

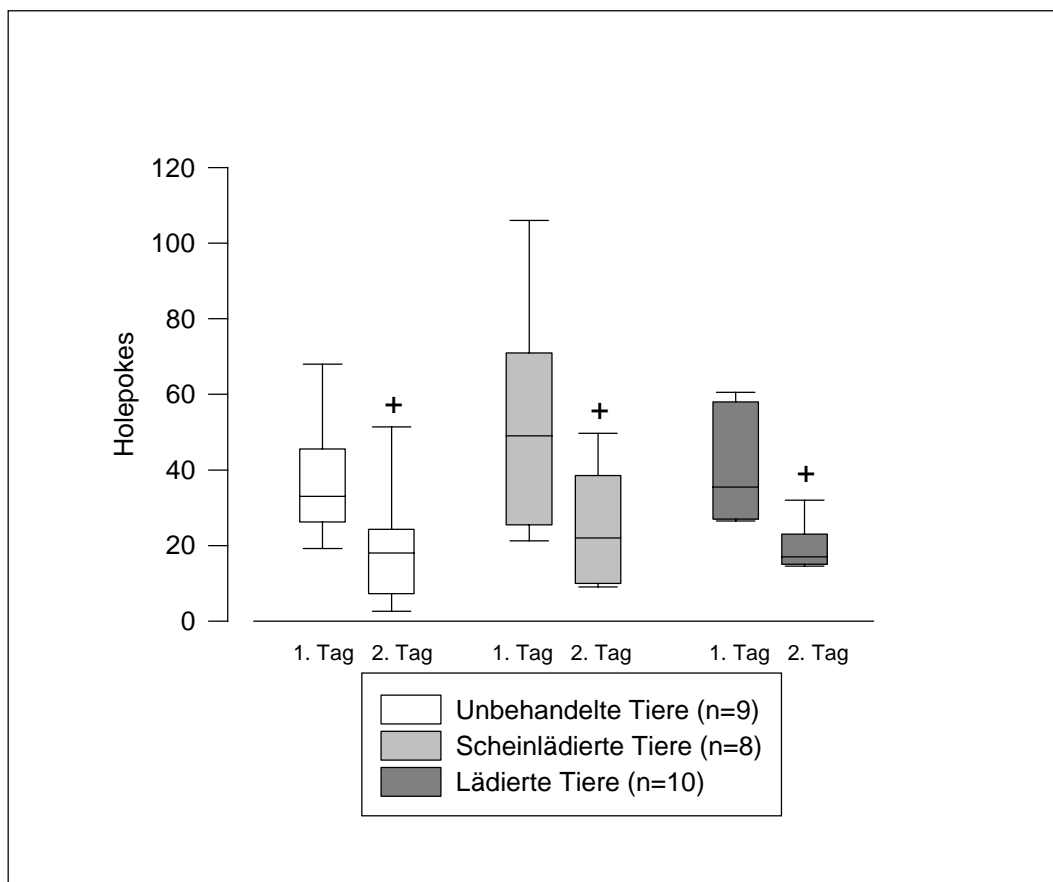
5 Tage nach MRN-Läsion		
	Distanz [Meter]	Gesamteintritte [Anzahl]
Unbehandelte Tiere (n=9)	19 (12,4/25,6)	23 (11,5/29,3)
Scheinlädierte Tiere (n=6)	25 (21,5/30,8)	31 (25,0/37,0)
Lädierte Tiere (n=9)	26 (23,1/27,6)	35 (28,0/35,5)
14 Tage nach MRN-Läsion		
	Distanz [Meter]	Gesamteintritte [Anzahl]
Unbehandelte Tiere (n=11)	13 (9,4/19,9)	10 (7,5/22,5)
Scheinlädierte Tiere (n=9)	17 (15,1/20,6)	18 (17,0/21,8)
Lädierte Tiere (n=8)	15 (12,0/18,7)	18 (14,0/22,0)
21 Tage nach MRN-Läsion		
	Distanz [Meter]	Gesamteintritte [Anzahl]
Unbehandelte Tiere (n=13)	27 (19,6/29,8)	25 (20,5/32,5)
Scheinlädierte Tiere (n=11)	25 (23,9/27,4)	24 (18,8/27,8)
Lädierte Tiere (n=10)	25 (18,7/40,2)	22 (19,0/27,0)

Tabelle 4

Lokomotorische Aktivität (zurückgelegte Distanz in Metern und Anzahl der Gesamteintritte in alle Arme des Elevated plus maze) 5, 14 und 21 Tage nach Läsion des medianen Raphekerns. Dargestellt sind die Medianwerte mit den 25./75. Perzentilen.

Hole Board-Test

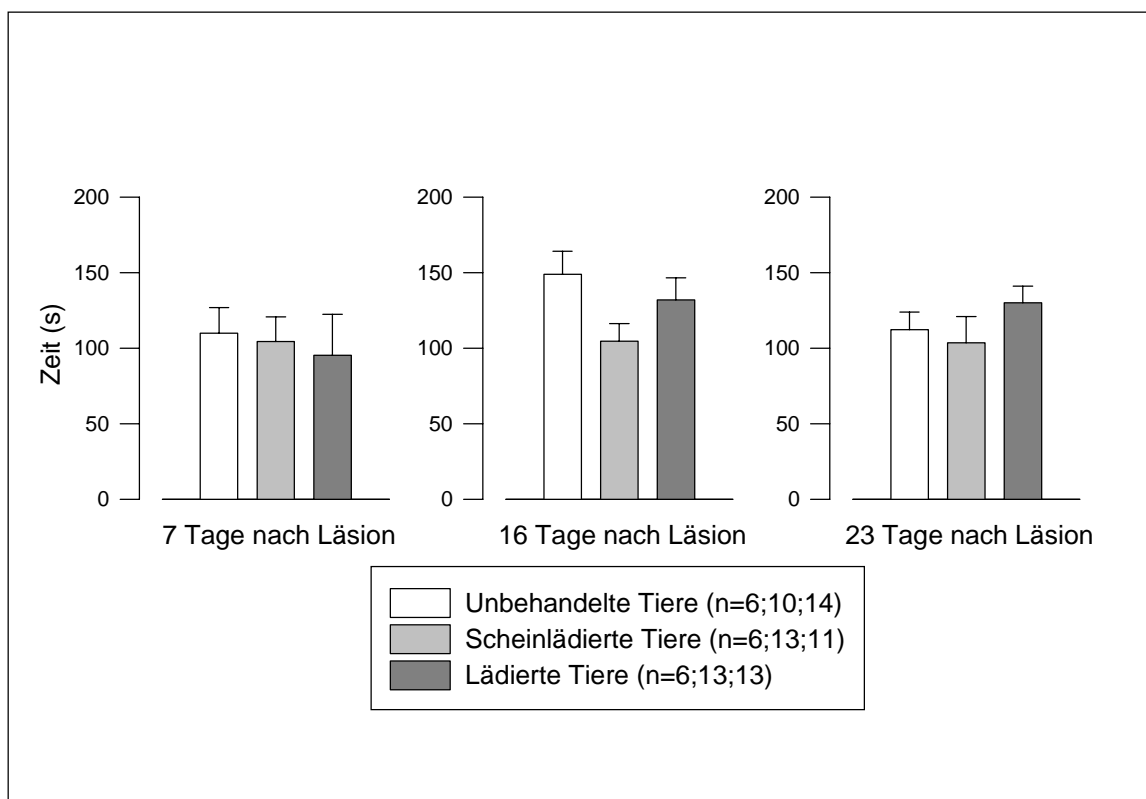
Vierzehn Tage nach der Läsion des medianen Raphekerns zeigten sich zwischen unbehandelten, scheinlädierten und lädierten Tiere weder am ersten noch am zweiten Tag der Versuchsdurchführung deutliche Unterschiede in der Anzahl der Holepokes. Alle drei Behandlungsgruppen zeigten vom ersten auf den zweiten Tag eine deutliche Habituation; die Anzahl der Holepokes war am zweiten Tag stark reduziert (Abb. 19).

**Abbildung 19**

Anzahl der Holepokes 14 Tage nach Läsion des medianen Raphekerns bei unbehandelten, scheinlädierten und lädierten Tieren. Die Werte von unbehandelten, scheinlädierten und lädierten Tieren wurden mittels eines Tests von Brunner und Langer, 1999, (+ $p < 0,05$ erster versus zweiter Tag) statistisch ausgewertet. Dargestellt sind die Medianwerte mit den 25./75. Perzentilen.

RotaRod-Test

Um Einflüsse der Läsion des medianen Raphekerns auf die Motorik zu erfassen, wurden Gruppen von unbehandelten, scheinläderten und läderten Tieren im RotaRod-Test untersucht. Nach einem Tag des Trainings wurde festgehalten, wie lange sich die Tiere auf der Walze, bei steigender Drehgeschwindigkeit, halten konnten. Weder nach 7, 16 noch nach 23 Tagen nach der MRN-Läsion zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (Abb. 20).

**Abbildung 20**

Zeitspanne in Sekunden bis zum Herabfallen der unbehandelten, scheinläderten und läderten Tiere vom RotaRod, 7, 16 und 23 Tage nach Läsion des medianen Raphekerns. Dargestellt sind die Mittelwerte + SEM.

3.2.3.2. Folgen der Läsion des dorsalen Raphekerns

Elevated plus maze-Test

Nachdem die Läsion des medianen Raphekerns keine ‘anxiolytische’ Wirkung auf das Verhalten im Elevated plus maze ausgelöst hatte, obwohl die 5-HT-Gehalte in unterschiedlichen Gehirnstrukturen deutlich abgesenkt waren, wurde vermutet, daß der dorsale Raphekern für das Angstverhalten im Elevated plus maze ausschlaggebend sein könnte. Diese Hypothese wurde im Elevated plus maze 14 Tage nach Läsion des DRN überprüft.

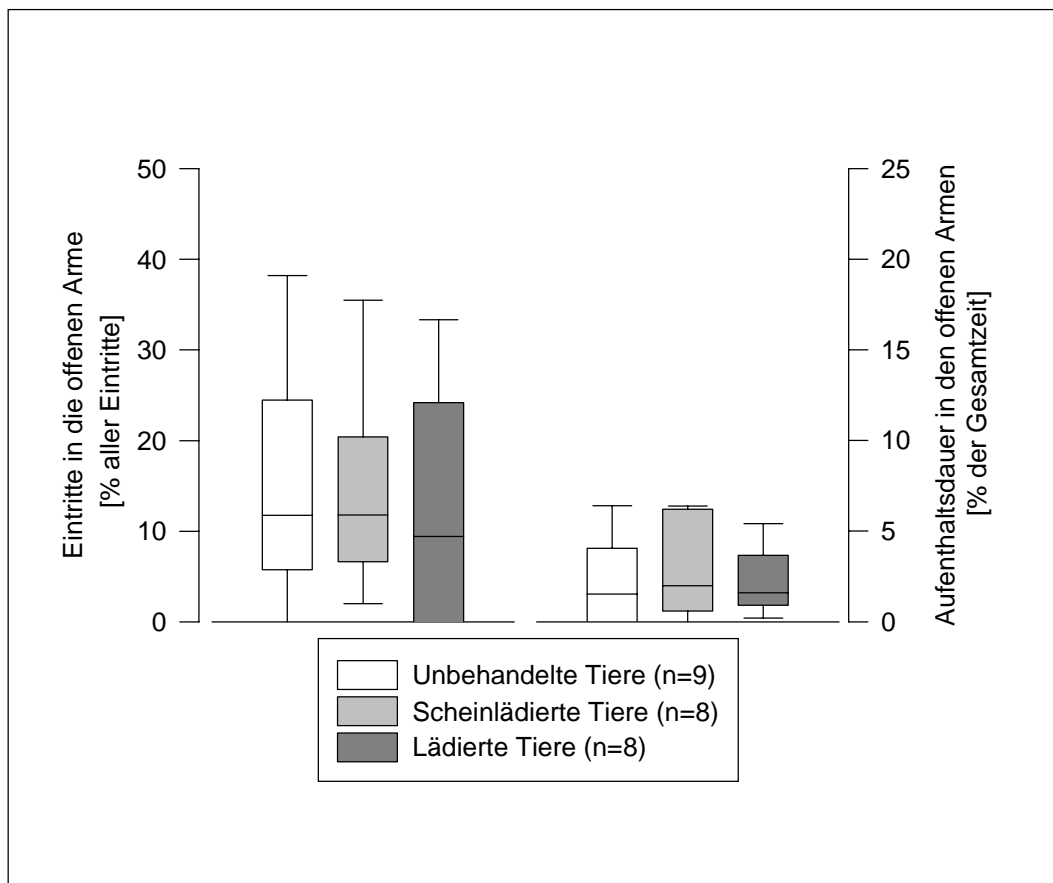


Abbildung 21

Prozentualer Anteil der Eintritte in die offenen Arme des Elevated plus maze und die Zeit, die die Tiere in den offenen Armen während der Exposition auf dem Elevated plus maze verbrachten bei unbehandelten, scheinlädierten und lädierten Tieren 14 Tage nach der Läsion des dorsalen Raphekerns. Es sind die Medianwerte mit den 25./75. Perzentilen dargestellt.

Weder die Scheinläsion noch die Läsion des dorsalen Raphekerns löste eine Änderung des Angstverhaltens auf dem Elevated plus maze aus (Abb. 21). Die lokomotorische Aktivität blieb nach der Scheinläsion oder Läsion des dorsalen Raphekerns ebenfalls unverändert (Tabelle 5).

14 Tage nach DRN-Läsion	Distanz [Meter]	Gesamteintritte [Anzahl]
Unbehandelte Tiere (n=9)	14 (7,0 / 15,2)	13 (5,8 / 17,3)
Scheinlädierte Tiere (n=8)	15 (10,8 / 16,1)	15 (8,5 / 17,0)
Lädierte Tiere (n=8)	8 (5,7 / 14,1)	8 (5,0 / 15,5)

Tabelle 5

Locomotorische Aktivität (zurückgelegte Distanz in Metern und Anzahl der Gesamteintritte in alle Arme des Elevated plus maze) 14 Tage nach Läsion des dorsalen Raphekerns. Dargestellt sind die Medianwerte mit den 25./75. Perzentilen.

3.2.3.3. Folgen der Läsion des medianen und des dorsalen Raphekerns

Elevated plus maze-Test

Da weder die Läsion des medianen noch des dorsalen Raphekerns eine Änderung des Angstverhaltens im Elevated plus maze-Test hervorgerufen hatte, kam schließlich die kombinierte Läsion beider Raphekerne zur Untersuchung. Vierzehn Tage nach der Läsion zeigte sich bei den lädierten Tieren ein signifikanter Anstieg des Anteils der Eintritte in die offenen Arme an den Gesamteintritten gegenüber den scheinlädierten Kontrollen ($p < 0,025$) (Abb. 22), wohingegen es zwischen scheinlädierten und unbehandelten Tieren nur geringe Unterschiede gab. Die Zeit, die die Tiere in den offenen Armen verbrachten, war bei den lädierten Tieren gegenüber den scheinlädierten Tieren erhöht, dieser Anstieg erreichte jedoch

keine Signifikanz. Die lokomotorische Aktivität blieb durch die Scheinläsion und die Läsion des medianen und dorsalen Raphekerns unbeeinflusst (Tabelle 6).

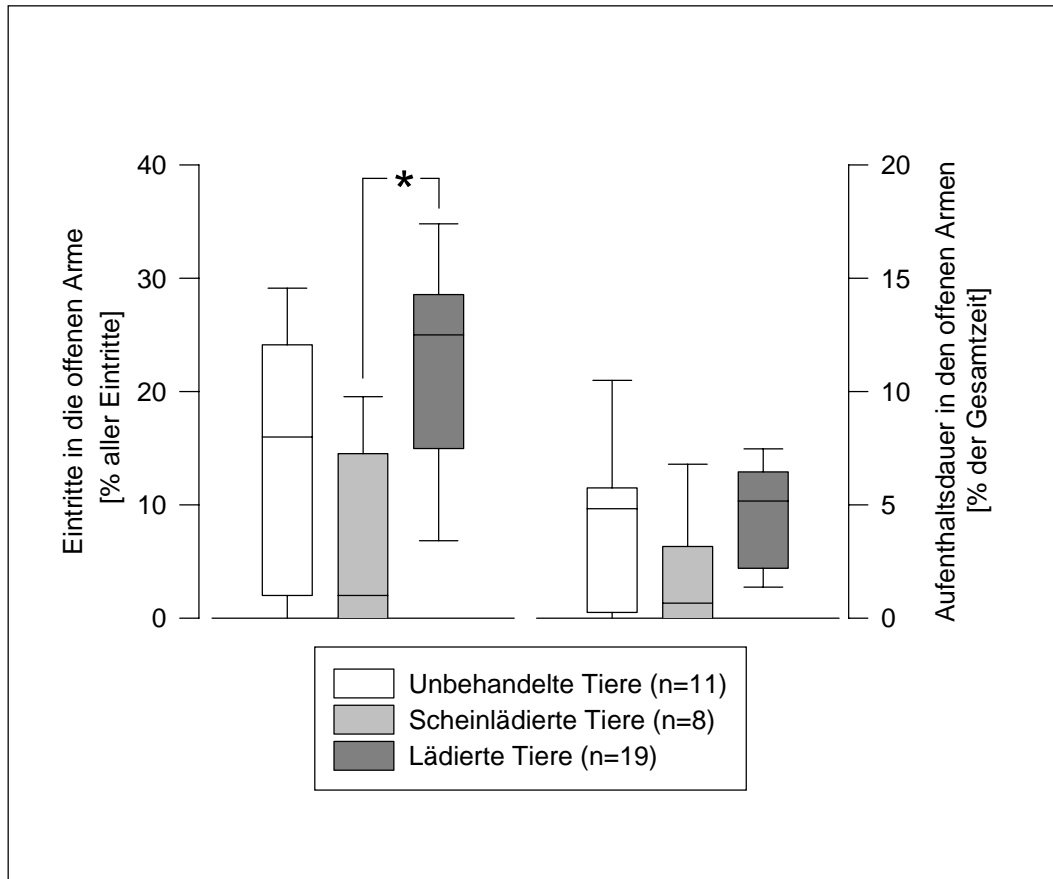


Abbildung 22

Prozentualer Anteil der Eintritte in die offenen Arme des Elevated plus maze und die Zeit, die die Tiere in den offenen Armen während des Aufenthalts auf dem Elevated plus maze verbrachten, bei unbehandelten, scheinlädierten und lädierten Tieren 14 Tage nach der Läsion des medianen und dorsalen Raphekerns. Die Daten wurden zunächst mittels Kruskal-Wallis-Varianzanalyse und Dunn's-Test statistisch ausgewertet ($p < 0,05$). Anschließend wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests mit adjustiertem Alpha ($* p < 0,025$) unbehandelte mit scheinlädierten und scheinlädierte mit lädierten Tieren verglichen. Es sind die Medianwerte mit den 25./75. Perzentilen dargestellt.

14 Tage nach MRN- und DRN-Läsion	Distanz [Meter]	Gesamteintritte [Anzahl]
Unbehandelte Tiere (n=11)	20 (14,7 / 25,5)	19 (14,3 / 26,5)
Scheinlädierte Tiere (n=8)	18 (4,0 / 23,4)	17 (1,0 / 25,0)
Lädierte Tiere (n=19)	15 (11,4 / 19,5)	17 (10,5 / 23,0)

Tabelle 6

Locomotorische Aktivität im Elevated plus maze-Test (zurückgelegte Distanz in Metern und Anzahl der Gesamteintritte in alle Arme des Elevated plus maze) 14 Tage nach Läsion des medianen und dorsalen Raphekerns. Dargestellt sind die Medianwerte mit den 25./75. Perzentilen.

3.2.4. Ergebnisse der Untersuchung des Nahrungsaufnahmeverhaltens

In zahlreichen Vorversuchen konnte festgestellt werden, daß weder die Scheinläsion noch die Läsion eines Raphekerns einen Einfluß auf die Körpergewichtszunahmen und die Futteraufnahme der Tiere hatte.

3.2.4.1. Einfluß der Läsion des medianen Raphekerns auf die Wirkung von CCK

Um die Auswirkungen der Läsion des medianen Raphekerns auf die Wirkung von CCK-8S auf die Nahrungsaufnahme zu untersuchen, wurden 21 Tage nach Läsion des medianen Raphekerns scheinlädierten und lädierten Tieren isotone Kochsalzlösung und am darauffolgenden Tag 8 µg/kg CCK-8S (i.p.) appliziert. Nach jeweils einer Stunde wurde der Futtermverzehr ermittelt. Bei den scheinlädierten Tieren ergab sich nach der Applikation von CCK-8S eine deutliche Reduktion der Nahrungsaufnahme ($p < 0,05$). Bei den lädierten Tieren war die Nahrungsaufnahme nur gering gesenkt (Abb. 23).

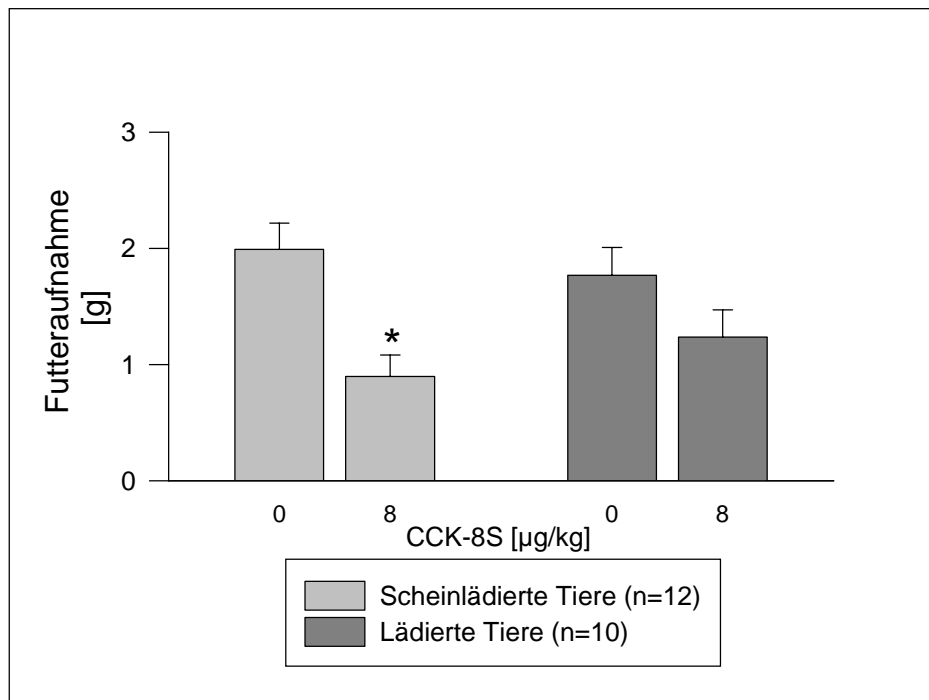


Abbildung 23

Nahrungsaufnahme (Mittelwert + SEM) innerhalb einer Stunde nach Substanzapplikation von scheinlädierten und lädierten Tiere 21 Tage nach der Läsion des medianen Raphekerns. Die statistische Auswertung erfolgte mittels gepaartem t-Test, * $p < 0,05$.

3.2.4.2. Einfluß der Läsion des dorsalen Raphekerns auf die Wirkung von CCK

Die Vorgehensweise zur Untersuchung der Auswirkungen der Läsion des dorsalen Raphekerns auf die Wirkung von CCK-8S auf die Nahrungsaufnahme entsprach derjenigen nach Läsion des medianen Raphekerns. Sowohl scheinlädierte als auch lädierte Tiere zeigten nach Applikation von CCK-8S eine signifikante Reduktion der Nahrungsaufnahme ($p < 0,05$) (Abb. 24).

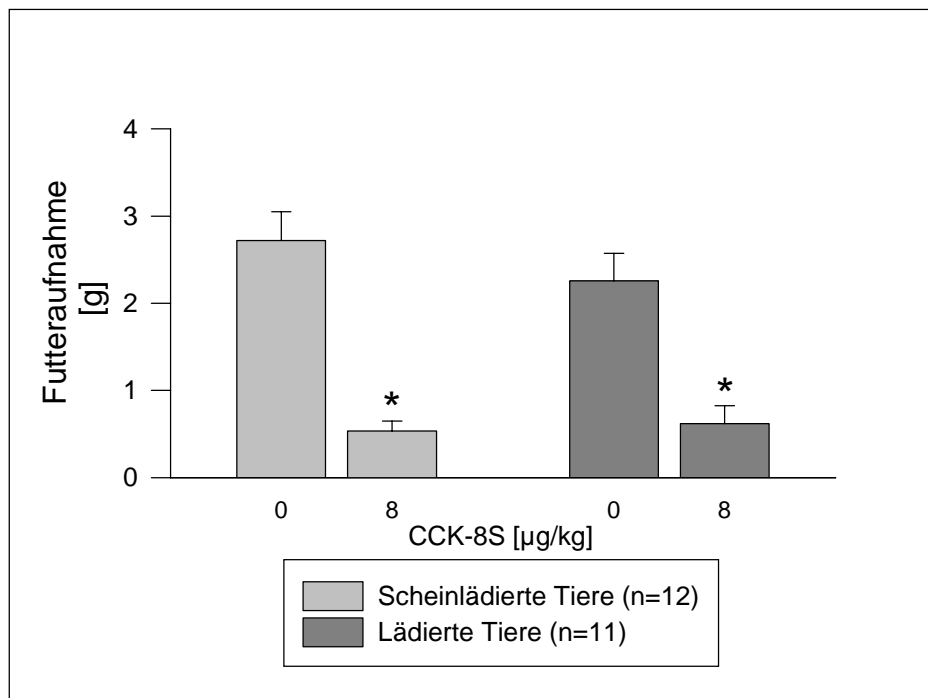


Abbildung 24

Nahrungsaufnahme (Mittelwert + SEM) innerhalb einer Stunde nach Substanzapplikation von scheinlädierten und lädierten Tieren, 21 Tage nach der Läsion des dorsalen Raphekerns. Die statistische Auswertung erfolgte mittels gepaartem t-Test, * $p < 0,05$.

3.2.5. Ergebnisse der Mikrodialyseversuche

3.2.5.1. Mikrodialyse an freibeweglichen Ratten auf dem Elevated plus maze nach Läsion des medianen Raphekerns

Nach Bestimmung der Basalwerte wurden die Tiere für eine Sammelperiode auf das Elevated plus maze gesetzt und danach wieder in ihren Heimatkäfig zurückgesetzt.

Die Basalkonzentrationen von 5-HT lagen bei allen Tieren an der Detektionsgrenze (0,25 fmol/5 μ l). Während des Aufenthaltes auf dem Elevated plus maze stieg die Freisetzung des extrazellulären hippokampalen 5-HT bei den unbehandelten Tieren auf 194 % (179,9/214,2). Bei Tieren mit einer Scheinläsion des medianen Raphekerns vor 8 bis 10 Tagen führte der Aufenthalt auf dem Elevated plus maze zu einer Steigerung der 5-HT-Freisetzung auf 162 % (140,3/181,8). Tiere, die vor 8 bis 10 Tagen eine Läsion des medianen Raphekerns erhielten, zeigten keinen Anstieg der 5-HT-Freisetzung (94 % (76,1/107,1)) während des Aufenthaltes auf dem Elevated plus maze und unterschieden sich damit signifikant ($p < 0,025$) von den scheinläderten Kontrollen (Abb. 25).

Bezüglich des Angstverhaltens während der Mikrodialyse auf dem Elevated plus maze zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tiergruppen (Tabelle 7). Die lokomotorische Aktivität war bei den scheinläderten gegenüber den unbehandelten Tieren jedoch signifikant erhöht ($p < 0,025$).

8 - 10 Tage nach MRN-Läsion	Eintritte in die offenen Arme [% aller Eintritte]	Zeit in den offenen Armen [% der Gesamtzeit]	Gesamteintritte [Anzahl]
Unbehandelte Tiere (n=7)	22 (17,0/32,1)	5 (4,5/9,0)	14 (10,0/19,3)
Scheinläderte Tiere (n=9)	31 (30,2/35,0)	13 (11,3/14,6)	27 * (23,0/29,0)
Läderte Tiere (n=9)	30 (27,7/34,6)	11 (7,8/13,9)	23 (19,3/30,0)

Tabelle 7

Anteil der Eintritte in die offenen Arme, Zeit in den offenen Armen und Gesamteintritte während des Aufenthaltes auf dem Elevated plus maze, bei unbehandelten, scheinläderten und läderten Tieren 8-10 Tage nach der Läsion des medianen Raphekerns. Die Daten wurden zunächst mittels Kruskal-

Wallis-Varianzanalyse und Dunn's-Test statistisch ausgewertet ($p < 0,05$). Anschließend wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests mit adjustiertem Alpha ($* p < 0,025$) unbehandelte mit scheinläderten und scheinläderte mit läderten Tieren verglichen. Es sind die Medianwerte mit den 25./75. Perzentilen dargestellt.

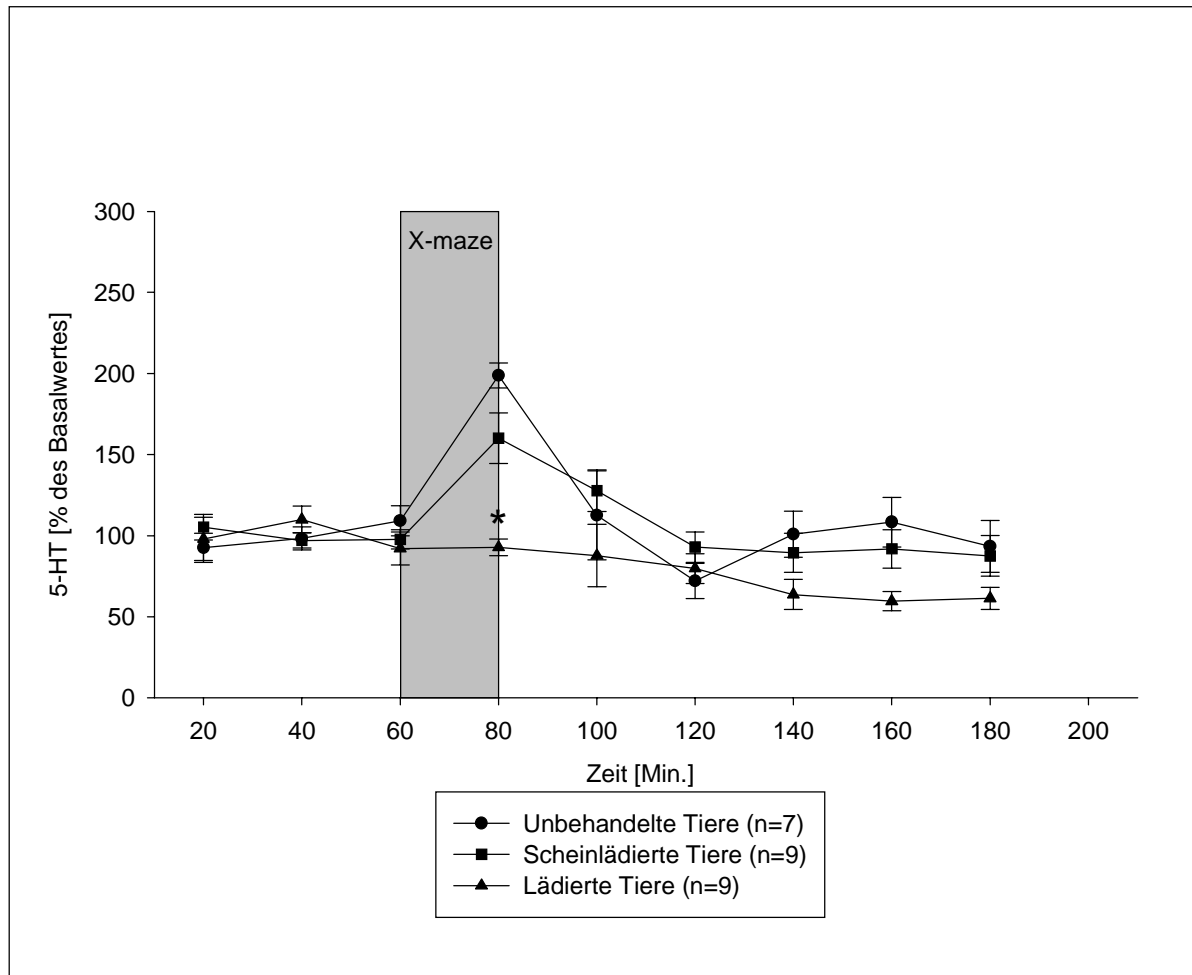


Abbildung 25

Einfluß des Aufenthaltes auf dem Elevated plus maze auf die Freisetzung des extrazellulären hippocampalen 5-HT bei unbehandelten, scheinläderten und läderten Ratten 8-10 Tage nach Läsion des medianen Raphekerns. Die Daten wurden zunächst mit der Kruskal-Wallis-Varianzanalyse mit anschließendem Dunn's-Test ($p < 0,05$) statistisch ausgewertet, dann wurden mit Hilfe des Mann-Whitney Tests mit adjustiertem Alpha ($* p < 0,025$) unbehandelte mit scheinläderten und scheinläderte mit läderten Tieren verglichen. Es sind die Medianwerte mit den 25./75. Perzentilen dargestellt.

3.2.5.2. Mikrodialyse an freibeweglichen Ratten nach Läsion des medianen Raphekerns und Applikation von Fenfluramin

Nach der Sammlung von drei Dialysatproben im Heimatkäfig wurde scheinlädierten und lädierten Tieren 8 bis 10 Tage nach Läsion des medianen Raphekerns 10 mg/kg Fenfluramin i.p. appliziert. Dadurch stieg die hippokampale 5-HT-Freisetzung bei den scheinlädierten Tieren auf ein Maximum von 1017 % des Basalwertes in der zweiten Probe nach der Applikation an. Dagegen war die 5-HT-Freisetzung bei den lädierten Tieren gegenüber den scheinlädierten Kontrollen zu allen untersuchten Zeitpunkten nach der Applikation signifikant reduziert ($p < 0,05$) (Abb. 26).

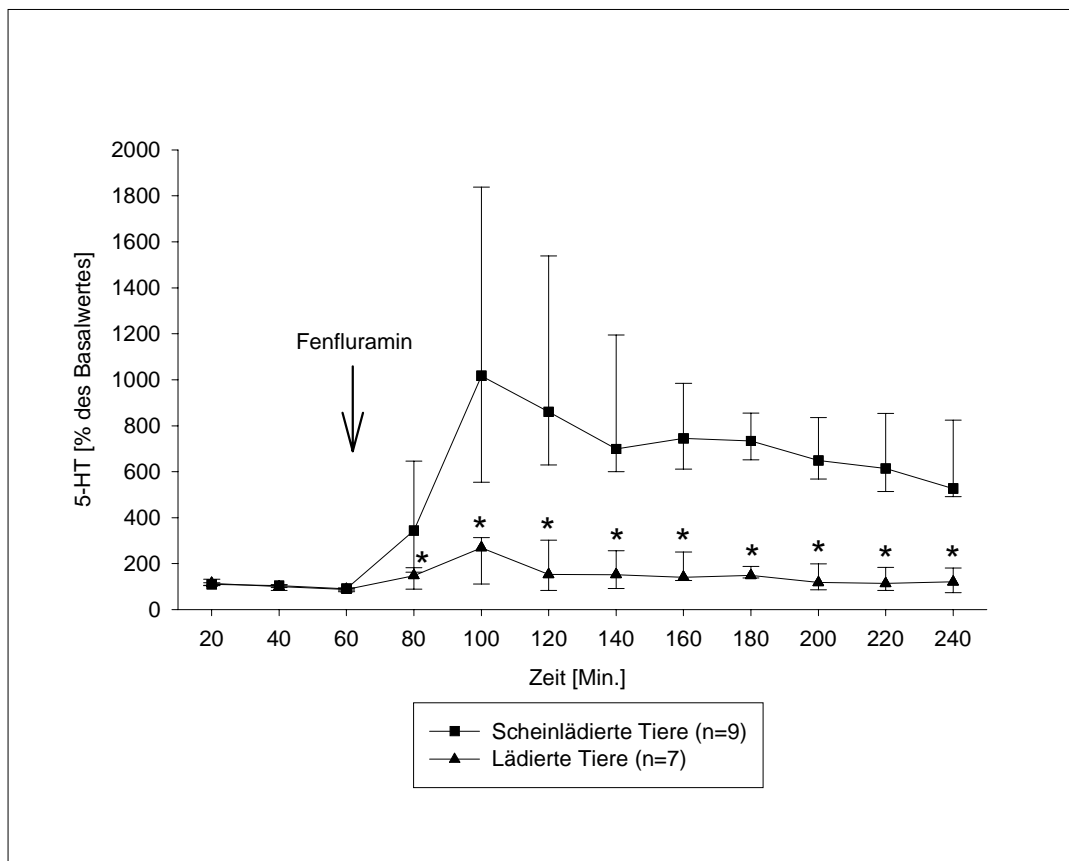


Abbildung 26

Hippokampale 5-HT-Freisetzung scheinlädiertes und lädiertes Ratten 8-10 Tage nach Läsion des medianen Raphekerns im Heimatkäfig nach i.p. Applikation von 10 mg/kg Fenfluramin. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-Test, * $p < 0,05$ gegen scheinlädierte Kontrollen. Die Daten sind als Median mit den 25./75. Perzentilen dargestellt.