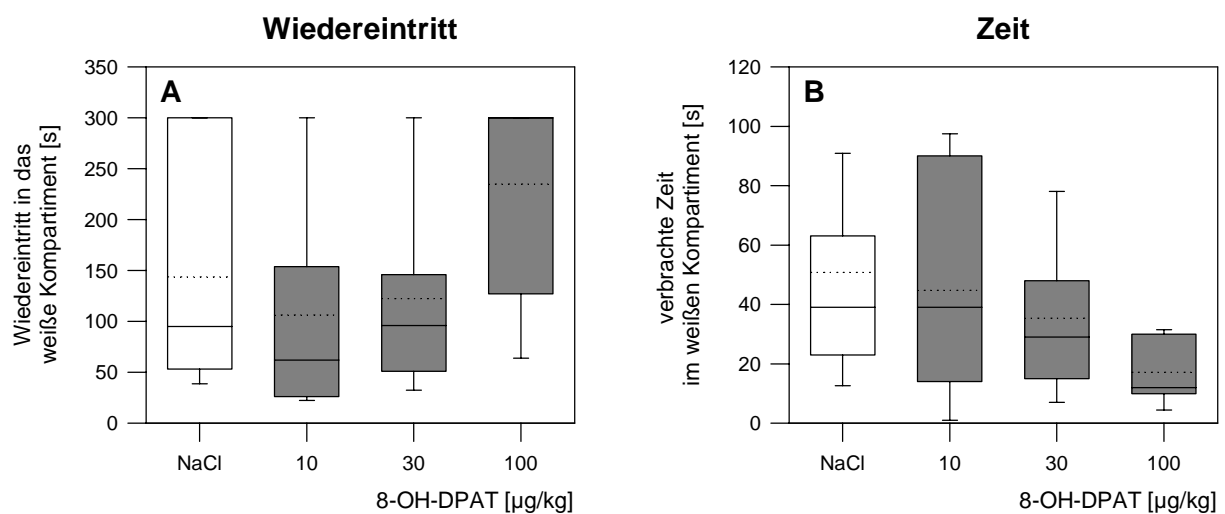


### Ergebnisse des Black and white box-Tests

Auch im Black and white box-Test hatte 8-OH-DPAT keine Wirkung auf das Angstverhalten (Abb. 26-28) und nur geringe Effekte auf die motorische Aktivität der drei untersuchten Gruppen (Tab. 13).

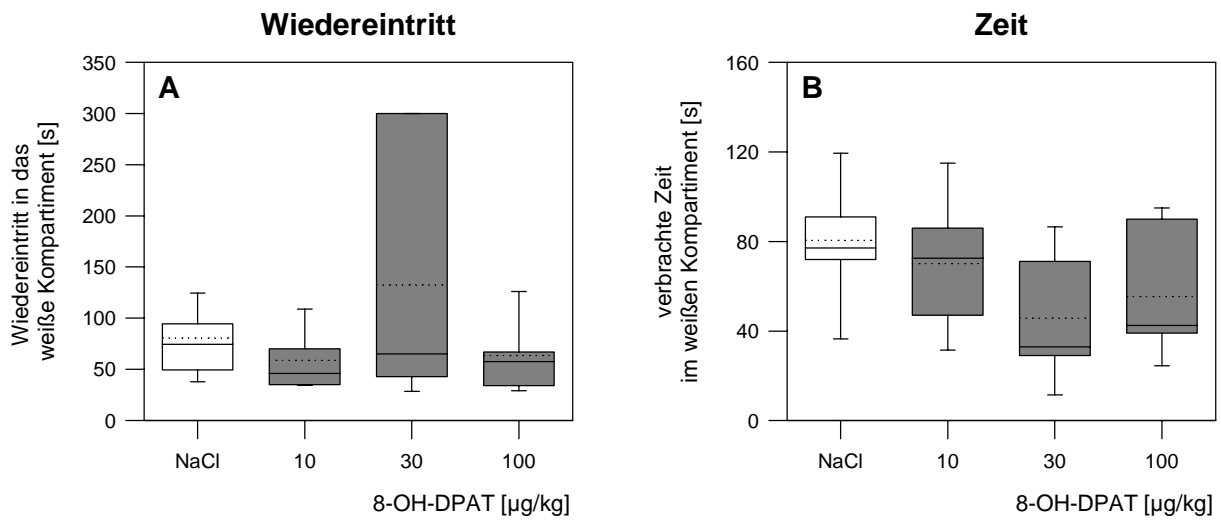
Zwar senkte 8-OH-DPAT (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) bei den Fischer/Winkelmann-Ratten (Tab. 13) die Anzahl der Wechsel zwischen den Kompartimenten signifikant von 5,00 [1,00/7,00] auf 1,00 [1,00/3,00], dieser Parameter alleine ist jedoch nicht ausreichend, um von einem anxiogenen Effekt zu sprechen. Das Verhalten der mit 8-OH-DPAT behandelten Wistar/Winkelmann-Ratten war vergleichbar mit der Kontrollgruppe. Bei den Wistar/BgVV-Ratten (Tab. 13) wurde nur die zurückgelegte Distanz signifikant von 7,50 [7,05/8,90] m (Kontrolltiere) auf 9,50 [8,30/10,90] m (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) und 9,45 [8,50/12,50] m (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) verringert.

**Abb. 26:** Wirkung von 8-OH-DPAT auf das Angstverhalten von *Fischer/Winkelmann*-Ratten im Black and white box-Test



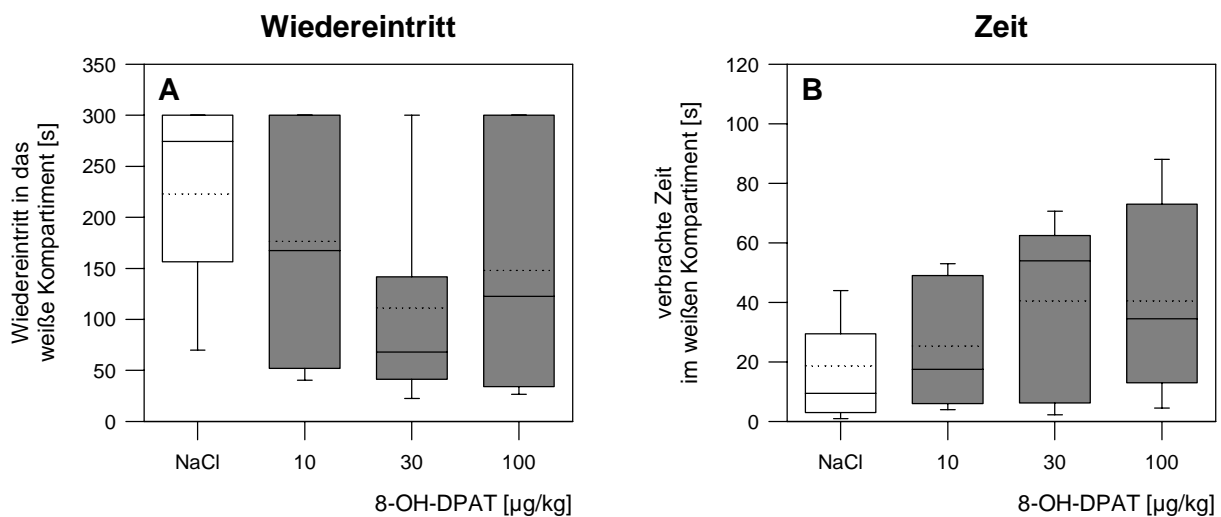
(A) Zeit bis zum Wiedereintritt in das weiße Kompartiment und (B) Zeit im weißen Kompartiment. Dargestellt sind Box plots mit dem Median und der 25./75. Perzentile. Der Mittelwert ist zusätzlich als gestrichelte Linie angegeben.

**Abb. 27:** Wirkung von 8-OH-DPAT auf das Angstverhalten von *Wistar/Winkelmann*-Ratten im Black and white box-Test



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

**Abb. 28:** Wirkung von 8-OH-DPAT auf das Angstverhalten von *Wistar/BgVV*-Ratten im Black and white box-Test



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

**Tab. 13:** Wirkung von 8-OH-DPAT auf die ethologischen Parameter und die motorische Aktivität im Black and white box-Test

	NaCl	10 µg/kg	30 µg/kg	100 µg/kg
<i>Fischer/Wi</i>	n = 18	n = 10	n = 10	n = 10
Wechsel	5,0 [1,0/7,0]	6,0 [3,0/9,0]	5,0 [3,0/7,0]	1,0 [1,0/3,0] *
SAP	1,0 [0,0/2,0]	1,0 [0,0/2,0]	1,0 [1,0/1,0]	1,5 [1,0/2,0]
Rearing	34,5 [27,0/43,0]	33,0 [29,0/42,0]	38,5 [33,0/44,0]	28,5 [24,0/33,0]
Distanz	8,2 [7,3/9,0]	8,2 [7,1/8,8]	9,8 [8,9/11,0]	6,9 [6,5/8,0]
<i>Wistar/Wi</i>	n = 20	n = 10	n = 10	n = 10
Wechsel	8,5 [7,0/9,0]	9,0 [3,0/11,0]	7,0 [1,0/9,0]	7,0 [5,0/8,0]
SAP	0,0 [0,0/1,0]	0,0 [0,0/0,0]	1,0 [0,0/1,0]	1,0 [0,0/1,0]
Rearing	31,0 [26,5/37,0]	38,5 [30,0/43,0]	31,5 [29,0/42,0]	26,5 [25,0/29,0]
Distanz	7,6 [6,6/9,6]	10,2 [8,1/11,9]	8,8 [7,8/10,5]	10,9 [10,3/11,5]
<i>Wistar/BgVV</i>	n = 20	n = 10	n = 9	n = 10
Wechsel	1,5 [1,0/3,0]	3,5 [1,0/5,0]	6,0 [4,0/7,3]	4,0 [1,0/8,0]
SAP	1,0 [1,0/2,5]	1,5 [1,0/2,0]	1,0 [0,0/2,0]	1,0 [0,0/2,0]
Rearing	29,0 [21,5/34,0]	36,0 [28,0/38,0]	31,0 [24,5/44,5]	36,0 [29,0/39,0]
Distanz	7,5 [7,1/8,9]	9,5 [8,3/10,9] *	11,2 [8,4/12,5]	9,5 [8,5/12,5] *

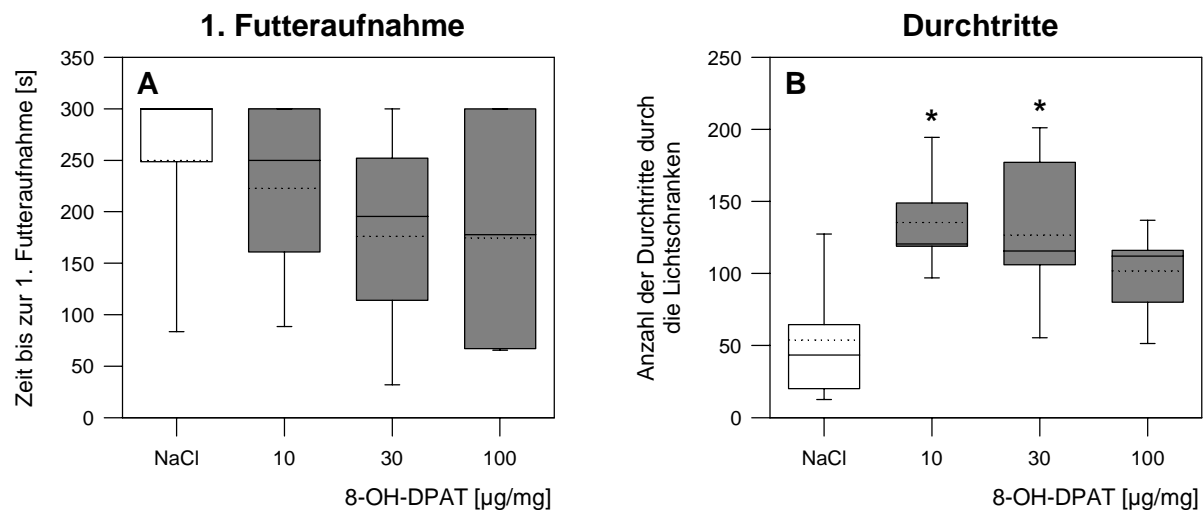
Wirkung von 8-OH-DPAT auf die ethologischen Parameter und die motorische Aktivität von Fischer/Winkelmann (/Wi)-, Wistar/Winkelmann (/Wi)- und Wistar/BgVV-Ratten. Dargestellt sind die Mediane mit der 25./75. Perzentile.

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

### Ergebnisse des modifizierten Open field-Tests

Wie schon in den beiden vorangegangenen Verhaltenstests festgestellt wurde, hatte 8-OH-DPAT auch im modifizierten Open field-Test keinen Einfluß auf das Angstverhalten (Abb. 29-31, Tab. 14). Die Zeit bis zur ersten Futterraufnahme wurde in der verwendeten Dosierung nicht verändert. Die Lokomotion wurde nur bei den Fischer/Winkelmann-Ratten beeinflusst. Hier erhöhte 8-OH-DPAT (10 und 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) signifikant die Anzahl der Durchtritte durch die Lichtschranken.

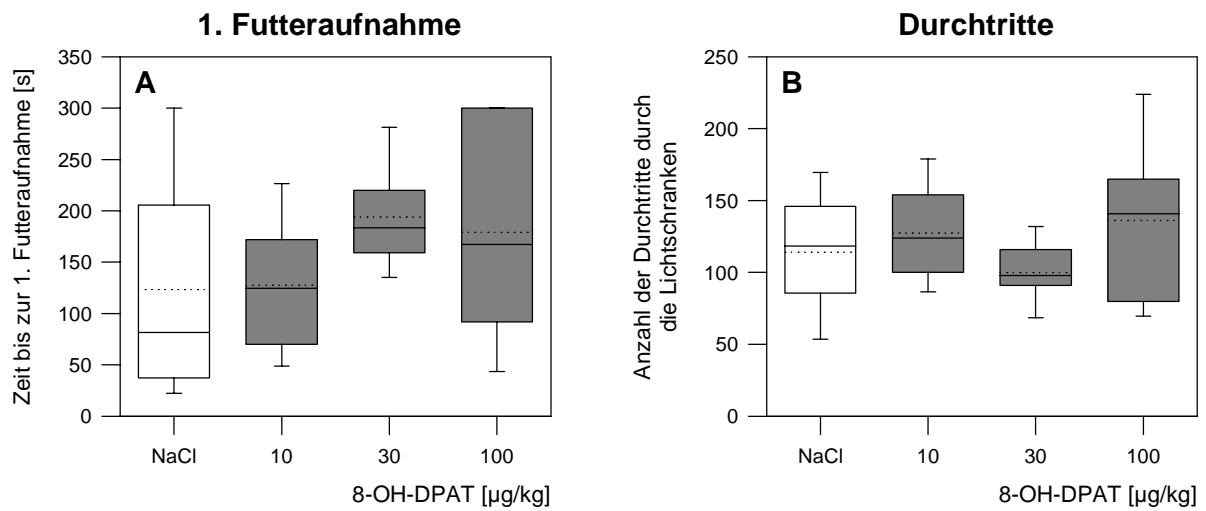
**Abb. 29:** Wirkung von 8-OH-DPAT auf das Verhalten von *Fischer/Winkelmann*-Ratten im modifizierten Open field-Test



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

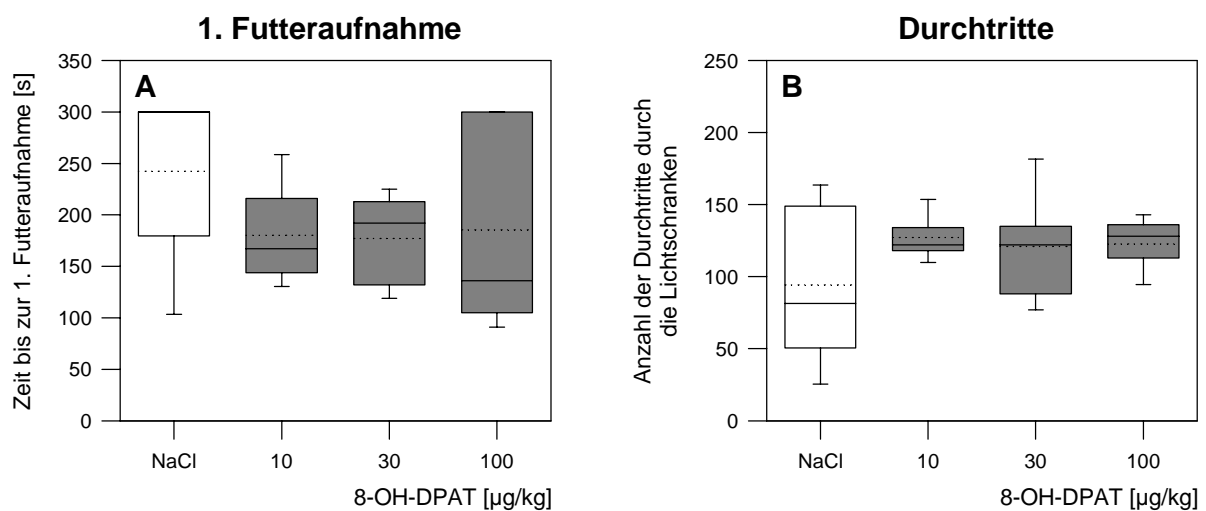
\*  $p < 0,05$  vs. Kontrollgruppe.

**Abb. 30:** Wirkung von 8-OH-DPAT auf das Verhalten von *Wistar/Winkelmann*-Ratten im modifizierten Open field-Test



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

**Abb. 31:** Wirkung von 8-OH-DPAT auf das Verhalten von *Wistar/BgVV*-Ratten im modifizierten Open field-Test



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

**Tab. 14:** Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Anzahl der Rearings im modifizierten Open field-Test

	NaCl	10 µg/kg	30 µg/kg	100 µg/kg
<i>Fischer/Wi</i>	n = 20 6,0 [4,0/7,5]	n = 10 10,0 [5,0/18,0]	n = 10 7,5 [5,0/10,0]	n = 10 5,0 [4,0/8,0]
<i>Wistar/Wi</i>	n = 20 18,5 [9,5/26,5]	n = 10 15,0 [10,0/21,0]	n = 10 12,5 [12,0/14,0]	n = 10 9,0 [5,0/18,0]
<i>Wistar/BgVV</i>	n = 20 12,0 [5,5/15,5]	n = 10 12,0 [11,0/15,0]	n = 10 12,0 [10,0/20,0]	n = 10 12,5 [9,0/14,0]

Wirkung von 8-OH-DPAT auf die Anzahl der Rearings von Fischer/Winkelmann (/Wi)-, Wistar/Winkelmann (/Wi)- und Wistar/BgVV-Ratten im modifizierten Open field-Test. Angegeben sind die Mediane mit der 25./75. Perzentile.

### 3.2.1.2.4. Wirkung von Ritanserin

Die Wirkung von Ritanserin wurde nur im Elevated plus maze getestet. Alle drei Versuchsgruppen bekamen Ritanserin in einer Dosierung von 0,3/1,0/3,0 mg/kg appliziert. In dieser Versuchsreihe wurde jeweils eine weitere Kontrollgruppe von 7-10 Tieren mitgeführt.

Ritanserin hatte bei den Versuchsgruppen weder auf das Angstverhalten noch auf die motorische Aktivität einen Einfluß. Alle sechs gemessenen Parameter waren im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht signifikant verändert (Tab. 15).

**Tab. 15:** Wirkung von Ritanserin auf das Angstverhalten im Elevated plus maze-Test

#### A. Fischer/Winkelmann-Ratten

	NaCl (n = 10)	0,3 mg/kg (n = 5)	1,0 mg/kg (n = 7)	3,0mg/kg (n = 6)
Zeit o.A. [s]	21,5 [18,0/25,0]	15,0 [5,3/17,3]	21,0 [10,8/29,8]	17,0 [10,0/22,0]
Eintritte [%]	34,1 [27,3/42,9]	22,2 [16,1/24,3]	25,0 [16,7/42,9]	33,3 [20,0/44,4]
Head dip	7,0 [5,0/9,0]	6,0 [2,5/7,3]	6,0 [5,3/8,5]	7,0 [6,0/7,0]
SAP	1,0 [1,0/2,0]	2,00 [0,8/2,8]	2,0 [1,3/2,0]	1,5 [1,0/3,0]
Rearing	16,0 [13,0/20,0]	12,0 [10,8/17,8]	18,0 [10,8/19,8]	16,0 [13,0/18,0]
Distanz [m]	9,1 [6,8/13,1]	7,4 [6,8/8,1]	6,8 [5,7/9,4]	5,9 [4,1/6,9]

#### B. Wistar/Winkelmann-Ratten

	NaCl (n = 7)	0,3 mg/kg (n = 9)	1,0 mg/kg (n = 6)	3,0mg/kg (n = 9)
Zeit o.A. [s]	44,0 [29,8/63,0]	33,0 [26,8/54,8]	49,5 [36,0/74,0]	51,0 [41,3/79,5]
Eintritte [%]	30,8 [24,1/37,5]	30,7 [26,3/38,5]	35,9 [26,7/46,2]	40,0 [32,7/50,6]
Head dips	16,0 [10,8/18,5]	11,0 [8,8/15,3]	14,5 [12,0/16,0]	11,0[9,5/14,0]
SAP	3,0 [2,0/3,8]	2,0 [2,0/3,3]	1,0 [0,0/2,0]	1,0 [0,8/3,0]
Rearing	21,0 [16,3/23,5]	18,0 [17,0/20,00]	18,0 [17,0/21,0]	17,0 [14,8/19,5]
Distanz [m]	11,6 [11,3/12,9]	10,5 [8,4/12,3]	12,2 [10,6/13,4]	9,4 [8,4/11,0]

**C. Wistar/BgVV-Ratten**

	NaCl (n = 8)	0,3 mg/kg (n = 6)	1,0 mg/kg (n = 7)	3,0mg/kg (n = 7)
Zeit o.A. [s]	13,0 [0,5/24,5]	12,5 [0,0/46,0]	19,0 [2,8/29,0]	20,0 [9,3/35,0]
Eintritte [%]	23,6 [6,7/27,9]	14,7 [0,0/30,0]	20,0 [4,2/37,2]	27,3 [17,5/45,8]
Head dip	3,5[1,0/5,0]	4,5 [2,0/11,0]	5,0 [2,5/5,8]	5,0 [2,3/8,3]
SAP	1,0 [0,5/3,5]	2,5 [2,0/3,0]	2,0 [2,0/4,3]	1,0 [1,0/2,3]
Rearing	13, 0 [9,0/18,5]	14,5 [12,0/24,0]	17,0 [13,0/21,8]	16,0 [10,8/17,5]
Distanz [m]	8,8 [3,4/11,2]	7,5 [4,2/10,4]	7,5 [5,9/9,5]	8,6 [5,3/9,5]

Wirkung von Ritanserin auf das Angstverhalten und die motorische Aktivität von Fischer/Winkelmann- (A), Wistar/Winkelmann- (B) und Wistar/BgVV-Ratten (C). Angegeben sind die Mediane mit der 25./75. Perzentile.



### 3.2.2. Ergebnisse der analytischen Untersuchungen

#### 3.2.2.1. Bestimmung der Konzentrationen von Diazepam und drei seiner Metaboliten im Blutplasma

Die Blutplasmakonzentrationen von Diazepam, N-Desmethyldiazepam, Temazepam und Oxazepam waren bei den Fischer/Winkelmann-Ratten verglichen mit beiden Wistar-Zuchtlinien deutlich erhöht. Die zwei Wistar-Zuchtlinien unterschieden sich jedoch nicht voneinander (Abb. 32).

Berechnet man das Verhältnis von N-Desmethyldiazepam bzw. Temazepam zu Diazepam, so ist der Anteil von N-Desmethyldiazepam bei den drei Versuchsgruppen gleich hoch. Der Anteil von Temazepam dagegen ist bei den Fischer/Winkelmann-Ratten verglichen mit den Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten um fast das Doppelte erhöht (Tab. 16).

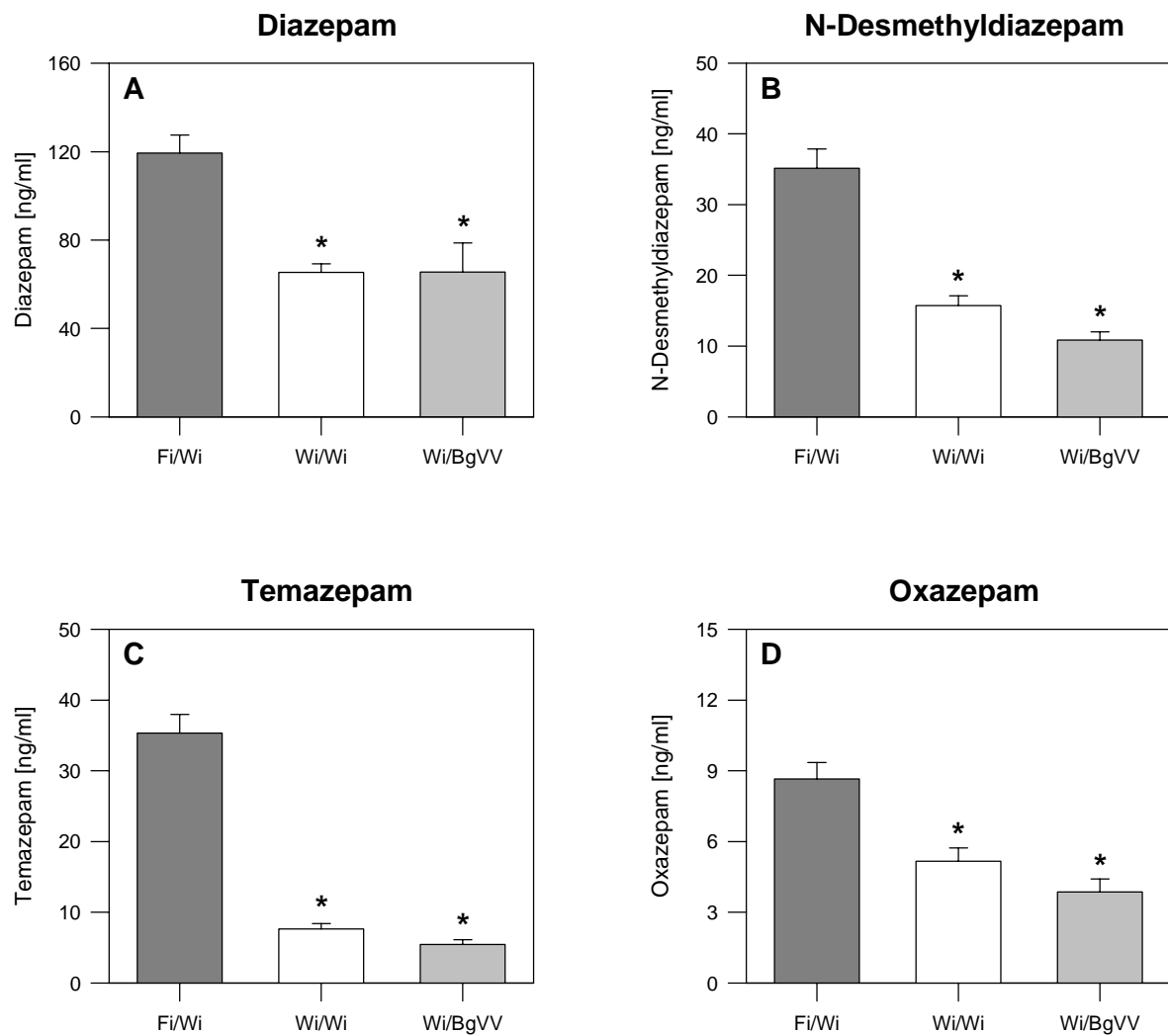
**Tab. 16:** Prozentualer Anteil von N-Desmethyldiazepam und Temazepam

	Fischer/Winkelmann (n = 9)	Wistar/Winkelmann (n = 8)	Wistar/BgVV (n = 9)
N-Desmethyldiazepam [%]	29,95 ± 2,59	24,08 ± 1,66	22,91 ± 5,56
Temazepam [%]	30,41 ± 2,82	11,68 ± 0,97 *	12,15 ± 2,85 *

Prozentualer Anteil von N-Desmethyldiazepam und Temazepam im Verhältnis zu Diazepam bei Fischer/Winkelmann-, Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM.

\* p < 0,05 vs. Fischer/Winkelmann.

**Abb. 32:** Plasmakonzentrationen von Diazepam und drei seiner Metaboliten



Konzentrationen [ng/ml Blutplasma] von (A) Diazepam, (B) N-Desmethyldiazepam, (C) Temazepam und (D) Oxazepam von Fischer/Winkelmann- (n = 9), Wistar/Winkelmann- (n = 8) und Wistar/BgVV-Ratten (n = 9). Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  SEM.

\* p < 0,05 vs. Fischer/Winkelmann.

### 3.2.2.2. Bestimmung der Serotoningehalte in drei Gehirngebieten

Es wurden die Serotoningehalte in den drei Gehirngebieten, präfrontaler Kortex, Hippokampus und mediane/dorsale Raphe bestimmt. Ein Teil der drei Versuchsgruppen war unbehandelt, der andere Teil war mit 2,0 mg/kg Diazepam vorbehandelt.

#### *Serotoningehalte im ZNS der unbehandelten Tiere*

Es wurden deutliche Unterschiede in den Serotoningehalten zwischen den Rattenstämmen bzw. -zuchtlinien sichtbar. So ist der Gehalt an Serotonin im präfrontalen Kortex und im Hippokampus bei den Fischer/Winkelmann-Tieren im Vergleich zu den beiden Wistar-Zuchtlinien fast doppelt so hoch. Zudem ist der Gehalt von Serotonin bei den Wistar/Winkelmann-Ratten im Hippokampus sowie in der medianen/dorsalen Raphe deutlich niedriger als bei den Wistar/BgVV-Ratten (Tab. 17).

**Tab. 14:** Serotoningehalte der unbehandelten Tiere

<i>Serotoningehalt [nmol/mg]</i>	Fischer/Winkelmann	Wistar/Winkelmann	Wistar/BgVV
präfrontaler Kortex	(n = 10) 0,0419 ± 0,0021	(n = 9) 0,0214 ± 0,0013 *	(n = 10) 0,0266 ± 0,0014 *
Hippokampus	(n = 8) 0,0514 ± 0,0025	(n = 9) 0,0248 ± 0,0013 * +	(n = 10) 0,0357 ± 0,0023 *
mediane/dorsale Raphe	(n = 10) 0,1150 ± 0,0079	(n = 10) 0,0883 ± 0,0073 +	(n = 10) 0,1230 ± 0,0103

Serotoningehalte [nmol/mg Protein] im präfrontalen Kortex, Hippokampus und medianen/dorsalen Raphe von unbehandelten Fischer/Winkelmann-, Wistar/Winkelmann-, Wistar/BgVV-Ratten. n = die Gesamtzahl der gewonnenen Proben. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM.

\* p < 0,05 vs. Fischer/Winkelmann

+ p < 0,05 vs. Wistar/BgVV.

### *Serotoningehalte im ZNS nach Gabe von Diazepam*

Bei den Diazepam vorbehandelten Tieren sind die Unterschiede der Serotoningehalte zwischen den einzelnen Linien vergleichbar mit denen der unbehandelten Tieren. Der Gehalt von Serotonin ist bei den Fischer-Ratten im präfrontalen Kortex deutlich höher als bei den Wistar/BgVV-Ratten, wobei der Gehalt bei den Wistar/BgVV-Ratten wiederum niedriger ist als bei den Wistar/Winkelmann-Ratten. Im Hippokampus beträgt der Serotoningehalt bei den Fischer/Winkelmann-Tieren verglichen mit den beiden Wistar-Zuchtlinien fast das Doppelte. Dagegen haben die Wistar/BgVV-Ratten in der medianen/dorsalen Raphe einen höheren Gehalt an Serotonin als die beiden Rattenstämme von Winkelmann (Tab. 18).

**Tab. 18:** Serotoningehalte nach Gabe von Diazepam

<i>Serotoningehalt</i> [nmol/mg]	Fischer/Winkelmann	Wistar/Winkelmann	Wistar/BgVV
präfrontaler Kortex	(n = 10) 0,0228 ± 0,0023	(n = 8) 0,0177 ± 0,0013 +	(n = 10) 0,0108 ± 0,0010 *
Hippokampus	(n = 10) 0,0313 ± 0,0019	(n = 9) 0,0181 ± 0,0012 *	(n = 10) 0,0213 ± 0,0011 *
mediane/dorsale Raphe	(n = 10) 0,0911 ± 0,0082 +	(n = 8) 0,0937 ± 0,0075 +	(n = 10) 0,1230 ± 0,0078

Serotoningehalt [nmol/mg Protein] nach Diazepamgabe (2,0 mg/kg) im präfrontalen Kortex, Hippokampus und in der medianen/dorsalen Raphe von Fischer/Winkelmann-, Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten. n = die Gesamtzahl der gewonnenen Proben. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM.

\* p < 0,05 vs. Fischer/Winkelmann

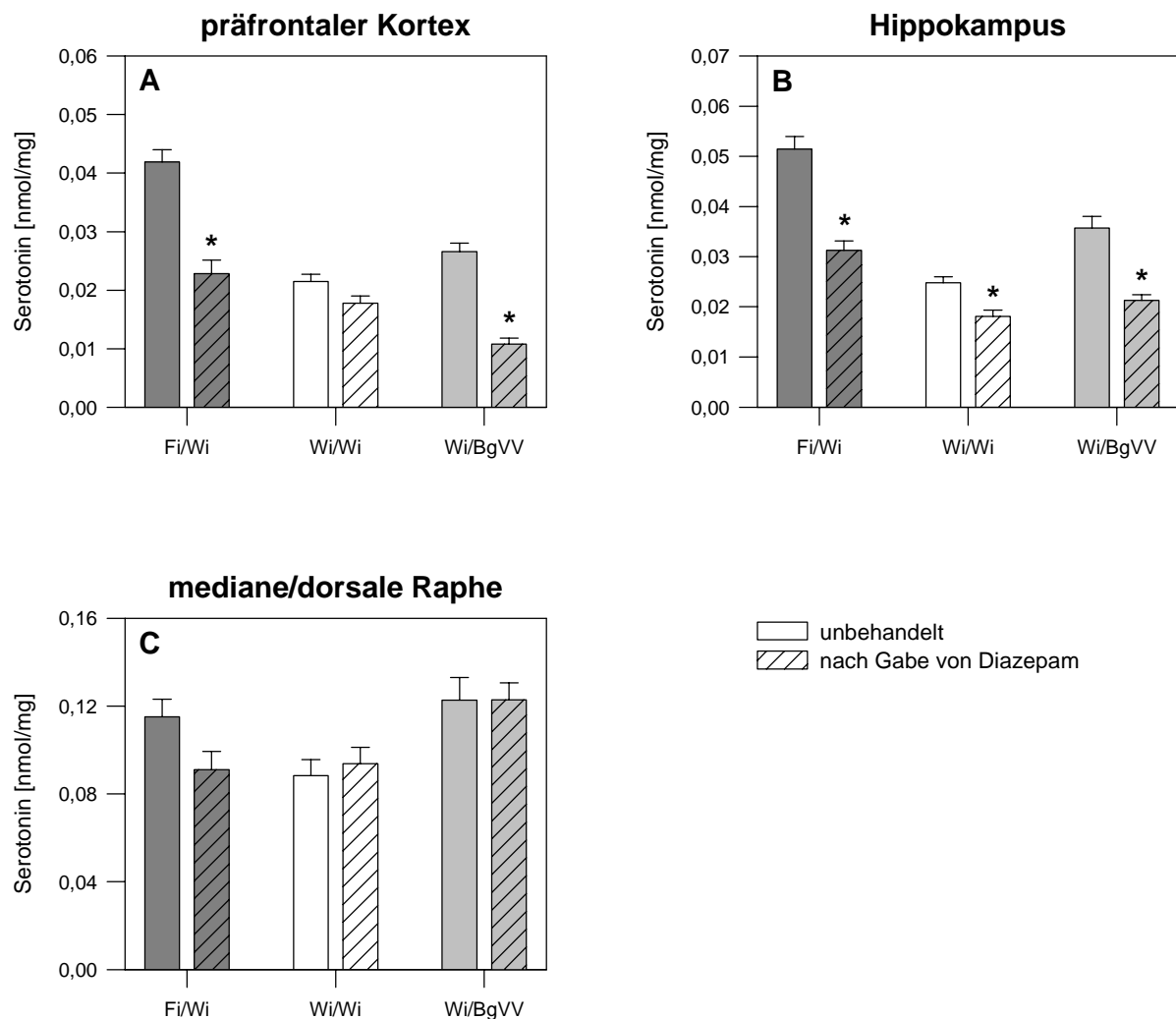
+ p < 0,05 vs. Wistar/BgVV.

### *Vergleich der Serotoningehalte ohne Vorbehandlung und nach Gabe von Diazepam*

Bei einem Vergleich der Serotoningehalte der unbehandelten Versuchsgruppe mit der Diazepam vorbehandelten Gruppe erhält man folgendes Ergebnis (Abb. 33): Bei den Fischer/Winkelmann- und den Wistar/BgVV-Ratten wurde der Serotoningehalt nach der Gabe von Diazepam sowohl im präfrontalen Kortex (um 45 bzw. 58 %) als auch im Hippokampus (um jeweils 39 %) gesenkt. Bei den Wistar/Winkelmann-Ratten wurde dagegen

die Serotoninkonzentration im präfrontalen Kortex kaum und im Hippokampus nur um 25 % gesenkt. In der medianen/dorsalen Raphe beeinflusste die Gabe von Diazepam bei keiner der drei Versuchsgruppen den Gehalt an Serotonin signifikant (Abb. 33).

**Abb. 33:** Serotoningehalte unbehandelter bzw. vorbehandelter Tiere



Serotoningehalte [nmol/mg Protein] unbehandelter (offene Säulen) und mit 2,0 mg/kg Diazepam vorbehandelter (gestreifte Säulen) Ratten im präfrontalen Kortex (A), Hippokampus (B) und in der medianen/dorsalen Raphe (C) von Fischer/Winkelmann-, Wistar/Winkelmann-, Wistar/BgVV-Ratten. Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  SEM.

\*  $p < 0,05$  unbehandelte vs. vorbehandelte Tiere.