

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Messung der motorischen Aktivität wird bei der Durchführung toxikologischer und pharmakologischer Studien und im Rahmen von Verhaltensuntersuchungen eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Einflüsse von Seiten der Meßapparaturen und Versuchstiere, wie z.B. Alter, Geschlecht, Tierstamm und circadiane Rhythmen diskutiert. Der *Digiscan Animal Activity Monitor*, ein mit Infrarotlichtschranken arbeitendes Meßgerät für kleine Labornager, wird vorgestellt. Versuche mit Amphetamin und Chlorpromazin zeigten, daß diese Meßapparatur den meisten Anforderungen gerecht wird, die an ein solches Gerät gestellt werden

NMRI-Mäuse wurden vom 10. bis 16. Lebenstag mit den natriumkanalwirksamen Substanzen Pyrethrumextrakt und Veratridin behandelt. Im Alter von 17 Tagen und vier Monaten wurde die motorische Aktivität gemessen, um möglicherweise durch die Behandlung hervorgerufene neurotoxische Schäden anhand von Veränderungen motorischer Verhaltensmuster festzustellen. Zusätzlich wurden im Alter von vier Monaten Rezeptorbindungsstudien an Hirngewebehomogenaten der behandelten Mäuse durchgeführt, um eventuelle Veränderungen der Dichte muskarinergerezeptoren im Cortex zu bestimmen.

Sowohl beim Versuch mit Pyrethrumextrakt als auch nach Veratridingabe zeigten alle juvenilen Mäuse der höchsten Dosisgruppe an den ersten drei Behandlungstagen deutliche Vergiftungssymptome. Im Alter von 17 Tagen wurden einzelne signifikante Veränderungen der motorischen Aktivität festgestellt. Diese Ergebnisse waren allerdings nicht einheitlich und nicht eindeutig auf einen Substanzeffekt zurückzuführen. Bei den mit Pyrethrumextrakt behandelten Mäusen wurden nach vier Monaten keine Veränderungen der motorischen Aktivität festgestellt. Die Dichte der muskarinergen Rezeptoren war nicht verändert. Dagegen wurde bei den mit Veratridin behandelten weiblichen Mäusen nach vier Monaten eine signifikante Erhöhung der motorischen Aktivität registriert. Diese Ergebnisse bezogen sich überwiegend auf die vertikale Aktivität und sind wahrscheinlich auf einen Substanzeffekt zurückzuführen. Die Dichte der muskarinergen Rezeptoren blieb ebenfalls unbeeinflusst.

7 SUMMARY

Kathrin Stephan: Methods, validity and limitations of motor activity measurements in NMRI mice after postnatal treatment with substances influencing sodium ion channels.

Motor activity measurements of laboratory animals are used in toxicological, pharmacological and behavioral studies. The present report discusses various factors influencing motor activity, including measurement techniques, and internal factors such as age, sex, strain and diurnal rhythms. The *Digiscan Animal Activity Monitor*, a photocell device for measuring motor activity of small laboratory animals, is described. Experiments with amphetamine and chlorpromazine confirmed that the instrument meets most of the requirements for this type of measuring instrument.

NMRI mice were treated with pyrethrum extract and veratridine from 10 to 16 days of age. Motor activity was measured at 17 days and at 4 months of age to assess possible treatment-induced neurotoxic alterations. Furthermore, at 4 months of age receptor binding studies of the muscarinic acetylcholine receptor (mAChR) were employed to investigate possible changes in postnatal brain development induced by these compounds on the receptor level.

Juvenile mice receiving the highest dose of both test compounds, pyrethrum extract or veratridine, developed distinct symptoms of intoxication. Only a few statistically significant changes of motor activity were seen at 17 days of age. However, these results were inconsistent and could not clearly be attributed to the treatment with the extract. There were no significant changes in motor activity or mAChR density in the cerebral cortex in adult mice receiving pyrethrum extract. In contrast, only adult female mice treated postnatally with veratridine showed a significant increase of motor activity. The main changes were seen in vertical activity and can probably be attributed to an effect of treatment.

Similar to the experiments with pyrethrum extract, veratridine had no apparent effect on mAChR density in the cortex preparation of male and female mice.