

## 8 ANHANG

### A) Ergebnistabellen Haloperidol-induzierten Katalepsie an Maus und Ratte

**Tab. 16:** Antikataleptische Wirkung von Theophyllin bei 1,2 mg/kg Haloperidol induzierter Katalepsie an der Maus

cataleptic score				
	30 [min]	60 [min]	90 [min]	120 [min]
<b>Haloperidol + HEC</b> n=7	4,6 ± 0,2	4,7 ± 0,2	4,4 ± 0,3	4,7 ± 0,2
<b>Haloperidol + Theophyllin 1 mg/kg</b> n=6	4,3 ± 0,2	4,0 ± 0,4	5,0 ± 0,0	4,0 ± 0,3
<b>Haloperidol + Theophyllin 3 mg/kg</b> n=6	4,0 ± 0,4	4,5 ± 0,2	4,3 ± 0,2	4,7 ± 0,2
<b>Haloperidol + Theophyllin 10 mg/kg</b> n=7	3,0 ± 0,7	3,3 ± 0,7	3,1 ± 0,6 #	3,4 ± 0,7

#: p<0,05 10 mg vs. 1 mg (One Way ANOVA mit anschließendem Tukey Test)

**Tab. 17:** Antikataleptische Wirkung von Theophyllin bei 0,75 mg/kg Haloperidol-induzierter Katalepsie an der Ratte

cataleptic score					
	60 [min]	120 [min]	180 [min]	240 [min]	300 [min]
<b>Haloperidol+ HEC</b> n=6	4,2 ± 0,3	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,2	4,5 ± 0,2	4,0 ± 0,7
<b>Haloperidol+ Theophyllin 10 mg/kg</b> n=10	0,2 ± 0,1 ***	0,6 ± 0,2 ***	1,1 ± 0,4 ***	1,4 ± 0,5 ***	2,1 ± 0,4 **
<b>Haloperidol+ Theophyllin 30 mg/kg</b> n=10	0,1 ± 0,1 ***	0,3 ± 0,2 ***	0,5 ± 0,2 ***	0,6 ± 0,3 ***	0,9 ± 0,2 *** #

\*\* : p<0,01 \*\*\*: p<0,001 vs. Kontrolle, #: p<0,05 30 mg vs. 10 mg (One Way ANOVA mit anschließendem Tukey Test)

**Tab. 18:** Antikataleptische Wirkung von elbion Substanz A bei 1,2 mg/kg Haloperidol-induzierter Katalepsie an der Maus

cataleptic score					
	30 [min]	60 [min]	90 [min]	120 [min]	180 [min]
<b>Haloperidol+ HEC</b> n=6	4,8 ± 0,2	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,2
<b>Haloperidol+ elbion Substanz A 1 mg/kg</b> n=10	2,9 ± 0,4 *	4,6 ± 0,2	4,9 ± 0,1	5,0 ± 0,0	4,9 ± 0,1
<b>Haloperidol+ elbion Substanz A 3 mg/kg</b> n=10	2,1 ± 0,5 ***	3,0 ± 0,4 *** °°	4,4 ± 0,2	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,1
<b>Haloperidol+ elbion Substanz A 10 mg/kg</b> n=10	0,6 ± 0,3 *** + ###	0,5 ± 0,3 *** +++ ###	1,8 ± 0,6 *** +++ ###	2,8 ± 0,7 ** + ##	4,1 ± 0,4

\*: p<0,05 \*\*: p<0,01 \*\*\*: p<0,001 vs. Kontrolle;

+: p<0,05 +++: p<0,001 10 mg vs. 3 mg;

##: p<0,01 ###: p<0,001 10 mg vs. 1 mg;

°°: p<0,01 3 mg vs. 1 mg

(One Way ANOVA mit anschließendem Tukey Test)

**Tab. 19:** Antikataleptische Wirkung von elbion Substanz A bei 0,75 mg/kg Haloperidol-induzierter Katalepsie an der Ratte

cataleptic score					
	60 [min]	120 [min]	180 [min]	240 [min]	300 [min]
<b>Haloperidol+ HEC</b> n=12	4,6 ± 0,2	5,0 ± 0,0	4,9 ± 0,1	4,5 ± 0,3	4,3 ± 0,3
<b>Haloperidol+ elbion Substanz A 10 mg/kg</b> n=10	0,0 ± 0,0 ***	0,7 ± 0,4 ***	2,0 ± 0,6 ***	2,5 ± 0,6 *	4,0 ± 0,5

\*: p<0,05 \*\*: p<0,01 vs. Kontrolle (One Way ANOVA mit anschließendem Tukey Test)

**Tab. 20:** Antikataleptische Wirkung von KW-6002 bei 1,2 mg/kg Haloperidol-induzierter Katalepsie an der Maus

cataleptic score						
	30 [min]	60 [min]	120 [min]	180 [min]	240 [min]	300 [min]
<b>Haloperidol + HEC</b> n=6	4,8 ± 0,2	4,5 ± 0,2	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	3,3 ± 0,6	3,8 ± 0,4
<b>Haloperidol + KW-6002 10 mg/kg</b> n=10	1,0 ± 0,6 ***	1,4 ± 0,5 ***	0,7 ± 0,4 ***	1,2 ± 0,5 ***	1,4 ± 0,5 *	2,6 ± 0,5
<b>Haloperidol + KW-6002 30 mg/kg</b> n=10	0,1 ± 0,1 ***	0,7 ± 0,5 ***	0,5 ± 0,3 ***	0,5 ± 0,3 ***	1,1 ± 0,5 *	2,4 ± 0,5

\*: p<0,05 \*\*\*: p<0,001 vs. Kontrolle (One Way ANOVA mit anschließendem Tukey Test)

**Tab. 21:** Antikataleptische Wirkung von KW-6002 bei 0,75 mg/kg Haloperidol-induzierter Katalepsie an der Ratte

cataleptic score					
	60 [min]	120 [min]	180 [min]	240 [min]	300 [min]
<b>Kontrolle Haloperidol + HEC</b> n=12	4,6 ± 0,2	5,0 ± 0,0	4,9 ± 0,1	4,5 ± 0,3	4,3 ± 0,3
<b>Haloperidol + KW-6002 10 mg/kg</b> n=10	0,0 ± 0,0 ***	0,3 ± 0,3 ***	0,4 ± 0,3 ***	0,5 ± 0,3 ***	0,7 ± 0,4 ***

\*\*\*: p<0,001 vs. Kontrolle  
(One Way ANOVA mit anschließendem Tukey Test)

B) Ergebnistabellen *Forced Swim Test* an der Maus**Tab. 22:** Wirkung von Imipramin auf die Immobilitätszeit im Schwimmtest Maus

	<b>Kontrolle (NaCl)</b>	<b>Imipramin</b>	
		10 mg/kg	30 mg/kg
Immobilitätszeit [sec]	n=12	n=12	n=12
	236,6	224,6	203,1
	[235,4 / 237,5]	[219,9 / 230,8]	[167,4 / 217,2]
	236,2	218,5	193,1
	100 %	94,9 %	85,8 %
		*	*

Die Werte sind als Median mit der 25./75. Perzentile dargestellt. Die kursiv gedruckten Werte stellen den jeweiligen MW dar. Die Prozentwerte der beiden Substanzgruppen beziehen sich jeweils auf die Kontrolltiere (Immobilitätszeit = 100 %).

Dosierung: 10 und 30 mg/kg KGW i.p. 60 min Prämedikationszeit

\*: p<0,05 vs. Kontrolle vs. die Kontrollgruppe

(One Way ANOVA mit anschließendem Dunn's Test)

**Tab. 23:** Wirkung von Amitriptylin auf die Immobilitätszeit im Schwimmtest Maus

	<b>Kontrolle (NaCl)</b>	<b>Amitriptylin</b>	
		10 mg/kg	30 mg/kg
Immobilitätszeit [sec]	n=12	n=12	n=12
	238,9	233,0	170,5
	[236,8 / 240,0]	[198,3 / 237,4]	[159,1 / 190,4]
	235,2	221,0	167,1
	100 %	97,5 %	71,4 %
			* #

Die Werte sind als Median mit der 25./75. Perzentile dargestellt. Die kursiv gedruckten Werte stellen den jeweiligen MW dar. Die Prozentwerte der beiden Substanzgruppen beziehen sich jeweils auf die Kontrolltiere (Immobilitätszeit = 100 %).

Dosierung: 10 und 30 mg/kg KGW i.p. 60 min Prämedikationszeit

\*: p<0,05 vs. die Kontrollgruppe; #: p<0,05 30 mg/kg vs. 10 mg/kg

(One Way ANOVA mit anschließendem Dunn's Test)

**Tab. 24:** Wirkung von Theophyllin auf die Immobilitätszeit im Schwimmtest Maus

	<b>Kontrolle (HEC)</b>	<b>Theophyllin</b>	
		10 mg/kg	30 mg/kg
Immobilitätszeit [sec]	n=12	n=12	n=12
	238,3	227,1	206,5
	[234,9 / 239,5]	[220,6 / 232,1]	[175,5 / 210,6]
	237,2	226,1	197,7
	100 %	95,3 %	86,7 %
		*	* #

Erläuterungen zur Tabelle siehe nachfolgende Seite

Die Werte sind als Median mit der 25./75. Perzentile dargestellt. Die kursiv gedruckten Werte stellen den jeweiligen MW dar. Die Prozentwerte der beiden Substanzgruppen beziehen sich jeweils auf die Kontrolltiere (Immobilitätszeit = 100 %).

Dosierung: 10 und 30 mg/kg KGW p.o. 90 min Prämedikationszeit

\*:  $p < 0,05$  vs. die Kontrollgruppe; #:  $p < 0,05$  30 mg/kg vs. 10 mg/kg  
(One Way ANOVA mit anschließendem Dunn's Test)

**Tab. 25:** Wirkung von elbion Substanz A auf die Immobilitätszeit im Schwimmtest Maus

	<b>Kontrolle (HEC)</b>	<b>elbion Substanz A</b>	
		10 mg/kg	30 mg/kg
Immobilitätszeit [sec]	n=12	n=12	n=12
	236,5 [234,6 / 237,8]	224,9 [197,7 / 230,0]	221,2 [201,9 / 227,4]
	234,5	215,4	215,0
	100 %	95,1 % *	93,5 % *

Die Werte sind als Median mit der 25./75. Perzentile dargestellt. Die kursiv gedruckten Werte stellen den jeweiligen MW dar. Die Prozentwerte der beiden Substanzgruppen beziehen sich jeweils auf die Kontrolltiere (Immobilitätszeit = 100 %). Die kursiv gedruckten Werte stellen jeweiligen MW dar.

Dosierung: 10 und 30 mg/kg KGW p.o. 120 min Prämedikationszeit

\*:  $p < 0,05$  vs. die Kontrollgruppe  
(One Way ANOVA mit anschließendem Dunn's Test)

**Tab. 26:** Wirkung von KW-6002 auf die Immobilitätszeit im Schwimmtest Maus

	<b>Kontrolle (HEC)</b>	<b>KW-6002</b>	
		3 mg/kg	10 mg/kg
Immobilitätszeit [sec]	n=12	n=12	n=12
	238,1 [236,1 / 239,2]	226,2 [214,4 / 235,9]	205,0 [187,3 / 221,4]
	237,0	225,1	203,3
	100 %	95,0 % *	86,1 % *

Die Werte sind als Median mit der 25./75. Perzentile dargestellt. Die kursiv gedruckten Werte stellen den jeweiligen MW dar. Die Prozentwerte der beiden Substanzgruppen beziehen sich jeweils auf die Kontrolltiere (Immobilitätszeit = 100 %). Die kursiv gedruckten Werte stellen jeweiligen MW dar.

Dosierung: 3 und 10 mg/kg KGW i.p. 60 min Prämedikationszeit

\*:  $p < 0,05$  vs. die Kontrollgruppe  
(One Way ANOVA mit anschließendem Dunn's Test)

## C) Tabelle über die in der Olfaktorischen Bulbektomie im Hauptversuchsteil verwendeten Tiere

**Tab. 27:** Olfaktorische Bulbektomie: In den drei Hauptversuchsgruppen verwendete Anzahl von Tieren

	<b>1. Hauptgruppe</b> (elbion Substanz A / Vehikel)		<b>2. Hauptgruppe</b> (KW-6002 / Vehikel)		<b>3. Hauptgruppe</b> (Theophyllin / Vehikel)	
	bulb	sham	bulb	sham	bulb	sham
operierte Tiere	33	12	32	12	34	12
Exitus intra oder post operationem	5	0	3	0	5	0
im Pre-Test aufgrund sehr niedriger Aktivität selektierte bulb- Tiere	2 <sup>a)</sup>	-	1 <sup>b)</sup>	-	1 <sup>c)</sup>	-
Tiere je Behandlungs- gruppe (Vehikel resp. Substanz)	13	6	14	6	14	6
Tiere mit unvollständiger Bulbektomie oder Schädigung des präfrontalen Cortex	2	0	1	0	0	0

In der Tabelle ist die Anzahl der in den drei Hauptversuchsgruppen eingesetzten Ratten dargestellt. Die Zahl der ursprünglich operierten Tiere reduzierte sich durch intra- oder postoperative Todesfälle. Diese traten in unseren Untersuchungen jedoch ausschließlich bei den bulbektomierten Tieren auf. Bulbektomierte Tiere, die im vor Behandlungsbeginn durchgeführten Pre-Test eine drastisch reduzierte lokomotorische Aktivität (< 25 % Quartil der scheinoperierten Tiere) aufwiesen, wurden vom weiteren Versuchsverlauf ausgeschlossen. Die restlichen Tiere wurden anhand ihrer lokomotorischen Aktivität so in die jeweiligen Behandlungsgruppen aufgeteilt (Substanz resp. Vehikel), dass in diesen Gruppen in etwa eine gleichmäßige lokomotorische Aktivität vorlag. Bei der Auswertung der Versuche im Open Field unter Substanzeinfluss kamen nur diejenigen operierten Tiere in die statistische Auswertung, die eine einwandfreie Bulbektomie aufwiesen.

- a) 1 Tier litt an starkem Durchfall, bei dem anderen Tiere wurde bei der Adspektion des Gehirns eine Schädigung des präfrontalen Cortex diagnostiziert;
- b) Bei der Adspektion des Gehirns konnte keine Schädigung des präfrontalen Cortex diagnostiziert werden, die olfaktorische Bulbektomie war vollständig durchgeführt worden;
- c) 1 Tier litt unter schlechtem Allgemeinbefinden; Bei der Sektion wurde ein Abszess im Schulterbereich der rechten Vordergliedmaße diagnostiziert. Die Bulbektomie war vollständig durchgeführt worden.

## D) Ergebnistabellen lokomotorische Aktivität olfaktorisch bulbektomierter Ratten im Open Field

Ergebnisse vor Substanzeinfluss (Pre-Tests)**Tab. 28:** Olfaktorische Bulbektomie: Einfluss auf die lokomotorische Aktivität operierter Ratten im Open Field vor Substanzbehandlung (Pre-Tests)

<b>Lokomotorische Aktivität im Open Field</b> <b>[sec]</b> <b>Versuchsdauer: 180 sec</b>		
	<b>sham</b>	<b>bulb</b>
<b>3. Etablierungs- gruppe</b> <b>(s. Abb. 9)</b>	n=11 78,9 ± 6,7 100 %	n=26 109,8 ± 3,9 139,2 % ***
<b>1. Hauptversuchs- gruppe</b> <b>(Hauptversuch mit Imipramin und elbion Substanz A)</b>	n=12 94,4 ± 4,2 100 %	n=22 119,0 ± 1,7 126,1 % ***
<b>2. Hauptversuchs- gruppe</b> <b>(Hauptversuch mit Amitriptylin und KW-6002)</b>	n=12 99,3 ± 4,9 100 %	n=26 116,4 ± 3,3 117,2 % **
<b>3. Hauptversuchs- gruppe</b> <b>(Hauptversuch mit Theophyllin)</b>	n=11 101,0 ± 6,0 100 %	n=25 113,0 ± 2,5 111,9 % *

Die einzelnen Hauptversuchsgruppen wurden drei Wochen nach der Operation für drei Minuten im modifizierten Open Field (1000 ± 50 Lux Ausleuchtung, Wände der Testapparatur mit Alufolie verkleidet) getestet. Die Werte der lokomotorischen Aktivität [sec] sind als MW ± SEM dargestellt. Die prozentualen Werte bei den bulbektomierten Tieren beziehen sich jeweils auf die entsprechenden Kontrolltiere (scheinoperiert, lokomotorische Aktivität = 100 %). Unterschiede zwischen den scheinoperierten und den bulbektomierten Ratten sind dem Grad der Signifikanz mit entsprechenden Symbolen versehen.

\*: p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001 scheinoperiert vs. bulbektomiert (student's t-Test)

Ergebnisse unter Substanzeinfluss (Hauptversuche)**Tab. 29:** Olfaktorische Bulbektomie: Einfluss auf die lokomotorische Aktivität operierter Ratten im Open Field durch subchronische Behandlung mit verschiedenen Substanzen (Hauptversuche)

<b>Lokomotorische Aktivität im Open Field</b> <b>[sec]</b> <b>Versuchsdauer: 180 sec</b>				
	sham		bulb	
	Vehikel	Substanz	Vehikel	Substanz
<b>Substanz:</b> <i>Imipramin</i> 10 mg/kg KGW i.p. sid  <b>Vehikel:</b> <i>NaCl</i> s. Abb. 24	n=5 28,0 ± 7,4 a) 100 %	n=6 32,1 ± 3,6 a) 114,6 %	n=11 92,5 ± 7,1 a) 330,4 % b) 100 % ###	n=12 58,5 ± 7,1 a) 208,9 % a) 63,2 % +++ o
<b>Substanz:</b> <i>Amitriptylin</i> 10 mg/kg KGW i.p. sid  <b>Vehikel:</b> <i>NaCl</i> s. Abb. 25	n=6 52,6 ± 5,1 a) 100 %	n=6 48,7 ± 9,4 a) 92,6 %	n=14 105,0 ± 4,2 a) 199,6 % b) 100 % ###	n=13 59,7 ± 6,8 a) 113,5 % b) 56,9 % +++
<b>Substanz:</b> <i>Theophyllin</i> 30 mg/kg KGW p.o. sid  <b>Vehikel:</b> <i>HEC</i> s. Abb. 26	n=6 64,8 ± 7,2 a) 100 %	n=6 96,6 ± 9,3 a) 149,1 % *	n=14 97,0 ± 5,6 a) 149,7 % b) 100 % ##	n=13 103,8 ± 5,5 a) 160,2 % b) 107,0 %
<b>Substanz:</b> <i>elbion</i> <i>Substanz A</i> 30 mg/kg KGW p.o. bid  <b>Vehikel:</b> <i>HEC</i> s. Abb. 27	n=6 72,2 ± 8,4 a) 100 %	n=6 74,4 ± 11,3 a) 103,0 %	n=12 88,8 ± 5,7 a) 123,0 % b) 100 %	n=12 122,4 ± 7,1 a) 169,5 % b) 137,8 % ++ ooo
<b>Substanz:</b> <i>KW-6002</i> 10 mg/kg KGW p.o. sid  <b>Vehikel:</b> <i>HEC</i> s. Abb. 28	n=6 55,1 ± 11,9 a) 100 %	n=5 85,6 ± 10,1 a) 155,4 % *	n=14 106,2 ± 6,6 a) 192,7 % b) 100 % ###	n=14 114,3 ± 5,8 a) 207,4 % b) 107,6 % o

Erläuterungen zur Tabelle siehe nachfolgende Seite



Die einzelnen Versuchsgruppen wurden jeweils über einen Zeitraum von 15 Tagen mit der jeweiligen Substanz behandelt. Am 15. Behandlungstag wurde das Verhalten der Tiere im modifizierten Open Field ( $1000 \pm 50$  Lux Ausleuchtung, Wände und Boden der Testapparatur mit Alufolie verkleidet) getestet. Die Werte der lokomotorischen Aktivität [sec] sind als MW  $\pm$  SEM dargestellt. Die unter a) aufgeführten prozentualen Werte der lokomotorischen Aktivität beziehen sich jeweils auf die mit Vehikel behandelten scheinoperierten Tiere (lokomotorische Aktivität = 100 %). Die unter b) bei den bulbektomierten Tieren beziehen sich jeweils auf die mit Vehikel behandelten bulbektomierten Tiere (lokomotorische Aktivität = 100 %). Unterschiede innerhalb der Behandlungsgruppen (Vehikel vs. Substanz) und innerhalb der Operationsgruppen (scheinoperiert vs. bulbektomiert) sind dem Grad der Signifikanz mit entsprechenden Symbolen versehen.

##:  $p < 0,01$  ###:  $p < 0,001$  bulb Vehikel vs. sham Vehikel  
++:  $p < 0,01$  +++:  $p < 0,001$  bulb Substanz vs. bulb Vehikel  
°:  $p < 0,05$  °°:  $p < 0,001$  bulb Substanz vs. sham Substanz  
\*:  $p < 0,05$  sham Substanz vs. sham Vehikel  
(Two Way ANOVA mit anschließendem Tukey Test)