. 19: Wirkung von Diazepam auf das Angstverhalten von *Wistar/BgVV*-Ratten im Black and white box-Test



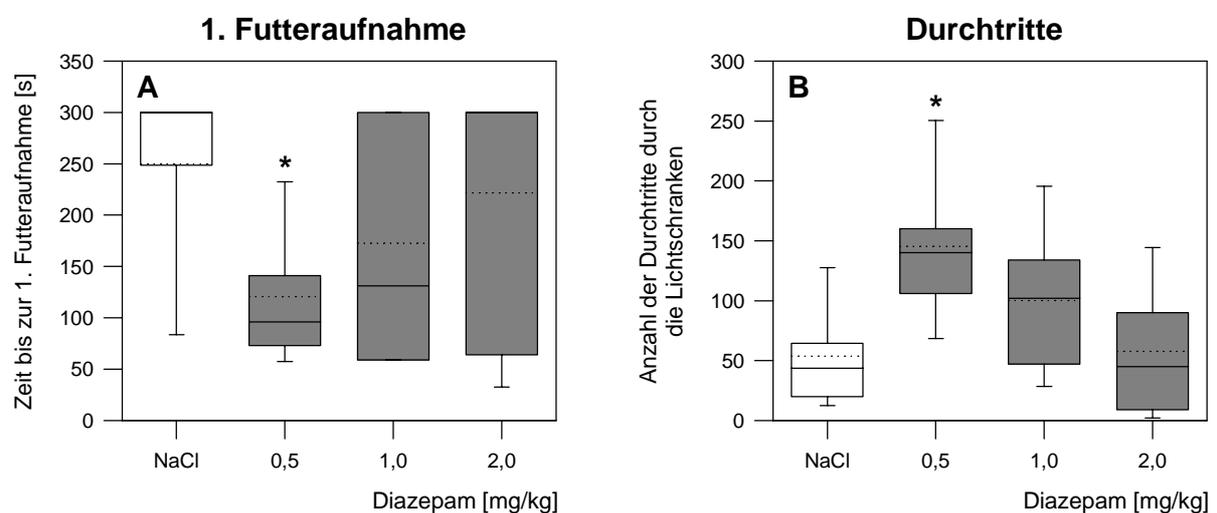
(A) Zeit bis zum Wiedereintritt in das weiße Kompartiment und (B) verbrachte Zeit im weißen Kompartiment. Die Werte sind als Box plots mit dem Median und der 25./75. Perzentile dargestellt. Der Mittelwert ist zusätzlich als gestrichelte Linie angegeben.

Ergebnisse des modifizierten Open field-Tests

In diesem Test ist der Parameter mit dem das Angstverhalten beurteilt wird, die Zeit bis zur ersten Futteraufnahme: Verringert sich nach Gabe einer Substanz im Vergleich zur Kontrollgruppe die Zeit bis zur ersten Futteraufnahme, so kann von einer anxiolytischen Wirkung gesprochen werden. Die Anzahl der Rearings und die Anzahl der Durchtritte durch die Lichtschranken bewerten die motorische Aktivität und sollten weitgehend von der Substanzgabe unbeeinflusst sein.

Im modifizierten Open field-Test konnte Diazepam bei den *Fischer/Winkelmann*-Ratten in einer Dosis von 0,5 mg/kg einen deutlichen anxiolytischen Effekt erzielen (Abb. 20). So wurde die Zeit bis zur ersten Futteraufnahme von 300,00 [248,50/300,00] auf ein Drittel gesenkt (96,00 [73,00/141,00] s). Gleichzeitig erhöhten sich die Durchtritte durch die Lichtschranken auf mehr als das Dreifache (von 43,50 [20,00/64,50] auf 140,00 [106,00/160,00]). Die Anzahl der Rearings dagegen blieben von der Gabe von Diazepam unbeeinflusst (Tab. 11).

Abb. 20: Wirkung von Diazepam auf das Angstverhalten von *Fischer/Winkelmann*-Ratten im modifizierten Open field-Test

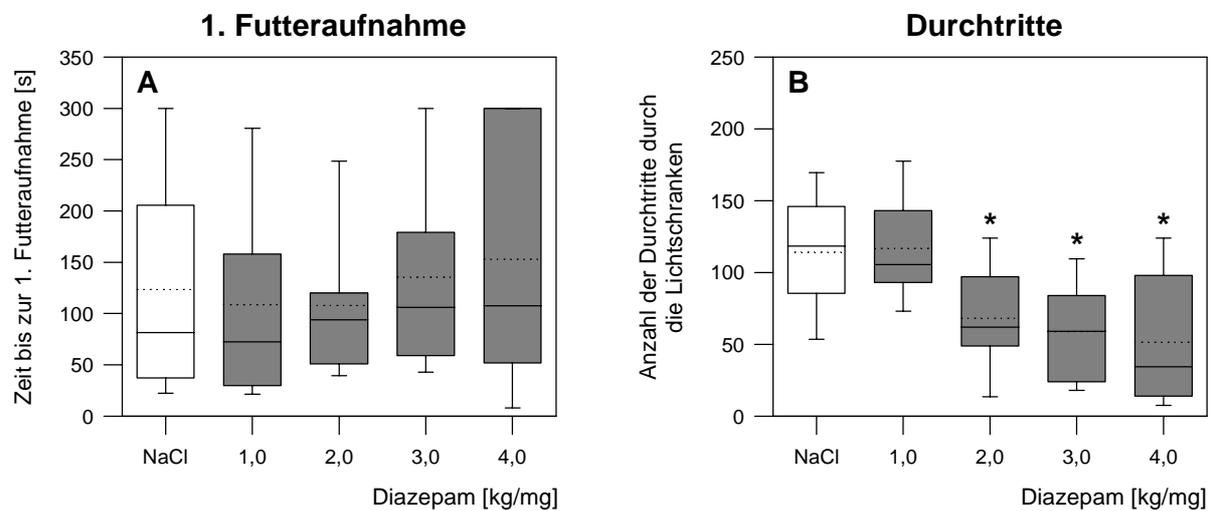


(A) Zeit bis zur ersten Futteraufnahme und (B) Anzahl der Durchtritte durch die Lichtschranken. Die Werte sind als Box plots mit dem Median und der 25./75. Perzentile dargestellt. Der Mittelwert ist zusätzlich als gestrichelte Linie angegeben.

* $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe.

Die Gabe von Diazepam hatte bei den *Wistar/Winkelmann*-Ratten keine anxiolytische Wirkung (Abb. 21). Die motorische Aktivität war nach Applikation von 2,0/3,0/4,0 mg/kg Diazepam verringert: Sowohl die Anzahl der Rearings als auch die Anzahl der Durchtritte durch die Lichtschranken war im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich herabgesetzt. Dies würde dafür sprechen, daß in dieser Dosierung der sedative Effekt von Diazepam überwiegt (Abb. 21, Tab. 11).

Abb. 21: Wirkung von Diazepam auf das Angstverhalten von *Wistar/Winkelmann*-Ratten im modifizierten Open field-Test

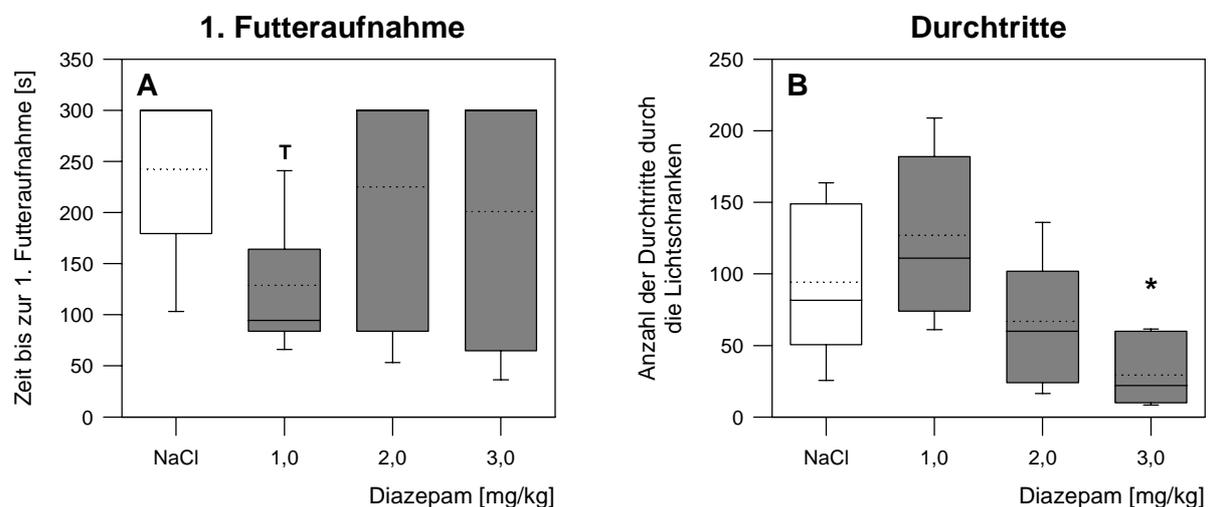


(A) Zeit bis zur ersten Futteraufnahme und (B) Anzahl der Durchtritte durch die Lichtschranken. Die Werte sind als Box plots mit dem Median und der 25./75. Perzentile dargestellt. Der Mittelwert ist zusätzlich als gestrichelte Linie angegeben.

* $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe.

Bei den *Wistar/BgVV*-Ratten konnte eine Tendenz zur Anxiolyse festgestellt werden (Abb. 22). Diazepam (1,0 mg/kg) senkte im Vergleich zur Kontrollgruppe (300,00 [179,50/300,00] s) die Zeit bis zur ersten Futteraufnahme auf 94,50 [84,00/164,00] s. In einer Dosis von 3,0 mg/kg verminderte Diazepam die motorische Aktivität: Die Anzahl der Rearings verringerte sich von 12,00 [5,50/15,50] auf null [0,00/1,00] und die Anzahl der Durchtritte durch die Lichtschranken von 81,50 [50,50/149,00] auf 22,00 [10,00/60,00] (Abb. 22, Tab. 11).

Abb. 22: Wirkung von Diazepam auf das Angstverhalten von *Wistar/BgVV*-Ratten im modifizierten Open field-Test



(A) Zeit bis zur ersten Futteraufnahme und (B) Anzahl der Durchtritte durch die Lichtschranken. Die Werte sind als Box plots mit dem Median und der 25./75. Perzentile dargestellt. Der Mittelwert ist zusätzlich als gestrichelte Linie angegeben.

* $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe
^T $p < 0,10$ vs. Kontrollgruppe.

Tab. 10: Wirkung von Diazepam auf die ethologischen Parameter im Elevated plus maze- und Black and white box-Test

A. Fischer/Winkelmann-Ratten

	NaCl	0,5 mg/kg	1,0 mg/kg	2,0 mg/kg
<i>EPM</i>	n = 20	n = 7	n = 6	n = 10
Head dip	5,00 [3,00/7,00]	14,50 [10,00/18,00] *	17,00 [6,50/26,50] *	12,00 [7,00/21,00] *
SAP	1,00 [1,00/2,50]	0,00 [0,00/1,00]	0,00 [0,00/0,75]	0,00 [0,00/0,00] *
<i>BWB</i>	n = 18	n = 9	n = 10	n = 10
Wechsel	5,00 [1,00/7,00]	3,00 [3,00/5,00]	5,00 [3,00/6,00]	4,00 [1,00/7,00]
SAP	1,00 [0,00/2,00]	1,00 [0,00/2,00]	1,00 [0,00/1,00]	0,00 [0,00/0,00] *

B. Wistar/Winkelmann-Ratten¹⁾

	NaCl	1,0 mg/kg	2,0 mg/kg	3,0 mg/kg	4,0 mg/kg
<i>EPM</i>	n = 18	n = 9	n = 9	n = 10	n = 3
Head dip	10,0 [6,0/16,0]	12,0 [10,0/17,5]	12,0 [8,8/20,5]	8,5 [5,0/13,0]	13,0 [4,0/13,0]
SAP	2,5 [1,0/4,0]	3,0 [2,8/5,0]	2,0 [1,0/3,0]	0,0 [0,0/0,0] *	0,0 [0,0/0,8]
<i>BWB</i>	n = 20	n = 10	n = 9	n = 10	n = 5
Wechsel	8,5 [7,0/9,0]	7,0 [5,0/9,0]	7,0 [5,8/9,0]	7,0 [5,0/10,0]	5,0 [2,8/9,3]
SAP	0,0 [0,0/1,0]	0,0 [0,0/0,0]	0,0 [0,0/1,0]	0,0 [0,0/0,0]	0,0 [0,0/0,0]

C. Wistar/BgVV-Ratten

	NaCl	1,0 mg/kg	2,0 mg/kg	3,0 mg/kg
<i>EPM</i>	n = 18	n = 9	n = 9	n = 7
Head dip	3,50 [2,00/7,00]	7,00 [5,75/12,25]	8,00 [6,75/17,50] *	8,00 [6,25/12,00]
SAP	2,00 [1,00/4,00]	2,00 [0,75/2,25]	1,00 [0,00/1,25]	1,00 [1,00/1,00]
<i>BWB</i>	n = 20	n = 9	n = 10	n = 9
Wechsel	1,50 [1,00/4,00]	5,00 [2,50/5,50]	1,00 [1,00/5,00]	3,00 [1,00/5,00]
SAP	1,00 [1,00/2,50]	2,00 [1,00/3,00]	1,00 [1,00/3,00]	0,00 [0,00/1,00]

Wirkung von Diazepam im Elevated plus maze (EPM)- und Black and white box (BWB)-Test. Die Werte sind als Median mit der 25./75. Perzentile dargestellt.

¹⁾ Aus Gründen der Übersicht konnte nur eine Stelle hinter dem Komma angegeben werden.

* p < 0,05 vs. die jeweilige Kontrollgruppe.

Tab. 11: Wirkung von Diazepam auf die motorische Aktivität im Elevated plus maze-, Black and white box- und modifizierten Open field-Test

A. Fischer/Winkelmann-Ratten

	NaCl	0,5 mg/kg	1,0 mg/kg	2,0mg/kg
<i>EPM</i>	n = 20	n = 7	n = 6	n = 10
Rearing	15,0 [12,5/16,5]	12,0 [10,0/21,0]	11,0 [10,0/12,0]	8,0 [8,0/10,0] *
Distanz	7,0 [4,7/8,8]	9,6 [8,2/11,4]	14,0 [7,4/16,6]	9,1 [7,2/10,1]
<i>BWB</i>	n = 18	n = 9	n = 10	n = 10
Rearing	34,5 [27,0/43,0]	33,3 [25,0/42,0]	24,0 [20,0/42,0]	18,0 [10,0/28,0] *
Distanz	8,2 [7,3/9,0]	7,9 [6,5/9,1]	7,0 [4,7/8,1]	6,9 [4,0/9,9]
<i>mOF</i>	n = 20	n = 10	n = 10	n = 10
Rearing	6,0 [4,0/7,5]	9,0 [7,0/12,0]	6,0 [3,0/11,0]	3,5 [0,0/6,0]
DLs	43,5 [20,0/64,5]	140,0 [106,0/160,0] *	102,0 [47,0/134,0]	45,0 [9,0/90,0]

B. Wistar/Winkelmann-Ratten

	NaCl	1,0 mg/kg	2,0 mg/kg	3,0 mg/kg	4,0 mg/kg
<i>EPM</i>	n = 18	n = 9	n = 9	n = 10	n = 3
Rearing	21,0 [17,0/23,0]	17,0 [14,0/20,0]	13,0 [7,8/20,0]	4,0 [3,0/7,0] *	7,0 [2,5/8,5]
Distanz	9,6 [7,8/11,2]	10,3 [8,5/11,6]	10,5 [8,0/11,7]	7,0 [3,6/11,1]	5,6 [4,2/10,1]
<i>BWB</i>	n = 20	n = 10	n = 9	n = 10	n = 5
Rearing	31,00 [26,5/37,0]	28,0 [24,0/35,0]	29,0 [20,3/33,5]	27,0 [16,0/33,0]	26,0 [7,0/30,3]
Distanz	7,6 [6,6/9,6]	10,0 [9,5/12,1]	10,0 [9,3/11,3]	9,1 [8,1/10,8]	8,7 [7,0/11,1]
<i>mOF</i>	n = 20	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
Rearing	18,5 [9,5/26,5]	12,0 [10,0/17,0]	5,0[1,5/8,0] *	1,5 [1,0/3,0] *	1,0 [0,0/3,0] *
DLs	118,5 [85,5/146,0]	105,5 [93,0/143,0]	62,0 [49,0/97,0]	59,0 [24,0/98,0]	34,5 [14,0/98,0]

C. Wistar/BgVV-Ratten

	NaCl	1,0 mg/kg	2,0 mg/kg	3,0 mg/kg
<i>EPM</i>	n = 18	n = 9	n = 9	n = 7
Rearing	14,5 [10,0/21,0]	18,0 [15,0/18,5]	10,0 [8,0/17,0]	12,0 [6,8/12,0]
Distanz	8,5 [3,8/10,0]	11,3 [8,0/11,8]	9,7 [6,8/12,4]	9,7 [7,5/12,5]
<i>BWB</i>	n = 20	n = 9	n = 10	n = 9
Rearing	29,0 [21,5/34,0]	45,0 [28,5/50,0]	29,0 [18,0/35,0]	10,0 [5,5/24,0] *
Distanz	7,5 [7,1/8,9]	9,2 [8,50/11,2]	8,5 [7,5/10,2]	7,5 [6,3/13,6]
<i>mOF</i>	n = 20	n = 10	n = 10	n = 10
Rearing	12,0 [5,5/15,5]	13,0 [8,0/16,0]	3,5 [2,0/7,0]	0,0 [0,0/1,0] *
DLs	76,0 [48,25/147,5]	111,0 [74,0/182,0]	60,0 [24,0/102,0]	22,0 [10,0/60,0] *

Wirkung von Diazepam im Elevated plus maze (EPM)-, Black and white box (BWB)- und im modifizierten Open field (mOF)-Test. Dargestellt sind die Mediane mit der 25./75. Perzentile. DLs = Durchtritte durch die Lichtschranken.

* p < 0,05 vs. die jeweilige Kontrollgruppe.

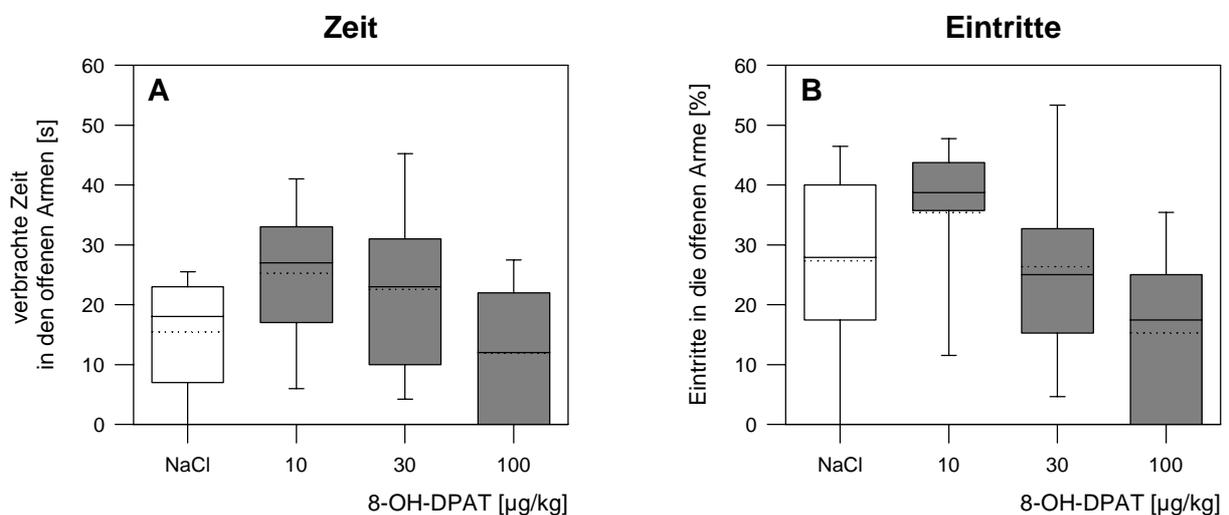
3.2.1.2.3. Wirkung von 8-OH-DPAT

Den drei Versuchsgruppen (Fischer/Winkelmann, Wistar/Winkelmann und Wistar/BgVV) wurde 8-OH-DPAT in einer Dosierung von 10, 30 und 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ verabreicht. Die Wirkung wurde im Elevated plus maze-, im Black and white box- sowie im modifizierten Open field-Test untersucht.

Ergebnisse des Elevated plus maze-Tests

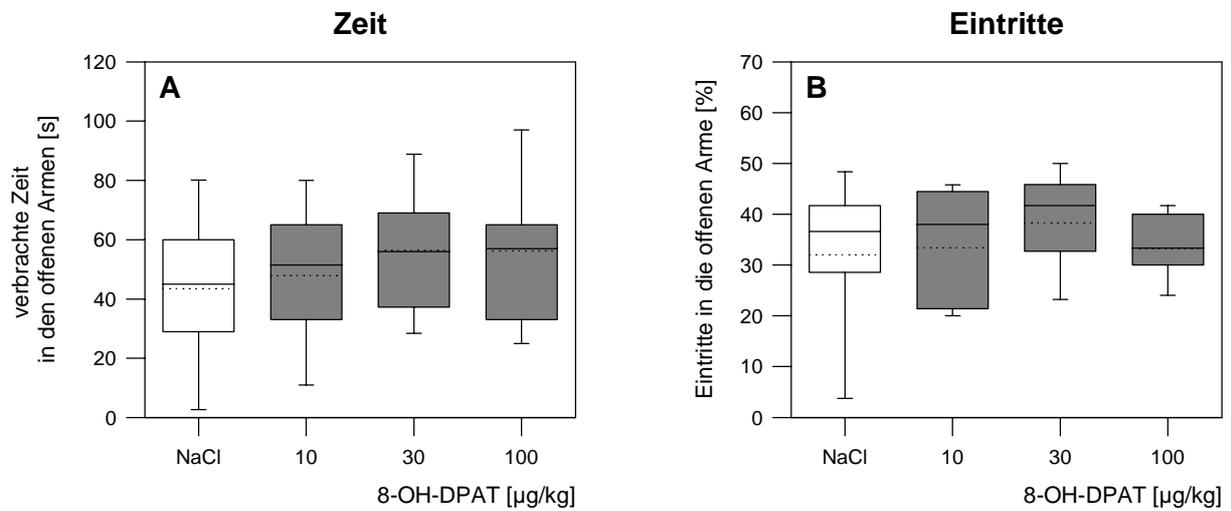
8-OH-DPAT hatte im Elevated plus maze-Test weder bei den Fischer/Winkelmann-Ratten noch bei den zwei Wistar-Zuchtlinien einen signifikanten Effekt auf das Angstverhalten. Die drei untersuchten Gruppen unterschieden sich in den klassischen sowie ethologischen Parametern nicht signifikant von den Kontrollgruppen (Abb. 23-25, Tab. 12).

Abb. 23: Wirkung von 8-OH-DPAT auf das Angstverhalten von *Fischer/Winkelmann*-Ratten im Elevated plus maze-Test



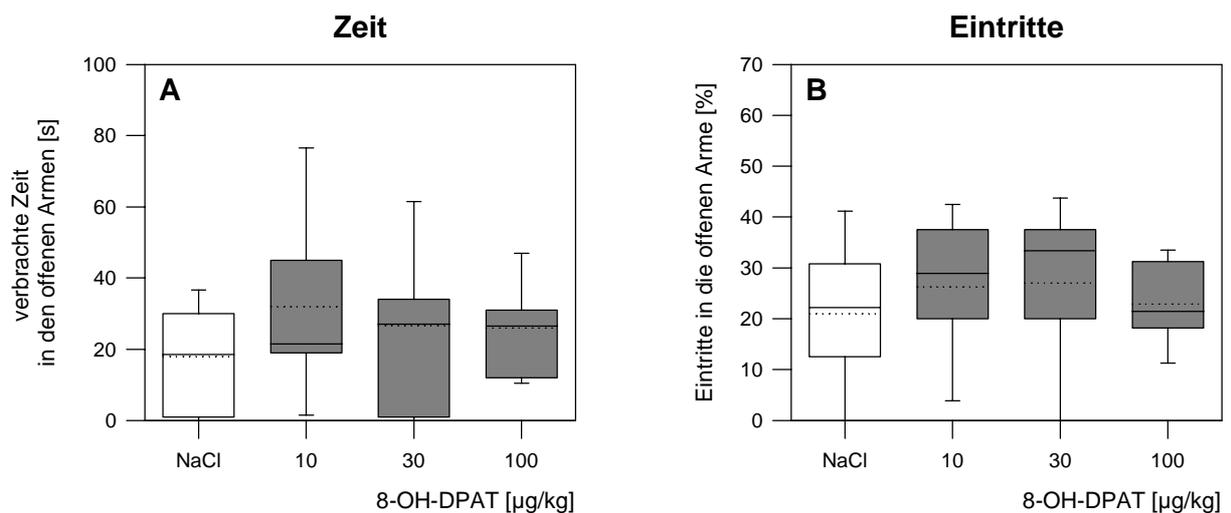
(A) Verbrachte Zeit in den offenen Armen und (B) prozentuale Eintritte in die offenen Arme. Dargestellt sind Box plots mit dem Median und der 25./75. Perzentile. Der Mittelwert ist zusätzlich als gestrichelte Linie angegeben.

Abb. 24: Wirkung von 8-OH-DPAT auf das Angstverhalten von *Wistar/Winkelmann*-Ratten im Elevated plus maze-Test



(A) Verbrachte Zeit in den offenen Armen und (B) prozentuale Eintritte in die offenen Arme. Dargestellt sind Box plots mit dem Median und der 25./75. Perzentile. Der Mittelwert ist zusätzlich als gestrichelte Linie angegeben.

Abb. 25: Wirkung von 8-OH-DPAT auf das Angstverhalten von *Wistar/BgVV*-Ratten im Elevated plus maze-Test



(A) Verbrachte Zeit in den offenen Armen und (B) prozentuale Eintritte in die offenen Arme. Dargestellt sind Box plots mit dem Median und der 25./75. Perzentile. Der Mittelwert ist zusätzlich als gestrichelte Linie angegeben.

Es konnte nur eine geringe Wirkung auf die motorische Aktivität festgestellt werden (Tab. 12). So erhöhte 8-OH-DPAT bei den Fischer/Winkelmann-Ratten die Anzahl der Rearings von 15,00 [12,50/16,50] auf 22,00 [18,50/26,50] (30 µg/kg), dagegen wurde die Anzahl bei den Wistar/Winkelmann-Ratten von 21,00 [17,00/23,00] auf 12,50 [11,00/16,00] (100µg/kg) gesenkt. Bei den Wistar/BgVV-Ratten erhöhte sich die zurückgelegte Distanz um fast die Hälfte (10 und 100 µg/kg).

Tab. 12: Wirkung von 8-OH-DPAT auf die ethologischen Parameter und die motorische Aktivität im Elevated plus maze-Test

	NaCl	10 µg/kg	30 µg/kg	100 µg/kg
<i>Fischer/Wi</i>	n = 20	n = 10	n = 11	n = 10
Head dip	5,0 [3,0/7,0]	6,5 [5,0/9,0]	6,0 [4,3/7,0]	5,5 [1,0/9,0]
SAP	1,0 [1,0/2,5]	2,5 [1,0/3,0]	2,0 [1,0/3,8]	1,0 [0,0/2,0]
Rearing	15,0 [12,5/16,5]	18,0 [16,0/20,0]	22,0 [18,5/26,5] *	7,5 [1,0/19,0]
Distanz	7,0 [4,7/8,9]	10,1 [7,8/11,6]	11,0 [7,5/13,9]	5,4 [2,1/9,5]
<i>Wistar/Wi</i>	n = 18	n = 10	n = 9	n = 10
Head dip	10,0 [6,0/16,0]	14,0 [10,0/17,0]	11,0 [9,5/15,0]	11,5 [7,0/13,0]
SAP	2,5 [1,0/4,0]	1,5 [1,0/3,0]	1,0 [0,0/3,5]	2,5 [0,0/4,0]
Rearing	21,0 [17,0/23,0]	21,0 [19,0/25,0]	16,0 [12,3/16,5]	12,5 [11,0/16,0] *
Distanz	9,6 [7,8/11,2]	10,1 [8,4/10,7]	8,9 [8,5/11,0]	9,8 [9,2/13,0]
<i>Wistar/BgVV</i>	n = 18	n = 10	n = 10	n = 10
Head dip	3,5 [2,0/7,0]	8,0 [4,0/12,0]	9,0 [3,0/12,0]	9,5 [3,0/12,0]
SAP	2,0 [1,0/4,0]	2,0 [1,0/3,0]	2,5 [0,0/3,0]	2,0 [1,0/2,0]
Rearing	14,5 [10,0/21,0]	21,5 [18,0/26,0]	20,0 [19,0/23,0]	19,5 [17,0/22,0]
Distanz	8,5 [3,8/10,0]	12,6 [9,0/13,8] *	10,1 [7,5/12,1]	11,7 [11,2/13,5] *

Wirkung von 8-OH-DPAT auf die ethologischen Parameter und die motorische Aktivität von Fischer/Winkelmann (/Wi)-, Wistar/Winkelmann (/Wi)- und Wistar/BgVV-Ratten. Dargestellt sind die Mediane mit der 25./75. Perzentile.

* p < 0,05 vs. die jeweilige Kontrollgruppe.