

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz –

Pharmakologische Untersuchungen pflanzlicher Extrakte von *Lavandula officinalis*

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Rössler, Anja  
aus Erlangen  
2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Winterhoff

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. W. Wittkowski

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz –  
Referent: Prof. Dr. H. Winterhoff  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. W. Wittkowski

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Pharmakologische Untersuchungen pflanzlicher Extrakte von *Lavandula officinalis*  
Rössler, Anja

Für Zubereitungen aus *Lavandula officinalis* sind u.a. sedierende, narkoseverlängernde, motilitätsreduzierende anxiolytische, antikonvulsive, spasmolytische, hyperalgesierende und temperatursenkende Effekte beschrieben worden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Wirkung vierer mit unterschiedlichen Auszugsmitteln hergestellter Gesamtextrakte von *Lavandula officinalis* in folgenden *in-vivo*-Versuchsmodellen an NMRI-Mäusen geprüft: Beeinflussung der Körpertemperatur, Beeinflussung der Ketaminnarkosedauer, Open-Field nach WEISCHER, Lichtschrankenkäfige, Tail-Suspension-Test und Elevated-Plus-Maze-Test.

Die Extrakte unterschieden sich abhängig vom Alkoholgehalt des Auszugsmittels vor allem durch ihren Gehalt an etherischem Öl, welches gemäß publizierter Untersuchungen hauptsächlich für die Wirksamkeit von Zubereitungen aus *L. officinalis* verantwortlich zu machen ist.

Durch einen mit 96%igem Ethanol als Auszugsmittel hergestellten Extrakt konnten eine Senkung der Körpertemperatur, sowie eine Reduktion von Motilität, Neugier und Rearing im Open-Field nach Weischer beobachtet werden. Ein narkoseverlängernder Effekt war nicht nachweisbar. Ein mit 70 % Ethanol als Auszugsmittel hergestellter Extrakt reduzierte das Rearing im Open-Field, zudem ließ sich ein fraglich anxiolytischer Effekt im Elevated-Plus-Maze-Test beobachten. Ein mit Wasser als Auszugsmittel hergestellter Extrakt führte zu einer Verlängerung der Ketaminschlafzeit, er zeigte dagegen keine Effekte auf die Körpertemperatur oder die Motilität im Open-Field.

Die eingesetzten Dosierungen an Gesamtextrakten lagen zum Teil deutlich unter denen, die in der Literatur für das etherische Öl allein beschrieben sind. Dies deutet darauf hin, dass neben dem etherischen Öl noch andere Wirkstoffe zu den beobachteten Effekten beitragen. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen wünschenswert.

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 2005

## INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG .....	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Botanische Charakterisierung von <i>Lavandula officinalis</i> .....	1
1.3	Inhaltsstoffe.....	3
1.4	Volksmedizinische Bedeutung.....	4
1.5	Aromatherapie.....	5
1.6	Heutige Anwendung von <i>Lavandula officinalis</i> in der Medizin.....	5
1.7	Bisherige Untersuchungen .....	7
1.7.1	<i>In-vitro</i> -Testungen.....	8
1.7.2	Testungen in Tiermodellen .....	8
1.7.3	Humanpharmakologische Untersuchungen .....	11
1.7.4	Testung auf Toxizität .....	14
1.7.5	Zusammenfassung der bisherigen Untersuchungen.....	15
1.8	Zielsetzung der Arbeit.....	15
2	VERSUCHSTIERE, MATERIAL UND METHODEN.....	17
2.1	Versuchstiere.....	17
2.2	Material .....	17
2.2.1	Pflanzen.....	17
2.2.2	Reagenzien .....	18
2.2.3	Geräte .....	19
2.3	Methoden.....	20
2.3.1	Allgemeines zur Durchführung der Experimente .....	20
2.3.2	Zubereitung der Prüfsubstanzen.....	21
2.3.2.1	Pflanzliche Extrakte .....	21
2.3.2.2	Referenzsubstanzen.....	22
2.3.2.3	Ketamin .....	22
2.3.3	Applikationstechniken.....	22
2.3.3.1	Orale Applikation.....	22
2.3.3.2	Inhalative Applikation.....	23
2.3.3.3	Intraperitoneale Applikation .....	24

2.3.4	Bedeutung und Wirkprofil der Referenzsubstanzen .....	25
2.3.4.1	Diazepam.....	25
2.3.4.2	Imipramin.....	26
2.4	Tierexperimentelle Testmodelle.....	27
2.4.1	Bestimmung der Körpertemperatur.....	27
2.4.2	Narkoseversuche .....	28
2.4.2.1	Wirkprofil von Ketamin.....	28
2.4.2.2	Ketaminnarkose.....	28
2.4.3	Open-Field.....	29
2.4.3.1	Allgemeines.....	29
2.4.3.2	Modifiziertes Open-Field nach WEISCHER.....	30
2.4.4	Lichtschrankenkäfige .....	31
2.4.5	Tail-Suspension-Test.....	32
2.4.6	Elevated Plus-Maze.....	34
2.4.7	Chronologie der durchgeführten Versuche .....	36
2.5	Statistische Auswertung .....	36
2.5.1	Beschreibende Statistik .....	36
2.5.2	Statistische Tests .....	37
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>39</b>
3.1	Bestimmung der Körpertemperatur.....	39
3.2	Narkoseversuche .....	43
3.3	Modifiziertes Open-Field .....	48
3.4	Motilitätskäfige .....	63
3.5	Tail-Suspension-Test.....	68
3.6	Elevated-Plus-Maze .....	70
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>75</b>
4.1	Vergleichbarkeit der eigenen mit in der Literatur beschriebenen Versuchen.....	75
4.2	Eigene Versuche.....	77
4.2.1	Analyse der Extrakte .....	77
4.2.2	Bestimmung der Körpertemperatur.....	77
4.2.3	Narkoseversuche .....	80
4.2.4	Modifiziertes Open-Field.....	82

4.2.4.1	Prüfung der Lavendelextrakte .....	82
4.2.4.2	Prüfung von Diazepam als Referenzsubstanz .....	84
4.2.5	Motilitätskäfige .....	85
4.2.6	Tail-Suspension-Test.....	87
4.2.7	Elevated Plus-Maze.....	89
4.3	Zusammenfassung.....	92
4.3.1	Beurteilung der getesteten Extrakte .....	92
4.3.2	Abschließende Bewertung .....	93
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	95
6	ANHANG .....	102

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Einführung

Pflanzliche Arzneimittel erfreuen sich weltweit immer größerer Beliebtheit. Mehr als 70 Prozent der Deutschen haben nach einer Umfrage des Allensbach-Instituts bereits Naturheilmittel eingenommen<sup>1</sup>. Für zahlreiche Arzneipflanzen ist sowohl die pharmakologische Wirkung in experimentellen Untersuchungen als auch die Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen worden (z.B. antidepressive Wirkung von *Hypericum perforatum* oder anxiolytische Wirkung von *Kava-Kava*).

Andere Heilpflanzen fanden und finden zwar eine breite Anwendung in der Volks- und Laienmedizin, über ihre Wirkung oder Wirksamkeit bzw. den Wirkmechanismus liegen jedoch kaum Untersuchungen vor; zu dieser Gruppe gehört auch *Lavandula officinalis*. Die vorliegende Arbeit versucht, einen Beitrag zum Nachweis pharmakologischer Effekte dieser Pflanze zu leisten.

## 1.2 Botanische Charakterisierung von *Lavandula officinalis*

Das Synonym für *Lavandula officinalis* lautet *Lavandula angustifolia* MILLER. Der Name *Lavandula angustifolia* leitet sich vom lateinischen „lavare“-waschen ab, da die Pflanze früher dem Waschwasser zugesetzt wurde, „angustifolius“ bedeutet schmalblättrig und bezieht sich auf die Morphologie der Pflanze.<sup>2</sup>

Der Lavendel gehört zur Familie der Lippenblütengewächse (*Lamiaceae*).<sup>3</sup> Es handelt sich um einen 20-50 Zentimeter hohen Halbstrauch, mit aufsteigend oder aufrecht und stark verästelten Zweigen, die aber auch steif-aufrecht, unverzweigt oder mit Kurztrieben sein können.

---

<sup>1</sup> vgl. die tageszeitung vom 19.08.1995, S.26.

<sup>2</sup> DIENER, S.230.

<sup>3</sup> BRAUN et al., S.147.



Die Blätter sind gegenständig angeordnet und zwischen vier und fünf Zentimeter lang. Ihre Form ist lanzettlich, länglich oder linealisch, sie sind etwa achtmal so lang wie breit. Die Blätter verschmälern sich zu beiden Enden hin und sind am Rand mehr oder weniger eingerollt. Sie sind blaugrün und beidseits behaart.

Die blaulila Lavendelblüten sind fünfzählig und stehen in sechs- bis zehnbliätigen Scheinquirlen, die sich zu einem etwa acht Zentimeter langen ährigen Blütenstand vereinigen. Die eiförmigen Hochblätter sind begrannt. Es finden sich sehr kurze Blütenstiele mit oder ohne kleine linealische Tragblätter. Der bis zu 7 Millimeter lange Kelch ist grauviolett, flaumig, mit sehr kurzen, etwas ungleichen Zähnen. Die Blütenkrone ist zweilippig, wobei die Oberlippe aus zwei, die Unterlippe aus drei rundlichen, gleichgroßen Zipfeln gebildet wird. Es finden sich vier in der Kronröhre eingeschlossene Staubblätter, von denen die zwei vorderen länger als die hinteren sind. Der Fruchtknoten ist oberständig und vierteilig.<sup>4</sup>

In der Droge überwiegen die Kelche, da die Kronblätter beim Trocknen leicht abfallen.<sup>5</sup>

Der Lavendel ist im westlichen Mittelmeergebiet heimisch. Er wird sowohl in Südfrankreich und Spanien als auch in Bulgarien, Russland und Ungarn für kommerzielle Zwecke kultiviert. Als Nutz- und Zierpflanze gedeiht er jedoch auch in unseren Breiten.<sup>6</sup> Er bevorzugt sonnige Standorte und kalkreiche Böden. Die Blütezeit liegt zwischen Juni und August.<sup>7</sup>

Für die Herstellung von Medikamenten und Kosmetika werden ausschließlich die Blüten, *Flores lavandulae officinalis*, verwendet. Sie werden zusammen mit den Kelchen vor dem vollständigen Erblühen gesammelt und getrocknet.<sup>8</sup> Das Öl wird durch Wasserdampfdestillation der frischen Blüten gewonnen, wobei es von Vorteil ist, möglichst kurze Destillationszeiten einzuhalten, da so die Spaltung der die Qualität bestimmenden Ester (v.a. Linalylacetat, s.u.) weitgehend vermieden werden kann.<sup>9</sup>

---

<sup>4</sup> STEINBACH, S. 258.

<sup>5</sup> WICHTL, S.335.

<sup>6</sup> ENNET, S.226.

<sup>7</sup> STEINBACH, S. 258.

<sup>8</sup> ENNET, S.226.

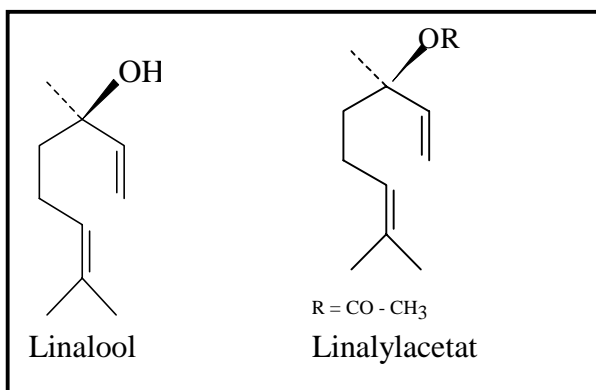
<sup>9</sup> SCHNEIDER, S.196.

Neben den Erzeugnissen aus *L. officinalis* existieren noch das aus *L. latifolia* gewonnene Spiköl und das aus dem Hybrid (*L. latifolia*×*L. officinalis*) *L. hybrida* REVERCHON gewonnene Lavandinöl, die sich in ihrer chemischen Zusammensetzung vom offiziellen Lavendelöl unterscheiden. Beide Produkte finden vorwiegend Anwendung in der kosmetischen Industrie (Parfümherstellung etc.).<sup>10</sup>

### 1.3 Inhaltsstoffe

Lavendelblüten enthalten 1-3 % etherisches Öl, welches vorwiegend aus Monoterpenen besteht.<sup>11</sup> Hauptbestandteile des Öls sind das R-(+)-Enantiomer des Linalylacetats (circa 35-60 %) und das Linalool (20-35 %) (s. Abbildung 1.3.1). Darüber hinaus finden sich circa 3 %  $\beta$ -Ocimen, jeweils etwa 1 % 1,8-Cineol und Campher und das Sesquiterpen Caryophyllenepoxid. Bei den weiteren etwa 50 Bestandteilen, die nur in Spuren vorhanden sind, handelt es sich fast ausschließlich um Mono- und Sesquiterpene.<sup>12</sup>

Die Bestandteile Linalylacetat und Linalool werden sowohl für die Identitäts- als auch für die Reinheitsprüfung von echtem Lavendelöl verwendet.<sup>13</sup> Lavandinöl enthält im Gegensatz zu echtem Lavendelöl nämlich mehr Linalool (circa 35 %), 1,8-Cineol (circa 6 %) und Campher (circa 7 %), aber weniger Linalylacetat (circa 25 %). Spiköl enthält



weniger als 1 % Linalylacetat und etwa 10-15 % Linalool, dafür aber weit mehr 1,8-Cineol (circa 25 %) und Campher (circa 15 %).<sup>14</sup>

Lavendelblüten enthalten außerdem etwa 5-10 % Gerbstoffe, wobei es sich wahrscheinlich um Rosmarinsäurederivate handelt, darüber hinaus

Abb.1.3.1: Linalool und Linalylacetat

<sup>10</sup> DIENER, S.231f.

<sup>11</sup> WICHTL, S.336.

<sup>12</sup> DAB10-Kommentar Lavendelöl, S.1.

<sup>13</sup> DAB10-Kommentar Lavendelöl, S.2.

auch Cumarine, Flavonoide, Phytosterole und Triterpene.<sup>15</sup>

## 1.4 Volksmedizinische Bedeutung

Volkstümliche Namen für Lavendel sind: Narden, Lafengel, Spiege, Spikanard, Spikatblüten und Zöpflblüten.<sup>16</sup>

Ob in der Antike der heutige echte Lavendel bereits bekannt war, ist an Hand historischer Literatur nicht sicher festzustellen<sup>17</sup>, womöglich ist eine andere Art, der sogenannte Schopflavendel, verwendet worden.<sup>18</sup> Paracelsus erwähnte den Lavendel als Nervennittel.<sup>19</sup>

Im Mittelalter wurde der Lavendel wegen seines aromatischen Duftes vor allem in Bauerngärten gepflanzt und unter anderem als Mottenpulver verwendet.<sup>20</sup> Hildegard von Bingen führte in ihren Schriften sowohl den „wilden Lavendel (Speik)“ als auch den „echten Lavendel“ auf.<sup>21</sup> Letzterem schrieb sie eine Wirkung gegen Läuse zu.<sup>22</sup>

Zubereitungen aus Lavendel wurden unter anderem bei folgenden Indikationen empfohlen: Katarrh, Gicht, Gliederverkrümmung, Schwindel, Schlafsucht und Zittern der Glieder. Ebenso galt er als harntreibend, menstruations- und geburtsfördernd. Zudem wurde er äußerlich in Form von Bädern, Waschungen und Einreibungen verwendet.<sup>23</sup>

Kneipp erwähnte die sedierende Wirkung der Pflanze und empfahl sie in Kombination mit anderen etherischen Ölen als Badezusatz.<sup>24</sup>

In der Laienmedizin wird Lavendel auch heutzutage noch als krampflösendes und harntreibendes Mittel empfohlen. Daneben glaubt man, ihn unter anderem bei Migräne,

---

<sup>14</sup> DAB10-Kommentar Lavendelöl, S.1.

<sup>15</sup> WICHTL, S.336.

<sup>16</sup> FISCHER, S.140f.

<sup>17</sup> SCHAFFNER, S.155.

<sup>18</sup> ENNET, S. 227.

<sup>19</sup> ZEPERNICK, S. 248.

<sup>20</sup> ENNET, S. 227.

<sup>21</sup> VON BINGEN H, Cap.1-25 u. 1-35.

<sup>22</sup> „Und wenn ein Mensch, der viele Läuse hat, oft am Lavendel riecht, sterben die Läuse an ihm.“, VON BINGEN H, Cap. 1-35.

<sup>23</sup> SCHAFFNER, S.155.

<sup>24</sup> ZIMMERMANN, S.211.

Bronchialasthma und Krämpfen sowie bei unterschiedlichsten Hauterkrankungen einsetzen zu können. Diese Wirkungen sind jedoch wissenschaftlich nicht belegt.<sup>25</sup>

## 1.5 Aromatherapie

Die Anwendung von etherischen Ölen in der sogenannten Aromatherapie ist in der Laienmedizin weit verbreitet.<sup>26</sup> Diese Methode wurde von GATTEFOSSÉ entwickelt<sup>27</sup> und genießt heutzutage zunehmend naturwissenschaftliche Beachtung.<sup>28</sup> BUCHBAUER definiert Aromatherapie als „die therapeutische Verwendung von Duftstoffen zur Heilung, Linderung oder Verhinderung von Krankheiten, Infektionen, Beschwerden und Unwohlsein lediglich durch Inhalation“.<sup>29</sup>

Tatsächlich ließ sich eine Resorption von Bestandteilen etherischer Öle per inhalationem belegen. KOVAR et al. fanden 1,8-Cineol in pharmakologisch wirksamer Konzentration im venösen Blut von Mäusen, nachdem diese Rosmarinöl inhaliert hatten.<sup>30</sup>

BUCHBAUER et al. beobachteten bei Mäusen einen sedierenden Effekt nach Inhalation von Lavendelöl in geringen Mengen.<sup>31</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb auch geprüft, ob durch die inhalative Applikation von Lavendelextrakten ein pharmakologischer Effekt zu erreichen ist.

## 1.6 Heutige Anwendung von *Lavandula officinalis* in der Medizin

Dem echten Lavendel wird eine leicht sedierende sowie eine cholagoge und karminative Wirkung zugeschrieben.<sup>32</sup>

---

<sup>25</sup> ENNET, S. 227.

<sup>26</sup> BUCHBAUER (1989).

<sup>27</sup> GATTEFOSSÉ (1934).

<sup>28</sup> RÄTSCH, S.816.

<sup>29</sup> BUCHBAUER (1998)

<sup>30</sup> KOVAR (1987).

<sup>31</sup> BUCHBAUER (1991).

<sup>32</sup> WICHTL, S.336.

Äußerlich angewendet wirkt das Öl hautreizend. Es kann als Insektenrepellent verwendet werden.<sup>33</sup> Verschiedene Autoren sprechen ihm auch eine antiseptische Wirkung zu.<sup>34</sup>

Aufgrund ihres intensiven Geruches wird die Droge Kombinationspräparaten als Aromatikum zugefügt.<sup>35</sup>

Die Monographie der Kommission E (s. Abbildung 1.6.1) erwähnt die Anwendung von Zubereitungen aus *Lavandula officinalis* bei Unruhezuständen, Einschlafstörungen und funktionellen Oberbauchbeschwerden (nervöser Reizmagen, ROEMHELD-Syndrom, Meteorismus, nervöse Darmbeschwerden). In der Balneotherapie wird die Droge zur Behandlung funktioneller Kreislaufstörungen eingesetzt.<sup>36</sup>

Als Nebenwirkungen wurde die Entwicklung von Allergien beschrieben<sup>37</sup>, ENNET erwähnt zudem, dass die in der Droge enthaltenen Cumarine bei empfindlichen Personen zu Kopfschmerzen führen können.<sup>38</sup>

Die Rote Liste 1999<sup>39</sup> verzeichnet acht Präparate, in denen *L. officinalis* in Form der Droge oder des etherischen Öls enthalten ist. Dabei handelt es sich in der Regel um Kombinationspräparate, deren Indikationen sich von Einreibungen gegen rheumatische Beschwerden über kreislaufanregende Mittel bis hin zu Mitteln gegen Magen-Darm-Beschwerden erstrecken. Ein Ölbad gegen „Erschöpfungszustände“ enthält außer Lavendel keine weiteren Wirkstoffe.

Die Anzahl der Lavendel enthaltenden Präparate ist in den letzten Jahren kontinuierlich zurückgegangen: 1970 waren noch 68 solcher Arzneimittel in der Roten Liste aufgeführt, 1980 nur noch 51 und 1992 schließlich noch 13.<sup>40</sup>

---

<sup>33</sup> RIMPLER, S.409.

<sup>34</sup> DIENER, S.230, PERROT, S.133, ZEPERNICK, S.248, SCHILCHER (1984).

<sup>35</sup> SCHNEIDER, S.196.

<sup>36</sup> Monographie der Kommission E, BAnz Nr.50 vom 13.03.1990, zit.n. DORSCH (1993).

<sup>37</sup> BRANDAO (1986), RADEMAKER (1994), SCHALLER et al. (1995).

<sup>38</sup> ENNET, S. 227.

<sup>39</sup> Rote Liste® (1999).

<sup>40</sup> ZIMMERMANN, S.42f.

**Monographie: Lavandulae flos (Lavendelblüten)****Bezeichnung des Arzneimittels**

Lavandulae flos, Lavendelblüten

**Bestandteile des Arzneimittels**

Lavendelblüten, bestehend aus den kurz vor der völligen Entfaltung gesammelten und getrockneten Blüten von *Lavandula angustifolia* MILLER sowie deren Zubereitungen in wirksamer Dosierung. Die Droge enthält mindestens 1,5 Prozent (V/G) ätherisches Öl mit den Hauptbestandteilen Linalylacetat, Linalool, Campher,  $\beta$ -Ocimen und 1,8-Cineol. Weiterhin sind ca. 12 Prozent Lamiaceengerbstoffe in der Droge enthalten.

**Anwendungsgebiete**

Innerlich angewendet: Befindungsstörungen wie Unruhezustände, Einschlafstörungen, funktionelle Oberbauchbeschwerden (nervöser Reizmagen, ROEMHELD-Syndrom, Meteorismus, nervöse Darmbeschwerden).

In der Balneotherapie: Zur Behandlung von funktionellen Kreislaufstörungen.

**Gegenanzeigen**

keine bekannt

**Nebenwirkungen**

keine bekannt

**Wechselwirkungen**

keine bekannt

**Dosierung**

Soweit nicht anders verordnet:

Innerlich: Als Tee: 1 bis 2 Teelöffel voll Droge pro Tasse

Lavendelöl: 1 bis 4 Tropfen (ca. 20 bis 80 mg) z. B. auf ein Stück Würfelzucker

äußere Anwendung als Badezusatz: 20 bis 100 g Droge auf 20 l Wasser

**Art der Anwendung**

Als Droge zur Zubereitung eines Teeaufgusses, als Extrakt sowie als Badezusatz

**Hinweis**

Kombinationen mit anderen beruhigend und /oder karminativ wirksamen Drogen können sinnvoll sein.

**Wirkungen**

Innerlich angewendet: Beruhigend, entblähend.

Ausreichende pharmakodynamische Untersuchungen an Mensch und Tier sind nicht bekannt.

Abb.1.6.1: Monographie der Kommission E, veröffentlicht im BanZ 228 vom 05.12. 1984

## 1.7 Bisherige Untersuchungen

In tierexperimentellen und humanpharmakologische Untersuchungen wurde bisher fast ausschließlich Lavendelöl verwendet.<sup>41</sup> Des Weiteren liegen Untersuchungen mit einzelnen Inhaltsstoffe des Öls, insbesondere Linalool, Linalylacetat und 1,8-Cineol vor.

<sup>41</sup> SCHULZ, S.101.

### 1.7.1 *In-vitro*-Testungen

- LARRONDO et al. beobachteten eine leichte Hemmung des Wachstums von *Candida albicans* durch unterschiedliche Verdünnungen des etherischen Öls von *L. officinalis* (genaue Angaben zur Dosierung werden nicht gemacht).<sup>42</sup>
- Die selben Autoren konnten eine antimikrobielle Aktivität des etherischen Öls von *L. officinalis* zeigen. 0,01 ml hemmten dabei zum Beispiel das Wachstum von *Trichophyton mentagrophytes* zu 100%, das von *Staphylococcus aureus* oder *Pseudomonas aeruginosa* zu 75%.<sup>43</sup>
- LIS-BALCHIN et al. untersuchten den Effekt von neun etherischen Ölen, darunter des Öls von *L. angustifolia*, auf die glatte Muskulatur (Meerschweinchenileum) und auf Skelettmuskulatur (Rattendiaphragma) *in vitro*. Lavendelöl in einer Konzentration von  $2 \times 10^{-4}$  g/ml im Organbad reduzierte im Skelettmuskel die Potentialantworten auf den gesetzten elektrischen Stimulus. Auf den glatten Muskel wirkte Lavendelöl nach initialer Kontraktion spasmolytisch, wenn es in einer Konzentration von  $8 \times 10^{-5}$  g/ml dem Organbad zugesetzt wurde.<sup>44</sup>
- Am isolierten Meerschweinchenileum beobachteten WAGNER et al. einen spasmolytischen Effekt von Linalool und Linalylacetat gegenüber Carbachol induzierten Spasmen. Dabei wurden 50 % der durch 0,125 mg/kg Carbachol ausgelösten Kontraktionen gehemmt, wenn das Organbad 92 mg/l Linalool oder 150 mg/l Linalylacetat enthielt.<sup>45</sup>

### 1.7.2 Testungen in Tiermodellen

- WAGNER et al. konnten sowohl für Linalool und Linalylacetat als auch für Lavendelöl nach oraler Gabe eine Abnahme der Motilität in Lichtschränkenkäfigen beo-

---

<sup>42</sup> LARRONDO et al. (1991).

<sup>43</sup> LARRONDO et al. (1994).

<sup>44</sup> LIS-BALCHIN et al. (1997).

<sup>45</sup> WAGNER et al. (1973).

bachten. Die Prüfsubstanzen wurden in 1-2% Cremophor EL emulgiert und in Dosierungen von 1; 3,16; 10; 31,6 und 100 mg/kg KG per Schlundsonde appliziert. Linalylacetat reduzierte in einer Dosierung von 100 mg/kg KG die Motilität nach 90 Minuten auf 32% der Kontrollwerte. Alle niedrigeren Dosierungen waren, wenn auch weniger, ebenfalls wirksam. Linalool führte in einer Dosierung von 31,6 mg/kg KG zu einer maximalen Motilitätsreduktion auf 36% des Ausgangswertes. Dagegen wurde die ausgeprägteste Reduktion der Motilität mit Lavendelöl (auf 45% des Kontrollwerts) bereits bei einer Dosierung von 3,16 mg/kg KG erreicht.<sup>45</sup>

- KOVAR et al. untersuchten Rosmarinöl, welches ca. 49% 1,8-Cineol enthielt, nach oraler und inhalativer Applikation an Mäusen. Die Autoren fanden unmittelbar nach 60-minütiger Inhalation von Rosmarinöl in einer Dosierung von 0,1-0,6 ml pro Käfig (Makrolon III, Volumen 14 l, fünf Tiere pro Käfig) eine dosisabhängige Zunahme der Konzentration von 1,8-Cineol im venösen Blut der Tiere (4,5-15,5 ng/ml), sowie in einem Dosisbereich zwischen 0,1 und 0,5 ml eine dosisabhängige Zunahme der Spontanmotilität (30 Minuten nach Zugabe des Öls, Messung über 30 Minuten). 45 Minuten nach oraler Gabe von 20 und 40 µl desselben Rosmarinöls als Öl-Wasser-Emulsion ließ sich ebenfalls eine signifikante Zunahme der Spontanmotilität beobachten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die inhalative Applikation von etherischen Ölen zu wirksamen und messbaren Plasmaspiegeln einzelner Inhaltsstoffe führen kann.<sup>46</sup>

- DELAVEAU et al. fanden eine signifikante Verkürzung der Einschlafzeit nach Pentobarbitalgabe sowie eine signifikante Verlängerung der Pentobarbital-Narkosedauer nach akuter Gabe von drei verschiedenen Zubereitungen etherischen Lavendelöls. Die Zubereitungen des etherischen Lavendelöls wurden 1/60 in Olivenöl verdünnt, davon jeweils 0,5 ml pro 20 Gramm Körpergewicht einmalig 30 Minuten vor der intraperitonealen Injektion von 40 mg/kg KG Pentobarbital oral appliziert. Nach chronischer Gabe (gleiche Dosierung über fünf Tage einmal täglich) konnte dieser Effekt jedoch nicht mehr beobachtet werden, was nach Ansicht der Autoren zum Beispiel durch eine Enzyminduktion durch Lavendelöl zu erklären ist.

---

<sup>46</sup> KOVAR et al. (1987).



- In einem anderen Modell, dem „test de quatre plaques“, fanden sie einen anxiolytischen Effekt nach fünfmaliger Gabe von täglich 0,5 ml einer 1/60-Verdünnung von ätherischem Lavendel-Öl in Olivenöl pro 20 Gramm Körpergewicht bei Mäusen..<sup>47</sup>
- BUCHBAUER et al. beobachteten eine Reduktion der Spontanmotilität nach Inhalation von Lavendelöl, Linalool und Linalylacetat an nicht vorbehandelten Mäusen sowie ebenfalls nach einer Vorbehandlung von Mäusen mit Coffein. Die Autoren untersuchten sowohl 6-8 Wochen als auch 6 Monate alte männliche und weibliche Mäuse in Motilitätskäfigen. Die Käfige von 8,4 Litern Volumen enthielten in ihrer Luft 33 mg Lavendelöl, bzw. 27 mg Linalool oder 23 mg Linalylacetat, welches die Tiere über die gesamte Versuchsdauer kontinuierlich einatmeten.  
Sowohl für das essentielle Öl als auch für die beiden Hauptkomponenten wurde eine signifikante Reduktion der Motilität bei jungen Mäusen nach 30, 60 und 90 Minuten gefunden (Öl: 22 %, 0 %, 0 % in Bezug auf die Kontrollen; Linalool: 32 %, 8 %, 0 %; Linalylacetat: 42 %, 11 %, 0 %). Bei den älteren Kollektiven fand sich eine weniger ausgeprägte Reduktion der Motilität, die aber nach Verdopplung der Inhalationsdosis der Prüfsubstanzen ebenfalls signifikant war.  
In einem weiteren Versuch wurde die Motilität nach vorheriger Gabe von Koffein (0,5 ml einer 0,1%igen Lösung pro Tier i.p. ) bestimmt. Eine Stunde nach Injektion fand sich dabei bei den Kontrolltieren eine Steigerung der Motilität um 60 %, bei den Tieren, die Lavendelöl erhalten hatten, um nur 5 % (Linalool: 26 %, Linalylacetat 32 %) bezogen auf den Wert vor Koffeingabe. Die Plasmaspiegel von Linalool stiegen auf bis zu 3 ng/ml 90 Minuten nach Inhalationsbeginn an..<sup>48</sup>
- YAMADA et al. konnten zeigen, dass durch die Inhalation von Lavendelöl bei Mäusen ein antikonvulsiver Effekt gegenüber durch Pentetrazol, Nicotin oder Elektroschocks ausgelöste Krämpfe erreicht wurde. Die Mäuse inhalierten zwischen 0,3 und 1,0 ml Lavendelöl in einem Glaszylinder (15 cm x 20 cm) über einen Zeitraum von 15 Minuten., danach wurden die Konvulsionen auslösenden Substanzen intraperitoneal verabreicht .

---

<sup>47</sup> DELAVEAU et al. (1989).

<sup>48</sup> BUCHBAUER et al. (1991).

1,0 ml Lavendelöl inhalativ appliziert konnten die durch 50 mg/kg KG Pentetrazol ausgelösten Krämpfe vollständig, in den niedrigeren Dosierungen teilweise blocken, zudem traten kaum Todesfälle unter den mit Lavendel behandelten Tieren auf, während alle Kontrolltiere starben. Durch 7,5 mg/kg KG Nicotin ausgelöste Krämpfe konnten ebenfalls dosisabhängig, aber nicht vollständig blockiert werden, auch hier war die Anzahl der Todesfälle geringer als in der Kontrollgruppe. Auf durch 2,5 mg/kg KG Strychnin ausgelöste Krämpfe hatte die Lavendelinhalation dagegen keinen Einfluss. Bei den Tieren, die Elektroschocks ausgesetzt wurden, wurde dosisabhängig die Anzahl der tonischen Extensionen reduziert, während die tonischen Flexionen nicht beeinflusst wurden.<sup>49</sup>

- ELISABETSKY et al. fanden eine signifikante Verlängerung der Pentobarbitalnarkosezeit 30 Minuten nach intraperitonealer Gabe von 200 mg/kg KG Linalool bei Mäusen.
- Von derselben Arbeitsgruppe wurde eine Protektion vor durch Pentylenetetrazol oder transkorneale Elektroschocks induzierte Konvulsionen durch intraperitoneale Linaloolgabe in einer Dosierung zwischen 75 und 500 mg/kg KG beobachtet. Dabei lag die effektiv antikonvulsive Dosierung bei durch Elektroschocks ausgelösten Krämpfen höher als bei medikamentös ausgelösten.
- 200 mg/kg KG Linalool i.p. führten zu einer signifikanten Senkung der Körpertemperatur um fast 4 °C nach 30 Minuten, dieser Effekt hielt bis zu zwei Stunden an.<sup>50</sup>

### 1.7.3 Humanpharmakologische Untersuchungen

- TASEV et al. untersuchten die Wirkung von etherischen Ölen, die in der Raumluft verdampft wurden, auf Konzentration und Schnelligkeit bei der konsekutiven Addition von Zahlen (Test nach PAULI) an gesunden Probanden. Durch Lavendelöl wurde eine höhere Anzahl korrekt durchgeführter Additionen besonders zwischen der 20. und 45. Minute des Experiments beobachtet.<sup>51</sup>

---

<sup>49</sup> YAMADA et al. (1994).

<sup>50</sup> ELISABETSKY et al. (1995).

<sup>51</sup> TASEV et al. (1969).

- TORII et al. fanden eine Herabsetzung der CNV-Amplitude im EEG nach Inhalation von etherischem Lavendelöl (0,02g auf einem Filterpapierstreifen einen Atemzug lang). Bei der CNV (contingent negative variation) handelt es sich um eine EEG-Welle, die sich in Erwartung eines Stimulus von der Baseline anhebt. Ihre Amplitude wird durch zentral depressive Substanzen wie Chlorpromazin, Nitrazepam und Stickstoffdioxid vermindert, durch Koffein dagegen erhöht.  
Herzfrequenz, Reaktionszeit und Hautwiderstand änderten sich bei den Probanden, die Lavendel inhalierten, dagegen nicht, (eine Änderung dieser Parameter tritt aber durch oben genannte zentral depressive Substanzen auf), so dass die Autoren schließen, dass Lavendel einen spezifischen sedativen Effekt ausübe.<sup>52</sup>
- Nach Untersuchungen von SUGANO erhöht Lavendelduft sowohl die  $\alpha$ -Wellen-Aktivität im EEG als auch die Amplitude der REG (Rheoenzephalographie). Daraus schließt er, dass inhalativ angewendetes Lavendelöl in geringer Mengen (etwa im Rahmen der Aromatherapie) sedierende Eigenschaften besitzt und die zerebrale Durchblutung verbessert.<sup>53</sup>
- TAKAMI beschreibt eine Zunahme der  $\alpha$ -Wellen-Aktivität sowie eine Abnahme der  $\beta$ -,  $\delta$ - und  $\theta$ -Wellen-Aktivität im EEG nach Inhalation von Lavendelöl über eine Gesichtsmaske. Des Weiteren beobachtete er eine Zunahme der auditorischen Reaktionszeit, was er auf den sedativen Effekt des Öls zurückführt.<sup>54</sup>
- HARDY et al. konnten zeigen, dass sich durch Verdampfung von Lavendelöl im Raum Schlafqualität und Schlafdauer von gerontopsychiatrischen Patienten verbessern ließen.<sup>55</sup>
- SCHULZ et al. nutzten die Methode des quantitativen EEG, um sedative Effekte von Pharmaka aufzuzeigen. Dabei wurde die EEG-Aktivität in einer doppelblind angelegten Studie sowohl zwei als auch drei Stunden nach einmaliger Gabe der

<sup>52</sup> TORII et al. (1988).

<sup>53</sup> SUGANO (1989).

<sup>54</sup> TAKAMI (1994).

<sup>55</sup> HARDY et al. (1995).

legten Studie sowohl zwei als auch drei Stunden nach einmaliger Gabe der Testsubstanzen mit der Baseline-Aktivität verglichen. Um eine bessere Sensitivität zu erreichen, wurden nach 140 Minuten 100 mg Coffein oral als Stimulanz verabreicht. Begleitend sollten die Testpersonen (gesunde Frauen) auf einer Rating-Skala ihren subjektiven Wachheitsgrad angeben. Dabei wurde unter zehn getesteten Substanzen (darunter acht Pflanzenextrakte) die größte Reduktion des Wachheitsgrads durch Diazepam nachgewiesen, gefolgt von Baldrian und Lavendel. Das EEG wurde frontotemporal und occipital abgeleitet, zum einen während völliger Ruhe, zum anderen während Konzentration auf ein akustisches Signal. Auf diese Weise entstanden spezifische Muster für jedes Pharmakon.

So nahm etwa die EEG-Gesamtaktivität 3 Stunden nach einmaliger oraler Gabe von 1200 mg eines Lavendelextraktes (Droge-Extrakt-Verhältnis 6:1) frontotemporal ab, es ergaben sich geringe Verschiebungen der relativen Aktivität der einzelnen Frequenzmuster (relative Zunahme der  $\delta$ - und  $\theta$ -Aktivität, leichte Abnahme der  $\beta$ -Aktivität). Auf diese Weise konnte die Lavendelgruppe deutlich von der Kontrollgruppe, die ein Placebo erhielt, abgegrenzt werden: Hier nahm die absolute Aktivität nach zwei Stunden zu, mit einer deutlichen relativen und absoluten Zunahme der  $\delta$ - und  $\theta$ -Aktivität und einer relativen Abnahme der  $\beta$ -Aktivität. Die Referenzgruppe, die 10 mg Diazepam oral erhielt, zeigte eine deutliche Abnahme der totalen Aktivität, dabei waren die  $\delta$ - und  $\theta$ -Aktivität relativ erniedrigt, die  $\beta$ -Aktivität sowohl relativ als auch absolut erhöht (nach zwei und drei Stunden).

Die Autoren postulieren, dass sich mit der Methode des quantitativen EEG sedative Pharmaka sehr spezifisch erfassen lassen, da sie charakteristische Veränderungen der Baseline hervorriefen. Dabei sei eine besonders hohe Sensitivität zu erreichen, wenn die EEG-Ableitung mit einer subjektiven Beurteilungsskala kombiniert würde.<sup>56</sup>

- ROMINE et al. untersuchten die Wirkung von im Raum verdampften Lavendelöl (im Sinne der Aromatherapie) auf Kreislaufparameter nach leichter physischer Anstrengung. Sie fanden dabei eine leichte, aber nicht signifikante Verminderung von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie Puls.<sup>57</sup>

---

<sup>56</sup> SCHULZ et al. (1998).

<sup>57</sup> ROMINE et al. (1999).

### 1.7.4 Testung auf Toxizität

- OPDYKE fasste Untersuchungen zur Toxizität von Lavendel und seinen Hauptinhaltsstoffen zusammen. Die LD<sub>50</sub>-Werte sind Tabelle 1.7.1 zu entnehmen.

Substanz	LD <sub>50</sub> (akut, oral)
Campher <sup>58</sup>	>5 g/kg (Ratte), >2,5 g/kg /Kaninchen)
Caryophyllene <sup>59</sup>	>5 g/kg (Ratten)
1,8-Cineol <sup>60</sup>	2,48 g/kg (Ratten)
Lavendel (essentiell) <sup>61</sup>	4,25 g/kg (Ratten)
Lavendelöl <sup>62</sup>	>5 g/kg (Ratten)
Linalool <sup>63</sup>	2790 mg/kg (Ratten) [i.p.: 340 mg/kg (Mäuse), 307 mg/kg (Ratten)]
Ocimen <sup>64</sup>	>5 g/kg (Ratten)
Speiklavendelöl <sup>65</sup>	3,8 g/kg (Ratten)

Tab.1.7.1: Toxizität von Lavendel und seinen Hauptinhaltsstoffen

- Testung auf toxische Effekte bei Wistar-Ratten ergaben nach Delaveau et al. für das etherische Öl bei männlichen Tieren eine LD<sub>50</sub> von 6,2 ml/kg KG bei weiblichen Tieren eine von 5,0 ml/kg KG. Die Werte für die LD<sub>0</sub> lagen bei 5,0 ml/kg KG (♂) bzw. 3,0 ml/kg KG (♀), die für die LD<sub>100</sub> bei 7,0 ml/kg KG (♂) bzw. 6,0 ml/kg KG (♀).<sup>66</sup>
- In einer Dosierung von 500 mg/kg KG Linalool fanden ELISABETSKY et al. einen Verlust des Stellreflexes nach 15-120 Minuten nach i.p. Applikation bei Mäusen, was sie als einen toxischen Effekt in diesem Dosisbereich deuten. Durch 250 mg/kg KG wurde kein Einfluss auf den Stellreflex der Tiere beobachtet.<sup>67</sup>

<sup>58</sup> OPDYKE (1975a).

<sup>59</sup> OPDYKE (1973).

<sup>60</sup> OPDYKE (1975b).

<sup>61</sup> OPDYKE (1976a).

<sup>62</sup> OPDYKE (1976b).

<sup>63</sup> OPDYKE (1975c).

<sup>64</sup> OPDYKE (1978).

<sup>65</sup> OPDYKE (1976c).

<sup>66</sup> DELAVEAU et al. (1989).

<sup>67</sup> ELISABETSKY et al. (1995).

- Verschiedene Autoren weisen darauf hin, dass Lavendel(öl) in einigen Fällen als Kontaktallergen wirkte.<sup>68</sup>

### 1.7.5 Zusammenfassung der bisherigen Untersuchungen

In *in-vitro*- und *in-vivo*-Versuchen sind folgende Wirkungen für *L. officinalis* und seine Hauptinhaltsstoffe beschrieben:

*L. officinalis* (etherisches Öl): spasmolytisch, narkoseverlängernd, motilitätsreduzierend, anxiolytisch, antikonvulsiv, sedierend, EEG-Veränderungen (v.a. Zunahme der  $\alpha$ -Aktivität), hyperalgesierend

*L. officinalis* (Extrakt): EEG-Veränderungen mit spezifischem Muster im quantitativen EEG

Linalool: spasmolytisch, antikonvulsiv, narkoseverlängernd, motilitätsreduzierend, temperatursenkend

Linalylacetat: motilitätsreduzierend

## 1.8 Zielsetzung der Arbeit

Untersuchungen zu pharmakologischen Effekten von *L. officinalis* sind bisher fast ausschließlich mit dem etherischen Öl sowie einigen seiner Hauptinhaltsstoffe durchgeführt worden. Dabei wurden spasmolytische, narkoseverlängernde, motilitätsreduzierende, anxiolytische, antikonvulsive und sedierende Effekte in *in-vitro* und *in-vivo*-Testmodellen sowohl bei oraler als auch bei inhalativer und intraperitonealer Applikation beobachtet. Die eingesetzten Dosierungen unterscheiden sich dabei zum Teil erheblich (s.o.).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu klären, ob auch durch Extrakte von *Flores Lavandulae officinalis* pharmakologische Effekte erzielt werden können und welche Ex-

---

<sup>68</sup> HAUSEN (1984), BRANDAO (1986), RADEMAKER (1994), SCHALLER et al. (1995).

traktodosierungen dabei benötigt werden. Dazu wurden die Extrakte in unterschiedlichen Tiermodellen auf zentrale Effekte geprüft. Die Extrakte wurden dabei sowohl oral als auch inhalativ appliziert.

In der Arbeit wurden vier Extrakte untersucht, die mit verschiedenen Auszugsmitteln - von Wasser bis zu 96%-igem Ethanol - hergestellt wurden. Damit sollte geklärt werden, welchen Einfluss die Wahl des Auszugsmittels auf die pharmakologische Wirkung der Pflanzenextrakte hat, zumal sich der prozentuale Anteil einzelner Komponenten (z.B. etherisches Öl, Gerbstoffe, Polyphenole) in den unterschiedlichen Extrakten zum Teil erheblich voneinander unterschied (s.u.).

## 2 VERSUCHSTIERE, MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Versuchstiere

Für alle Versuche wurden als Versuchstiere weibliche NMRI-Mäuse der Firma Harlan-Winkelmann GmbH, Borcheln mit einem Körpergewicht von 25-35 Gramm verwendet. Wenn für einzelne Versuche jüngere Tiere verwendet wurden, so ist dies an entsprechender Stelle vermerkt.

Die Tiere wurden in Makrolonkäfigen der Größe III ( $37,7 \times 21,5 \times 15 \text{ cm}^3$ ) unter standardisierten Bedingungen (klimatisierte Räume mit einer Temperatur von  $25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ , Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 Stunden mit Beginn der Hellphase um 7 Uhr) gehalten. Die Gruppengröße pro Käfig betrug fünf bis sechs Tiere.

Der freie Zugang zu Trinkwasser und Futter (Altromin® 1324, Firma Altromin, Lage) war gewährleistet. In einigen Versuchen wurde geprüft, ob bei nüchternen Tieren eine verbesserte Resorption erzielt werden kann. In diesem Fall wurde den Tieren das Futter zwölf Stunden vor Versuchsbeginn entzogen. Bei den einzelnen Versuchen ist jeweils vermerkt, ob die Tiere nüchtern waren oder nicht.

Die Genehmigung der Tierversuche wurde durch den Regierungspräsidenten Münster unter der Nummer A 10/2002 erteilt.

### 2.2 Material

#### 2.2.1 Pflanzen

Für die Versuche wurden Extrakte von *Flores Lavendulae officinales* (Art.Nr. 2252001; Ch.Nr. 5813090), die mit unterschiedlichen Auszugsmitteln (AZM) hergestellt wurden, verwendet. Alle Extrakte stammen von der Firma Finzelberg (Phytocon Pharmabereitung, Andernach).

Die analytische Untersuchung der Extrakte ergab folgende Ergebnisse:



Analysenparameter	<i>Flores lavandulae</i>	Probe 8984-1	Probe 8984-3	Probe 8984-4	Probe 8984-5
AZM (V/V)		H <sub>2</sub> O	50 % Ethanol	70 % Ethanol	96 % Ethanol
DEV <sup>69</sup>		4,8:1	4,2:1	4,2:1	7,2:1
Trockensubstanz (TS) (%)	87,9	67,0	68,0	69,0	74,0
Gehalt an Rosmarinsäure/TS (%)	0,23	0,05	0,67	0,74	0,38
Gehalt an ether. Öl/TS (%)	3,9	0,4	1,6	2,0	8,5
Mengenausbeute (%)		20,9	23,6	23,7	13,8
Gerbstoffgehalt/TS (%)	3,4	5,8	7,1	5,8	0,7
Polyphenolgehalt (%)	3,0	3,9	4,8	4,0	0,5
Extinktion	0,326   0,320	0,234	0,401	0,386	0,053

Tabelle 2.2.1: Extraktmuster aus *Flores Lavendulae officinalis* DAC 86-3

Im Verlauf der Arbeit werden bezeichnet

- der wässrige Extrakt als Lav-0
- der 50%ig ethanolische Extrakt als Lav-50
- der 70%ig ethanolische Extrakt als Lav-70
- der 96%ig ethanolische Extrakt als Lav-96

Die Aufbewahrung der Extrakte erfolgte luftdicht bei –20°C. Nach jeder Probenentnahme wurden die Gefäße mit einem Inertgas (Argon) begast, um chemische Reaktionen (beispielsweise mit Sauerstoff) während des Lagerungsprozesses zu verhindern.

## 2.2.2 Reagenzien

Folgende Substanzen wurden für die Versuche verwendet:

- Diazepam (Valium®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen)
- Ethanol (Roth, Karlsruhe)
- Imipramin-HCl (Sigma, Deisenhofen)
- Ketamin-HCl (Sigma, Deisenhofen)

NaCl p.a. (Merck KGaA, Darmstadt)

Oleum Arachidis (Apotheke der Uniklinik Münster)

### 2.2.3 Geräte

Folgende Geräte kamen im Laufe der Versuchsreihen zur Anwendung:

Analysenwaagen:	Mettler AE 160 (Mettler-Waagen GmbH, Gießen) Mettler PM 4600 Delta Range (s.o.) Mettler P 1200 N (s.o.)
Pipetten:	Eppendorf-Reference 10-100 µl, 100-1000 µl (Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg)
Ultraschallgerät:	sonicator celldisruptor, Modell W 375 (Heat System Ultrasonics, Inc. Plainville, New York, USA)
Schlundsonden:	Spülkanüle Gr.1, Olive C (MEDCO, Coesfeld)
Spritzen:	Omnifix®-F 1ml SOLO (B. Braun Melsungen AG, Melsungen)
Kanülen:	Neolus Hub Color 27G x 3/4“, 20-4, Nr.20, 0,4 x 20mm (Terumo Europe n.V., Leuven, Belgien)
Thermometer:	DIGImed H 22 (TSE Technical Scientific Equipment GmbH, Bad Homburg)
Stoppuhren:	Tisch-Stoppuhr 312/4810 (Junghans Uhren GmbH, Schramberg)
Videokamera:	Panasonic S-VHS NV-S 99E (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd., Japan)
Videorekorder:	JVC Timelaps BR-S 920E
Monitor:	Panasonic TX-14 S1 TC (s.o.)

---

<sup>69</sup> DEV = Droge-Extrakt-Verhältnis

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Allgemeines zur Durchführung der Experimente

Bei der Durchführung von Verhaltensbeobachtungen an Mäusen ist darauf zu achten, dass die äußeren Versuchsbedingungen so konstant wie möglich gehalten werden. Aus diesem Grund wurden die einzelnen Versuche immer zur selben Tageszeit durchgeführt, um Schwankungen, die durch den natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus der Tiere bedingt sind, ausschalten zu können.

Alle Versuche wurden in einem schallisolierten Raum bei künstlicher Beleuchtung durchgeführt. Um den Tieren eine Akklimatisierung an die Raumbedingungen zu ermöglichen, wurden sie mindestens eine Stunde vor Versuchsbeginn in ihren Käfigen in den Versuchsraum gebracht.

Zwischen Anlieferung der Tiere im Tierstall und Beginn einer Versuchsreihe lagen immer mindestens sieben Tage, die es den Tieren erlauben sollten, sich an die Haltungsbedingungen zu gewöhnen.

Die Tiere wurden unmittelbar vor Applikation der Prüfsubstanzen gewogen. Dies ermöglichte zum einen die exakte Dosierung der jeweiligen Testsubstanz, zum anderen konnten auf diese Weise Tiere, deren Gewicht um mehr als 20 % nach oben vom Mittelwert abwich, schon vor Versuchsbeginn aus den Prüfgruppen aussortiert werden. Dieses war zweckmäßig, da sich ein hoher Anteil an Fettgewebe auf die Verteilung der Substanzen im Organismus auswirken kann.

Die Testapparaturen wurden nach jedem Versuchsdurchgang gründlich gesäubert, um eine Beeinflussung des nachfolgenden Tieres durch Geruchsspuren zu verhindern.

Die Zuteilung zu den einzelnen Prüfgruppen erfolgte randomisiert, es wurde jeweils ein Versuchsprotokoll angelegt, in dem alle relevanten Daten festgehalten wurden. Bei einigen Versuchsmodellen (Open-Field, Tail-Suspension-Test, Elevated-Plus-Maze) erfolgte die Versuchsauswertung anhand einer während des Versuchs angefertigten Videoaufzeichnung, um die Tiere nicht durch die beobachtende Person zu irritieren. Der auswertenden Person war die Zuordnung des einzelnen Tieres zu seiner Prüfgruppe

nicht bekannt, um Beobachtungsfehler aufgrund einer eventuellen Erwartungshaltung auszuschließen (Blindversuch).<sup>70</sup>

### **2.3.2 Zubereitung der Prüfsubstanzen**

Die Testlösungen wurden so zubereitet, dass pro Kilogramm Körpergewicht 10 ml Prüflösung angesetzt wurden. Das bedeutet, dass pro Gramm Körpergewicht 10 µl Lösung sondiert oder injiziert wurden, was zum einen eine für die Tiere gut zu tolerierende Menge darstellte, zum anderen eine relativ exakte Dosierung mit Hilfe der Insulinspritzen ermöglichte

#### **2.3.2.1 Pflanzliche Extrakte**

Da die ethanolischen Lavendelextrakte leicht flüchtige etherische Öle enthalten, musste bei der Zubereitung der Prüflösungen darauf geachtet werden, die Aufbewahrungsbehälter schnellstmöglichst nach jeder Anwendung wieder zu verschließen. Dies galt selbstverständlich auch für den Zeitraum der Sondierung: Das Behältnis wurde unmittelbar nach Aufziehen der Lösung in die Spritze verschlossen. Bei den pflanzlichen Extrakten bezieht sich die jeweilige Mengenangabe auf die Trockensubstanz, um eine Vergleichbarkeit der Extrakte untereinander zu ermöglichen.

Die Extrakte wurden unmittelbar vor Versuchsbeginn abgewogen und in raumtemperierten Leitungswasser suspendiert. Um eine homogene Suspension zu erzielen, musste je nach Zusammensetzung des Extraktes eine bestimmte Menge 96%igen Ethanol zugefügt werden. Zu diesem Zweck wurde zunächst eine Stammlösung des Extraktes angesetzt, die dann mit Wasser bis zur gewünschten Endkonzentration weiterverdünnt wurde. Die Menge an Ethanol in der applizierten Lösung überschritt jedoch niemals 0,5 Vol.%, um auszuschließen, dass die Tiere in ihrem Verhalten durch den Alkohol beeinflusst wurden. Darüber hinaus wurde in diesen Fällen den Referenz- und Kontrollgruppen eine entsprechende Menge an 96%igem Ethanol zugefügt, so dass die Endkonzentration an Ethanol in allen Prüfgruppen gleich war.

---

<sup>70</sup> HARMS, S.165.

Eine Homogenität der Suspension wurde durch circa zweiminütiger Behandlung der Prüfzubereitung im Ultraschallbad erreicht, durch regelmäßiges Mischen unmittelbar vor Applikation wurde eine gleichmäßige Verteilung gewährleistet.

Als Kontrollsubstanz diente Leitungswasser (gegebenenfalls mit Zusatz der entsprechenden Menge Ethanol).

Für die Inhalationsversuche wurde der Extrakt Lavendel-96 in 96%igem Ethanol gelöst, als Kontrollsubstanz diente hier 96%iger Ethanol.

### **2.3.2.2 Referenzsubstanzen**

Auch die Referenzsubstanzen wurden abgewogen und in Leitungswasser gelöst. Gegebenenfalls wurde die erforderliche Menge Ethanol (s.o.) zugesetzt und die Prüfzubereitung im Ultraschallbad homogenisiert.

### **2.3.2.3 Ketamin**

Ketamin zur intraperitonealen Applikation wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, um eine isotone Lösung zu applizieren.

## **2.3.3 Applikationstechniken**

### **2.3.3.1 Orale Applikation**

Für die eigenen Untersuchungen wurden die Testsubstanzen oral appliziert, um eine bessere Vergleichbarkeit zur oralen Gabe beim Menschen zu erhalten, da bei dieser Applikation sowohl die Resorption als auch die erste Leberpassage mitberücksichtigt werden.

Zur Sondierung werden die Tiere an einer Hautfalte im Nacken angehoben und gedreht,

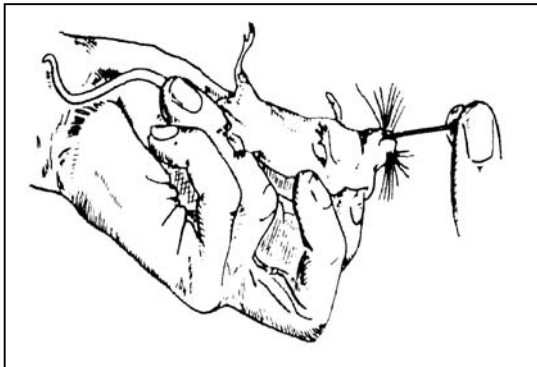


Abb. 2.3.1: Orale Sondierung,  
[aus: Ther (1949)]

so dass sie mit dem Rücken auf der Handfläche zu liegen kommen. Durch die Fixierung durch den Nackengriff einerseits und das Einklemmen des Schwanzes zwischen Mittel- und Ringfinger andererseits, verharrt die Maus fast regungslos in der Hand der jeweiligen Person und kann nun mit der anderen Hand sondiert werden. Dies geschieht mit Hilfe einer stumpfen Knopfkanüle, die auf einer handelsüblichen 1-ml-Insulinspritze befestigt ist. Die Kanüle wird unter zunehmender Überstreckung des Kopfes behutsam etwa 2 cm in die Speiseröhre des Tieres eingeführt und die Testsubstanz langsam appliziert (s. Abbildung 2.3.1).

### 2.3.3.2 Inhalative Applikation

Zubereitungen von Lavendel werden in vielen Fällen nicht oral, sondern inhalativ angewendet (z.B. in der Aromatherapie). Zur pulmonalen Applikation wurden die Mäuse für einen definierten Zeitraum in einen verschließbaren Glasbehälter mit einem Volumen von fünf Litern gesetzt, in den unmittelbar zuvor die Prüfsubstanz auf Filterpapier eingebracht wurde. Die flüchtigen Substanzen verteilen sich in der Atmosphäre des Behälters und werden von den Tieren eingeatmet.

Durch Wiegen des Filterpapiers unmittelbar vor und nach der Inhalation und Bestimmung der Differenz lässt sich abschätzen, wie viel Substanz sich in der Atmosphäre des Behälters verteilt hatte.

Geht man nun davon aus, dass eine Maus ein Atemminutenvolumen von 18-28 ml hat<sup>71</sup>, so lässt sich die aufgenommene Menge an Prüfsubstanz annähernd berechnen:

$$X[\text{mg}] = S[\text{mg}]/V[\text{ml}] \times \text{AZV}[\text{ml}/\text{min}] \times t[\text{min}]$$

<sup>71</sup> CRISPENS, S.135.

wobei gilt: X = aufgenommene Menge an Prüfsubstanz pro Tier  
 S = im Behälter verteilte Menge an Substanz  
 V = Volumen des Behälters (5 l)  
 AZV = Atemzeitvolumen der Maus (18-28 ml/min)  
 t = Inhalationsdauer (5 min)

Natürlich lässt sich auf diese Weise nicht feststellen, welche Komponenten der Substanz resorbiert werden.

Für die Inhalation wurden jeweils 200 mg Lav-96 in 2 ml Ethanol gelöst und auf Filterpapier aufgebracht. Durch Wiegen des Filterpapiers vor und nach der 5-minütigen Inhalation ergab sich, dass sich davon etwa 25 mg in dem 5-l-Gefäß verteilten. Daraus ergäbe sich eine inhalierte Dosis X von  $25 \text{ mg}/5000 \text{ ml} \times 23 \text{ ml/min} \times 5 \text{ min} = 0,575 \text{ mg}$  pro Maus. Dabei wurde ein mittleres Atemzugvolumen von 23 ml/min angenommen (Literaturwert: 18-28 ml/min)<sup>72</sup>. Das entspräche einer Dosierung von etwa 19 mg/kg KG (ausgehend von einem mittleren Körpergewicht von 30 g pro Tier).

### 2.3.3.3 Intraperitoneale Applikation

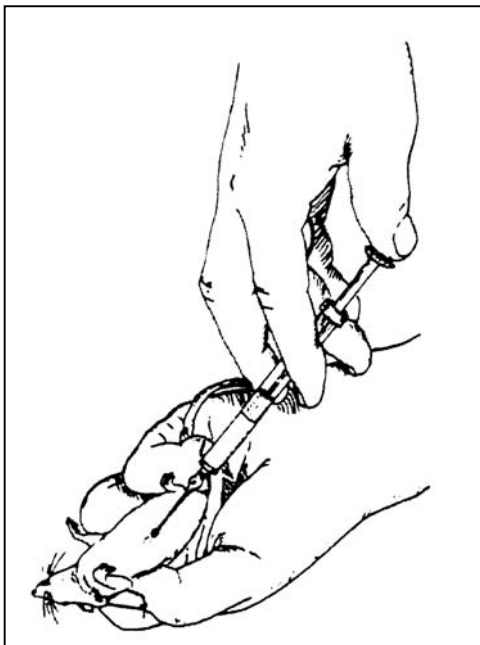


Abb. 2.3.2: intraperitoneale Applikation,  
 [aus: Ther (1949)]

Die intraperitoneale Injektionstechnik wurde nur zur Applikation von Ketamin bei den Narkoseversuchen verwendet, da sie ein schnelles Erreichen des Narkosestadiums gewährleistet.

Hierzu wird das Tier wie zur Sondierung (s.o.) fixiert und in Kopf-Tief-Lage gehalten, um zu vermeiden, dass die Eingeweide verletzt werden. Die Kanüle wird im 45°-Winkel behutsam bis in die freie Bauchhöhle vorgeschoben (s. Abbildung 2.3.2). Das Überwinden eines leichten Widerstandes zeigt hierbei an, dass das Peritoneum durchstoßen wurde. Die Lösung kann dann langsam appliziert werden.

<sup>72</sup> CRISPEN, S.135.

### 2.3.4 Bedeutung und Wirkprofil der Referenzsubstanzen

Als Referenzsubstanzen werden - im Gegensatz zu Kontrollsubstanzen - diejenigen Stoffe verstanden, die in den jeweiligen Modellen als Positivkontrolle mitgeführt wurden, um zu zeigen, dass das Modell an sich funktioniert, beziehungsweise, dass es misst, was es zu messen vorgibt (reliability).

Folgende Substanzen wurden in den Versuchen eingesetzt:

Diazepam im Open-Field und im Elevated Plus-Maze,

Imipramin im Tail-Suspension-Test.

#### 2.3.4.1 Diazepam

Diazepam (s. Abbildung 2.3.3) gehört zur Gruppe der Benzodiazepine und hat u.a. se-

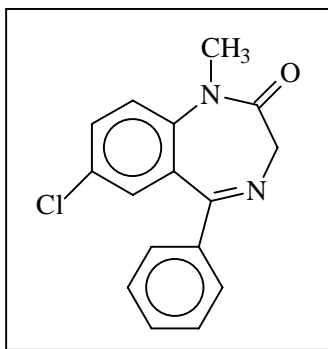


Abb. 2.3.3: Diazepam

derende, anxiolytische und muskelrelaxierende Eigenschaften. Benzodiazepine verstärken durch allosterische Bindung an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Chlorid-Komplex die GABA-Wirkung: Die Chloridkanäle werden geöffnet, durch die Hyperpolarisation resultiert eine verminderte Erregbarkeit der Zelle. Benzodiazepine sind demnach funktionelle Agonisten der GABA.

Beim Menschen wird Diazepam rasch und fast vollständig oral resorbiert. In der Leber wird es zum größten Teil demethyliert und danach zu Oxazepam hydroxyliert, welches als Glucuronid über die Niere ausgeschieden wird.<sup>73</sup>

Diazepam wurde im Open-Field als Referenzsubstanz für ein sedierendes Präparat verwendet, im Elevated Plus-Maze sollte es als Positivkontrolle für anxiolytische Wirkungen dienen<sup>74</sup>.

---

<sup>73</sup> vgl. MUTSCHLER, S.161ff.



### 2.3.4.2 Imipramin

Imipramin (s. Abbildung 2.3.4) zählt zu den trizyklischen Antidepressiva, die in Bezug auf ihre psychomotorischen und den Antrieb beeinflussenden Eigenschaften neutral sind. Es handelt sich um ein lipophiles Molekül, das demnach ein hohes Verteilungsvolumen im Körper aufweist.

Der exakte Wirkmechanismus der Antidepressiva ist noch nicht geklärt, sicher ist jedoch, dass sie in unterschiedlichem Ausmaß die Wiederaufnahme von Monoaminen im synaptischen Spalt hemmen und darüberhinaus auch Neurotransmitterrezeptoren direkt blockieren.

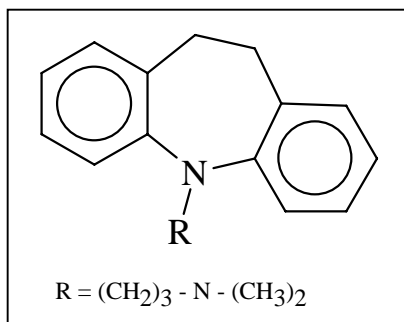


Abb. 2.3.4: Imipramin

Da die antidepressive Wirkung erst nach einer Latenzzeit von zwei bis drei Wochen eintritt, geht man davon aus, dass die Wirkung zumindest zum Teil durch eine Änderung der Rezeptordichte im ZNS zu erklären ist ( $\beta$ -Rezeptoren werden z.B. down-reguliert, dagegen werden  $\alpha_1$ -Rezeptoren up-reguliert). Antidepressiva würden nach dieser Vorstellung einen regulativen Eingriff in die zentrale noradrenerge und serotoninerge Neurotransmission bewirken.

Beim Menschen wird Imipramin rasch und gut oral aufgenommen, es unterliegt einem starken First-Pass-Mechanismus, bei dem unterschiedliche Biotransformationsreaktionen stattfinden. Hauptmetabolit ist Desipramin, welches ebenfalls antidepressiv wirksam ist. Die Metabolite werden vorwiegend renal ausgeschieden.<sup>75</sup>

Imipramin wurde im Tail-Suspension-Test als Positivkontrolle für eine antidepressive Substanz mitgeführt<sup>76</sup>.

<sup>74</sup> LISTER (1987).

<sup>75</sup> vgl MUTSCHLER, S.153ff.

<sup>76</sup> vgl z.B. PORSOLT (1977).

## 2.4 Tierexperimentelle Testmodelle

### 2.4.1 Bestimmung der Körpertemperatur

Zahlreiche zentral wirksame Substanzen beeinflussen nach akuter Gabe die Körpertemperatur von Versuchstieren.<sup>77</sup>

Übt eine Substanz einen Einfluss auf die Körpertemperatur aus, kann dies einen Hinweis auf den Zeitpunkt des Einsetzens und die Dauer zentraler Wirkungen einer Prüfsubstanz geben. Dies erleichtert es, in weiteren Versuchen den geeignetsten Zeitpunkt zur Sondierung der Prüfsubstanzen festzulegen.

Die Körpertemperatur von Mäuse wurde mit einem Digitalthermometer (DIGImed H 22, TSE Technical & Scientific Equipment GmbH, Bad Homburg) gemessen, dessen vorher in *Oleum Arachidis* eingetauchte Sonde etwa 2,5 cm tief in das Rektum eingeführt wurde. Wichtig ist dabei, die Eindringtiefe der Sonde bei allen Mäusen exakt gleich zu halten, da sonst Temperaturschwankungen innerhalb der Prüfungsgruppen vorgetäuscht werden können. Außerdem ist die Randomisierung der Versuchstiere bei diesem Modell besonders wichtig, da Untersuchungen zeigen, dass bei Gruppenhaltung bei den zuletzt gemessenen Tieren eines Käfigs die Körpertemperatur im Verhältnis zu den zu erst gemessenen signifikant erhöht ist.<sup>78</sup>

Die Temperatur wurde unmittelbar vor und danach in halbstündigen Abständen nach der Sondierung der Prüfsubstanzen über einen Gesamtzeitraum von bis zu 3 Stunden gemessen.

Dieser Versuch wurde sowohl mit nüchternen als auch mit Tieren ohne Einschränkung der Nahrungszufuhr durchgeführt.

Die Versuche wurden in der Regel am Vormittag vorgenommen, da die Körpertemperatur der Tiere einer zirkadianen Rhythmik unterliegt. Wurde ein Versuch ausnahmsweise zu einer anderen Tageszeit durchgeführt, so ist dies an entsprechender Stelle vermerkt.

---

<sup>77</sup> CLARK (1979, 1980).

<sup>78</sup> BORSINI (1989).

## 2.4.2 Narkoseversuche

### 2.4.2.1 Wirkprofil von Ketamin

Bei Ketamin (s. Abbildung 2.4.1) handelt es sich um ein Cyclohexanderivat, das beim Menschen einen als „dissoziative Anästhesie“ bezeichneten Zustand hervorruft, was zumindest zum Teil auf der Blockade von NMDA-Rezeptoren beruht. Der Patient befindet sich eher in einem Zustand geistiger Abwesenheit als in Narkose.

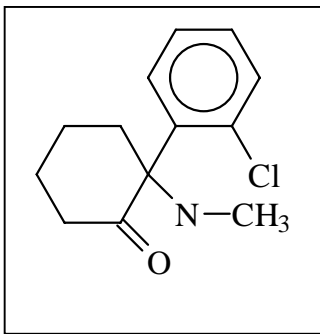


Abb. 2.4.1: Ketamin

Ketamin zeigt eine stark analgetische Wirkung, verringert den Skelettmuskeltonus nur wenig und beeinflusst die Atmung kaum. Es zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Halbwertszeit aus, weshalb es für den Tierversuch gut geeignet ist.

Ketamin verteilt sich rasch im Organismus, es wird nach hepatischer Metabolisierung renal ausgeschieden.<sup>79</sup>

### 2.4.2.2 Ketaminnarkose

Eine Veränderung der Narkosedauer durch zuvor gegebene Prüfsubstanzen ermöglicht es, Rückschlüsse auf zentral sedierende (Verlängerung der Schlafzeit) oder aktivierende (Verkürzung der Schlafzeit) Wirkungen zu ziehen.<sup>80</sup>

Als Narkosemittel wurde den Mäusen Ketamin in einer Dosierung von 150 mg/kg KG intraperitoneal verabreicht, bei älteren Kollektiven erwies es sich als sinnvoll, die Dosis auf 170 mg/kg KG zu erhöhen, um sicherzustellen, dass alle Tiere narkotisiert wurden.

Als Narkosedauer ist der Zeitraum zwischen Verschwinden und Wiederauftreten des Stellreflexes zu werten, d.h. ein Tier gilt als narkotisiert, wenn es sich, nachdem es auf den Rücken gedreht wurde, nicht spontan zurück dreht. Als Beendigung der Narkosezeit

<sup>79</sup> vgl MUTSCHLER, S.239.

<sup>80</sup> VOGEL, S.267.

ist zu werten, wenn das Tier sich – seinem Stellreflex entsprechend – aus der Rückenlage auf alle vier Pfoten zurückgedreht hat.<sup>81</sup>

Das Narkosemittel wurde 30 bzw. 60 Minuten nach Sondierung der Prüfsubstanzen gespritzt, die Mäuse wurden danach sofort in leere, offene Makrolonkäfige gesetzt. Es vergingen einige Minuten bis zum Eintritt des Narkosestadiums, in welchem die Tiere auf dem Rücken verblieben. Die Narkosedauer wurde mit Hilfe von Stoppuhren bestimmt, wobei die zuvor sondierte Prüfsubstanz der beobachtenden Person nicht bekannt war. Tiere, die das Narkosestadium nicht erreichten, wurden nicht in die Auswertung genommen.

Nach der Narkose verblieben die Mäuse noch solange in den leeren Käfigen, bis sie ihren Kopf selbständig anhoben, nach ca. 30 Minuten konnten sie wieder in ihre mit Streu gefüllten Käfige zurückgesetzt werden.

## 2.4.3 Open-Field

### 2.4.3.1 Allgemeines

Die Untersuchung im Open-Field dient der Quantifizierung der lokomotorischen Spontanaktivität von Versuchstieren<sup>82</sup>. Das Prinzip wird hier besprochen, da es sich bei dem in der Arbeit verwendeten Modell von WEISCHER um eine Modifikation des klassischen Open-Fields handelt.

Das klassische Modell besteht aus einer Box mit kreisrunder Grundfläche, die durch Linien in einzelne Felder unterteilt ist. Als Maß für die Motilität wird die Anzahl der Linienüberschreitungen gewertet, daneben können aus dem Aufenthaltsort der Tiere (eher im Schutz des Seitenrandes oder in der Mitte des Gerätes) Rückschlüsse auf deren Ängstlichkeit gezogen werden<sup>83</sup>.

Zahlreiche Pharmaka beeinflussen die Spontanaktivität von Versuchstieren, der Effekt muss aber in der Regel durch weitere Versuche überprüft werden<sup>84</sup>. Eine Reduktion der

---

<sup>81</sup> VANDERWENDE (1982).

<sup>82</sup> VOGEL, S.206.

<sup>83</sup> VOGEL, S.207.

<sup>84</sup> VOGEL, S.207.

Motilität kann zum Beispiel durch eine sedierende, aber auch durch eine muskelrelaxierende Substanz hervorgerufen werden.

#### 2.4.3.2 Modifiziertes Open-Field nach WEISCHER

Beim modifizierten Open Field handelt es sich um eine Apparatur, die neben der Bestimmung der Motilität von Mäusen auch eine Quantifizierung des Neugierverhaltens ermöglicht.<sup>85</sup>

Das Gerät besteht aus einer achteckigen Grundplatte mit einem Durchmesser von 28 cm, in deren Mitte sich ein im Grundriss quadratischer Pfeiler von 8 cm Seitenlänge und 17 cm Höhe befindet, so dass eine Art „Rundgang“ entsteht. Die Seitenwände sind ebenfalls 17 cm hoch und weisen in einer Höhe von 7 cm 16 kreisrunde Öffnungen mit einem Durchmesser von 2 cm auf, die in regelmäßigen Abständen angeordnet sind.

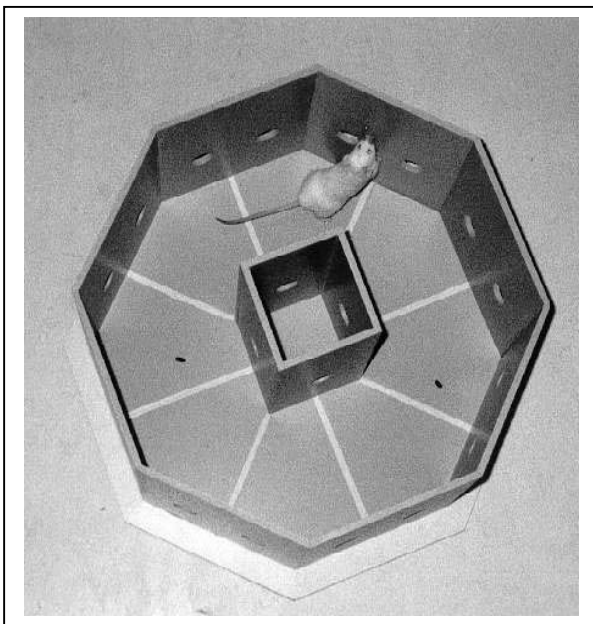


Abb. 2.4.2: modifiziertes Open-Field

Auch der Mittelpfeiler enthält an jeder seiner Seiten eine entsprechende Öffnung in gleicher Höhe.

Die Seitenwände und die Grundplatte sind in einem mittleren Grauton gestrichen, die Grundplatte ist zusätzlich durch acht weiße Linien, die jeweils die Mittelpunkte zweier gegenüberliegender Seiten des Achtecks verbinden, unterteilt (s. Abbildung 2.4.2).

Für diese Versuche wurden ausschließlich nicht nüchterne Tiere verwendet, die nach Sondierung bzw. Inhalation für fünf Minuten in das Gerät gesetzt wurden. Die Aufzeichnung erfolgte mit Hilfe einer Videokamera, der Versuch wurde anschließend am Bildschirm ausgewertet.

---

<sup>85</sup> WEISCHER (1976).

Bestimmt wurden die Anzahl der Linienüberschreitungen, die Häufigkeit des Rearings (einfaches Aufrichten) sowie die Zahl der Durchblicke durch die Öffnungen. Als Durchblicken wurde gewertet, wenn beide Augen der Maus von außen am Rand der Öffnung zu sehen waren.

Die Zahl der Linienüberschreitung gilt als Maß für die Motilität des Tieres, während die Häufigkeit der Durchblicke ein Maß für die Neugier darstellt („exploratory behaviour“), die selektiv durch einzelnen Pharmaka beeinflusst werden kann und somit vom einfachen „rearing“, das eher als unspezifisches Orientierungsverhalten gewertet werden kann, abzugrenzen ist.<sup>86</sup>

Nach den Untersuchungen von WEISCHER hat es keinen Einfluss auf das Ergebnis, ob die Mäuse den Versuch einmal oder mehrfach durchlaufen, auch die Tageszeit hat keinen signifikanten Einfluss auf das Verhalten der Tiere<sup>87</sup>. Zur besseren Vergleichbarkeit der Versuche wurden diese jedoch trotzdem zur selben Tageszeit durchgeführt.

#### 2.4.4 Lichtschrankenkäfige

Lichtschrankenkäfige dienen als Mittel zur Quantifizierung der Spontanaktivität von Versuchstieren.<sup>88</sup>

Im Verlauf der Experimente wurde folgendes, von H. SCHILLER konstruiertes Modell verwendet: Die üblichen Makrolonkäfige der Größe III (s.o.) sind mit vier Lichtschranken, von denen eine an der Quer- und drei an der Längsseite angebracht sind, versehen. Die Lichtschranken sind an einen PC angeschlossen, der die Durchtritte zählt und sie alle fünf Minuten addiert.

Es wurden jeweils drei Mäuse einer Behandlungsgruppe in einen Käfig gesetzt und gemeinsam ausgewertet. Die Käfigböden waren mit Streu bedeckt, die Tiere hatten im Messzeitraum Zugang zu Wasser und Futter, die normalen Haltungsbedingungen waren also nachgeahmt.

---

<sup>86</sup> WEISCHER (1976).

<sup>87</sup> WEISCHER (1976).

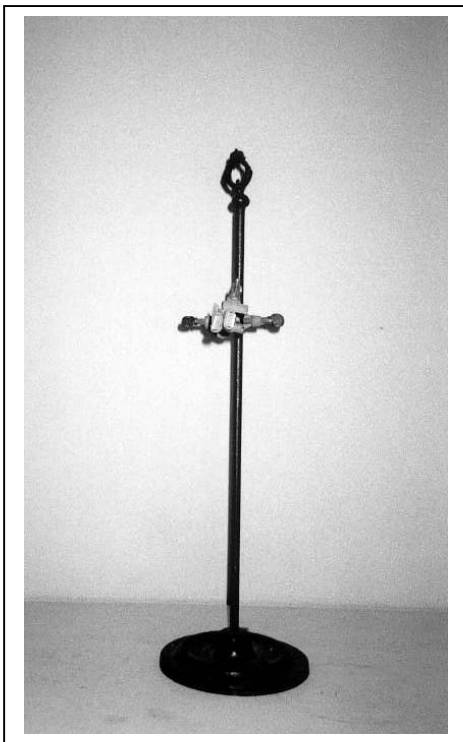
<sup>88</sup> SAGHAL, S.14.

Diese Messmethode erlaubt es, mehrere Tiere gleichzeitig direkt nach der Sondierung zu beobachten. Der Messzeitraum kann beliebig lang sein, so dass der Zeitpunkt der maximalen Ausprägung eines motilitätssteigernden oder -senkenden Effekts relativ genau bestimmt werden kann.

### 2.4.5 Tail-Suspension-Test

Beim Tail-Suspension-Test<sup>89</sup> handelt es sich um ein Testmodell, das in Anlehnung an den von PORSOLT et al. entwickelten Forced-Swimming-Test<sup>90</sup> der Prüfung auf antidepressive Aktivität von Pharmaka dient.

Beide Testmodelle basieren auf dem Konzept der sogenannten „searching-waiting strategy“<sup>91</sup>, das von der Hypothese ausgeht, dass Versuchstiere, wenn sie einer für sie unlösbaren, unangenehmen Situation ausgesetzt sind, abwechselnd zwei Arten von Verhalten zeigen:



den Versuch durch Aktivität der Situation zu entkommen („searching“) auf der einen Seite und Phasen der Immobilität („waiting“) auf der anderen Seite<sup>92</sup>. Untersuchungen zeigen, dass die Dauer der Immobilitätsphasen durch Antidepressiva, aber auch durch Psychostimulantien verkürzt wird<sup>93</sup>.

Beim Forced-Swimming-Test werden Ratten in wassergefüllte Plexiglaszylindern, aus denen sie nicht entkommen können, gesetzt, nach einiger Zeit zeigen sie hier ein Verhalten von relativer Reglosigkeit, es werden nur minimale Schwimmbewegungen ausgeführt, um den Kopf über Wasser zu halten.

Abb. 2.4.3: Tail-Suspension-Test

<sup>89</sup> vgl. STERU (1985).

<sup>90</sup> vgl. PORSOLT (1978).

<sup>91</sup> vgl. THIERRY (1984).

<sup>92</sup> vgl. STERU (1985).

<sup>93</sup> vgl. PORSOLT (1977), STERU (1985).

Beim Tail-Suspension-Test werden Mäuse in einer dafür konstruierten Vorrichtung (s. Abbildung 2.4.3) in 40 cm Höhe über dem Boden kopfüber am Schwanz aufgehängt und über einen Zeitraum von 6 Minuten beobachtet. In der ersten Minute versuchen sich die Tiere durch lebhaftere Bewegungen aus ihrer Lage zu befreien, im weiteren Zeitverlauf zeigen sie jedoch immer wieder Phasen von Regungslosigkeit, in denen sie eine charakteristische Haltung, bei der alle vier Pfoten eng am Körper gehalten werden (s. Abbildung 2.4.4), einnehmen.

Die Mäuse wurden 60 Minuten vor Versuchsbeginn sondiert, jeweils vier Tiere wurden parallel in die Apparatur gehängt, wobei durch Trennwände gewährleistet war, dass sie visuell von ihrer Umgebung abgeschirmt waren. Die Versuchsauswertung erfolgte mittels Videoaufzeichnung, bestimmt wurde kumulativ die Dauer der Immobilitätsphasen.

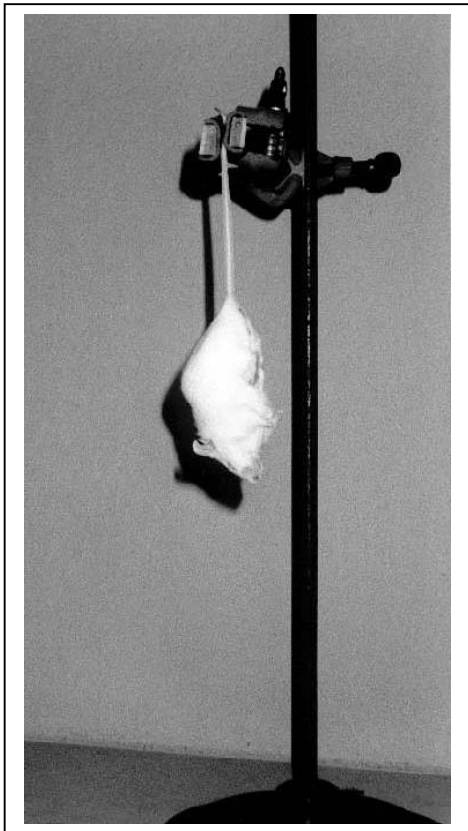


Abb. 2.4.4: Immobilitätshaltung

Als Referenzsubstanz wurde Imipramin<sup>94</sup> in einer Dosierung von 30 mg/kg KG verwendet.

Tiere, die durch zu heftige Bewegungen aus der Apparatur herunterfielen und solche, denen es gelang, am eigenen Schwanz emporzuklettern, wurden nicht gewertet.

Durch Polsterung der Klemmapparatur war weitgehend sichergestellt, dass die Mäuse keinen Schmerz empfanden<sup>95</sup>.

Die Vorteile gegenüber dem Forced-Swimming-Test bestehen zum einen darin, dass es im Verlauf des Versuchs nicht zu einer Hypothermie der Versuchstiere kommt, wie dies im Wasserbad der Fall ist, der Tail-Suspension-Test sensitiver für niedrigere Konzentrationen von Testsubstanzen ist<sup>96</sup> und er zum anderen besser als der Forced-

Swimming-Test Serotonin-Wiederaufnahmehemmer erfasst<sup>97</sup>.

<sup>94</sup> STERU(1985).

<sup>95</sup> THIERRY (1986).

<sup>96</sup> STERU (1985).



### 2.4.6 Elevated Plus-Maze

Der Elevated-Plus-Maze-Test dient der Testung auf anxiogene und anxiolytische Wirkungen von Pharmaka.<sup>98</sup> Er wurde 1985 von PELLOW et al. für Ratten entwickelt<sup>99</sup>, LISTER wendete ihn erstmals bei Mäusen an<sup>100</sup>.

Das Modell beruht auf der natürlichen Abneigung von Nagern, offene Räume zu betreten<sup>101</sup>.



Abb. 2.4.5: Elevated-Plus-Maze

Die Apparatur für Mäuse besteht aus zwei offenen und zwei geschlossenen Armen, die in 40 cm Höhe installiert sind (s. Abbildung 2.4.5). Die Arme sind jeweils 30 cm lang und 5 cm breit, die Wände der geschlossenen Arme sind 15 cm hoch. Um den Rand der offenen Arme ist eine 1 cm hohe weiße Leiste befestigt. In der Mitte befindet sich eine freie quadratische Fläche mit einer Seitenlänge von 5 cm. Der Boden der Arme ist mit schwarzer Kunststoffolie beklebt, die Wände des Modells sind in weißer Farbe gestrichen.

Die Maus wird zu Beginn des Versuches auf das mittlere freie Feld gesetzt, wobei ihr Kopf einem geschlossenen Arm zugewandt ist. In der Regel läuft sie nun in diesen geschlossenen Arm, beginnt aber nach einiger Zeit, das Modell zu explorieren und sich auch auf die offenen Arme zu bewegen.

Für die Versuche wurden ausschließlich nicht nüchterne Tiere verwendet. Der Beobachtungszeitraum betrug fünf Minuten, gezählt wurde die Gesamtzahl der Eintritte in offene und geschlossene Arme, wobei als Eintritt galt, wenn die Maus sich mit allen vier

---

<sup>97</sup> PERRAULT (1992).

<sup>98</sup> VOGEL, S.234.

<sup>99</sup> PELLOW (1985).

<sup>100</sup> LISTER (1987).

Pfoten auf dem Arm befand. Zusätzlich wurde die Zeit bestimmt, die das Tier auf den offenen und geschlossenen Armen verbrachte.

Aus den bestimmten Werten wurden mehrere Quotienten gebildet:

1. die Zeit auf den offenen Armen im Verhältnis zur Zeit auf den geschlossenen Armen (Angabe in Prozent)
2. die Zeit auf den offenen Armen im Verhältnis zur Gesamtzeit, die das Tier auf offenen und geschlossenen Armen verbringt (Angabe in Prozent)
3. die Zeit auf den offenen Armen im Verhältnis zum Beobachtungszeitraum (5 Minuten) (Angabe in Prozent)
4. die Anzahl der Eintritte in die offenen Arme in Relation zur Anzahl der Eintritte in geschlossene Arme (Angabe in Prozent)
5. die Anzahl der Eintritte in die offenen Arme in Relation zur Gesamtzahl aller Eintritte (Angabe in Prozent).

Die Quotienten unter 2. und 4. dienen als Maß für die beim Tier vorhandene Angst, klassische Anxiolytika (z.B. Benzodiazepine) erhöhen den Wert der Quotienten gegenüber den Kontrollen, erniedrigt wird er beispielsweise durch Coffein. Das trizyklische Antidepressivum Imipramin zeigt keinen signifikanten Effekt<sup>102</sup>.

Als Referenzsubstanz wurde daher Diazepam in einer Konzentration von 1 mg/kg Körpergewicht eingesetzt.

LISTER weist darauf hin, dass es sicherer sei, wenn die Tiere „naive to the test“ sind, das heißt, das Testmodell zum ersten Mal durchlaufen. Bei mit Chlordiazepoxid, einem Benzodiazepin, behandelten Tieren fand er eine Verminderung der Angstindizes im Vergleich zum vorhergehenden Versuch, wenn die Tiere das Modell nach 48 Stunden nochmals durchliefen<sup>103</sup>. Obwohl er diesen Effekt bei den Kontrolltieren nicht beobachtete, liegt es nahe zu vermuten, dass „naive“ Tiere sensitiver auf anxiolytische Substanzen reagieren, deshalb wurden nur solche in den Versuchen verwendet.

---

<sup>101</sup> LISTER (1987).

<sup>102</sup> LISTER (1987).

<sup>103</sup> LISTER (1987).

## 2.4.7 Chronologie der durchgeführten Versuche

Tabelle 4.2.1 gibt einen Überblick über den zeitlichen Ablauf der durchgeführten Versuche.

Reihenfolge	Modell	Extrakte	Dosierung
1	Körpertemperatur	Lav-96, Lav-0	250, 500 mg/kg, oral
2	Narkose	Lav-96, Lav-0	250, 500 mg /kg, oral
3	Tail-Suspension	Lav-50, Lav-0	250, 500 mg /kg, oral
4	Open Field	Lav-96	400, 500 mg /kg, oral
5	Open Field	Lav-96	ca. 18 mg/kg, inhalativ
6	Narkose	Lav-96	ca. 18 mg/kg, inhalativ
7	Open Field	Lav-96, Lav-0	1, 5, 20 mg/kg, oral
8	Narkose	Lav96, Lav-0	5, 50 mg/kg, oral
9	Motilitätskäfig	Lav-96	ca. 18 mg/kg, inhalativ
10	Motilitätskäfig	Lav-70	5 mg/kg, oral
11	Open Field	Lav-70	5 mg/kg, oral
12	Elevated Plus-Maze	Lav-70	5 mg/kg, oral

Tab.4.2.1: Chronologie der Versuche

## 2.5 Statistische Auswertung

### 2.5.1 Beschreibende Statistik

Aus den in den Versuchen ermittelten Daten wurden jeweils der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung und der Standardfehler berechnet, wobei sich die Größen aus folgenden Formeln ergeben:

1. arithmetischer Mittelwert:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

2. Standardabweichung des arithmetischen Mittelwertes (SD = Standard Deviation):

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

3. Mittlerer Fehler (Standard Error of the Mean = S.E.M.):

$$S.E.M. = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Die Angabe der Werte in den Diagrammen und Tabellen erfolgt - wenn nicht anders angegeben - als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  S.E.M. .

## 2.5.2 Statistische Tests

Um zu prüfen, ob sich die in den Versuchen ermittelten Ergebnisse für die Prüfgruppen signifikant von denen der Kontrollgruppen unterscheiden, wurde der U-Test von Mann, Whitney und Wilcoxon verwendet. Dieser Test ist für unverbundene Stichproben geeignet und setzt keine Normalverteilung der Grundgesamtheit voraus. Es können jeweils zwei Stichproben miteinander verglichen werden.

Dazu werden die Werte der Größe nach geordnet, jedem Wert wird ein Rangplatz zugeordnet. Die zu einer Prüfgruppe gehörenden Rangplätze werden nun zur Rangsumme R

addiert. Die Testgröße  $U$  errechnet sich für die beiden Stichproben A und B folgendermaßen:

$$U_A = R_A - \frac{1}{2} n_A (n_A + 1)$$

$$U_B = R_B - \frac{1}{2} n_B (n_B + 1)$$

wobei gilt:  $U_A + U_B = n_A \cdot n_B$

Der kleinere der beiden Werte  $U_A$  und  $U_B$  stellt die Testgröße  $U$  dar. Ist sie kleiner als der kritische Wert für die entsprechenden Stichprobenumfänge  $n_A$  und  $n_B$  und die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$ , kann die Nullhypothese verworfen werden, das bedeutet, dass sich die gewählten Stichproben in ihren Werten signifikant unterscheiden.<sup>104</sup>

Das Signifikanzniveau bezieht sich in den Diagrammen und Tabellen jeweils auf die Kontrollgruppe (wenn nicht anders angegeben) und wird folgendermaßen dargestellt:

$p \leq 0,05$	*
$p \leq 0,01$	**
$p \leq 0,001$	***

wobei  $p$  der Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  entspricht.

---

<sup>104</sup> vgl. HARMS, S.206f.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Bestimmung der Körpertemperatur

Die Bestimmung der Körpertemperatur im Zeitverlauf erfolgte zunächst nach Gabe von 250 mg/kg KG der Extrakte Lav-96 und Lav-0. Die Temperatur wurde 1/2 bis zu 2 Stunden nach Sondierung der Substanzen gemessen, die Gruppengröße lag bei 5-6 Tieren.

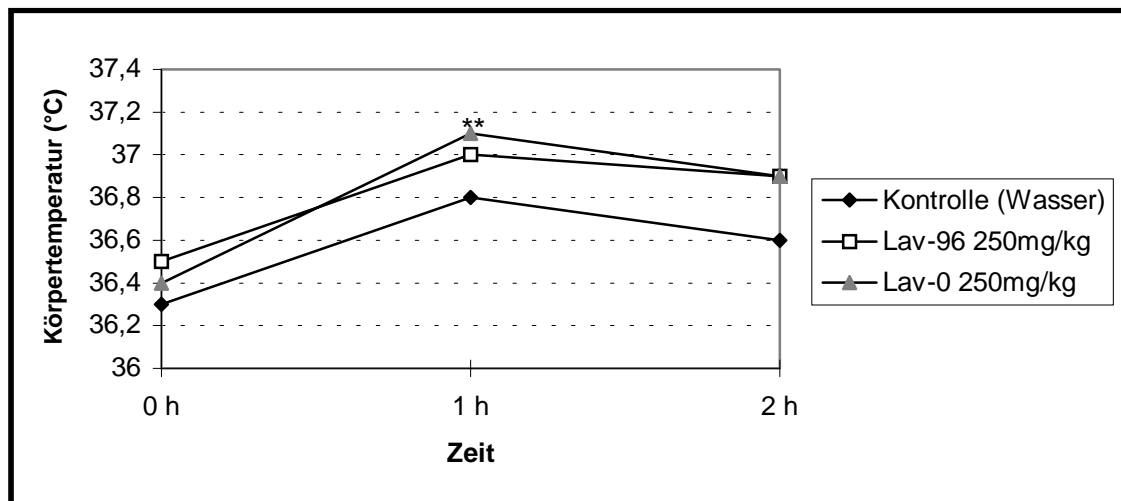


Abb.3.1.1: Temperaturverlauf 1 und 2 Stunden nach oraler Gabe von 250 mg/kg Lav-96 bzw. Lav-0

In Tabelle 3.1.1 ist der Verlauf der Körpertemperaturen verzeichnet, wobei sich die Angabe des Signifikanzniveaus in allen Tabellen dieser Form auf den  $T_0$ -Wert der jeweiligen Prüfgruppe bezieht.

Prüfsubstanz	n	$T_0$ +/- S.E.M.	$T_{1h}$ +/- S.E.M.	p	$T_{2h}$ +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	5	36,3 +/- 0,2	36,8 +/- 0,3	n.s.	36,6 +/- 0,2	n.s.
Lav-96 250 mg/kg	6	36,5 +/- 0,3	37,0 +/- 0,2	n.s.	36,9 +/- 0,2	n.s.
Lav-0 250 mg/kg	5	36,4 +/- 0,1	37,1 +/- 0,1	0,01	36,9 +/- 0,1	n.s.

Tab.3.1.1: Temperaturverlauf 1 und 2 Stunden nach oraler Gabe von 250 mg/kg Lav-96 bzw. Lav-0

250 mg/kg KG des Extraktes Lav-96 steigerten die Körpertemperatur nach einer Stunde um 0,5 °C, der Extrakt Lav-0 führte zu einer Steigerung um 0,7 °C (s. Abbildung 3.1.1),

wobei hier der 1-h-Wert im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erhöht war ( $p=0,01$ ). Der Unterschied war allerdings nicht so ausgeprägt, wenn die Temperaturdifferenzen der Lavendelgruppe mit denen der Kontrolle verglichen wurden (s. Tabelle 3.1.2). Nach zwei Stunden war in allen Prüfgruppen wieder ein Abfall der Körpertemperatur im Vergleich zum 1-h-Wert zu beobachten (s. Abbildung 3.1.1).

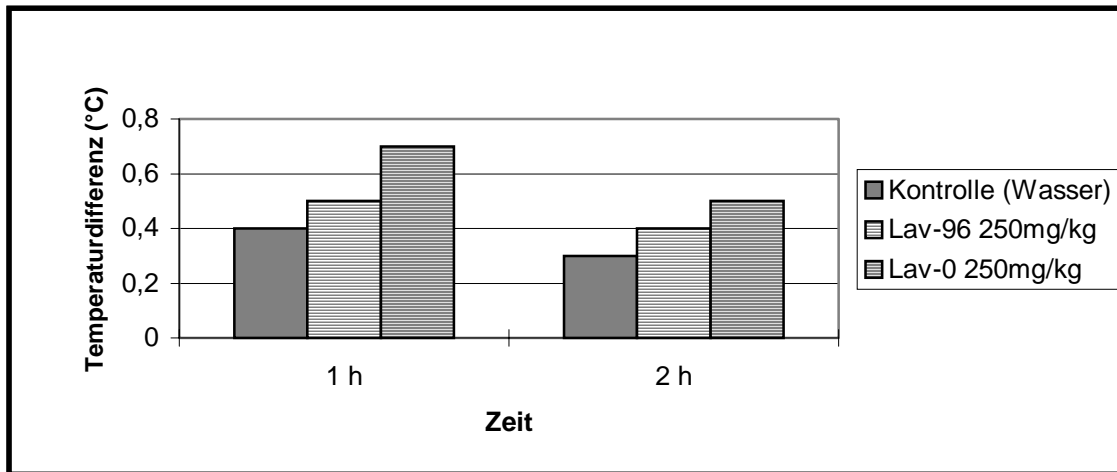


Abb.3.1.2: Temperaturdifferenzen im Vergleich zum Ausgangswert 1 und 2 Stunden nach oraler Gabe von 250 mg/kg Lav-0 bzw. Lav-96

Prüfsubstanz	N	$\Delta_{1h}$ +/- S.E.M.	p	$\Delta_{2h}$ +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	5	0,4 +/- 0,2		0,3 +/- 0,1	
Lav-96 250 mg/kg	6	0,5 +/- 0,2	n.s.	0,4 +/- 0,3	n.s.
Lav-0 250 mg/kg	5	0,7 +/- 0,2	n.s.	0,5 +/- 0,2	n.s.

Tab.3.1.2: Temperaturdifferenzen im Vergleich zum Ausgangswert 1 und 2 Stunden nach oraler Gabe von 250 mg/kg Lav-0 bzw. Lav-96

Im nächsten Versuch wurde die Gruppengröße auf 9-10 Tiere erhöht. Dieser Versuch wurde ausnahmsweise am Nachmittag durchgeführt. Die Ausgangstemperaturen der Tiere waren vermutlich dadurch im Vergleich zu den anderen Versuchen erhöht. Eine Steigerung über diesen hohen Ausgangswert wurde nach Gabe keiner der beiden Ex-trakte (250 mg/kg KG) weder nach einer halben noch nach einer Stunde beobachtet (s. Abbildung und Tabelle 3.1.3).

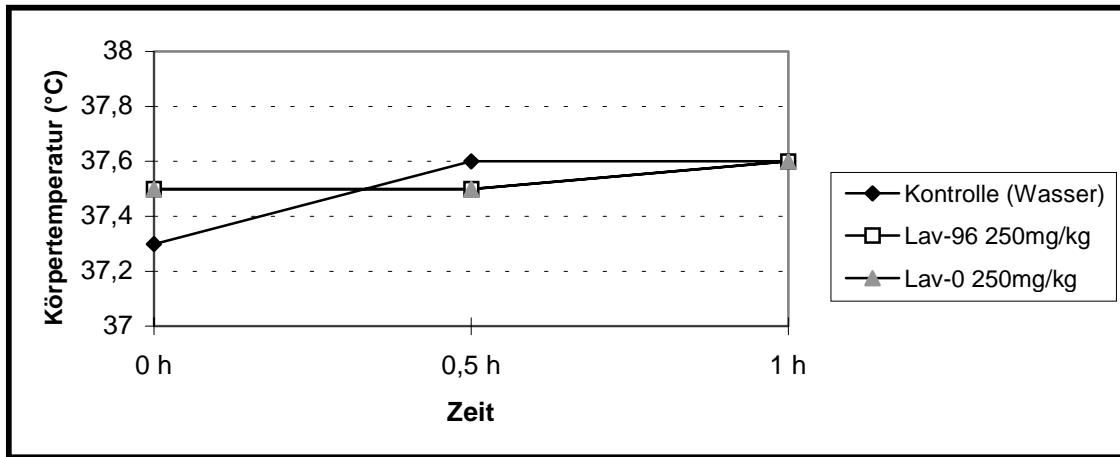


Abb.3.1.3: Temperaturverlauf 1/2 und 1 Stunde nach oraler Gabe von 250 mg/kg Lav-96 bzw. Lav-0

Prüfsubstanz	n	T <sub>0</sub> +/- S.E.M.	T <sub>1/2h</sub> +/- S.E.M.	p	T <sub>1h</sub> +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	10	37,3 +/- 0,2	37,6 +/- 0,2	n.s.	37,6 +/- 0,2	n.s.
Lav-96 250 mg/kg	9	37,5 +/- 0,2	37,5 +/- 0,2	n.s.	37,6 +/- 0,1	n.s.
Lav-0 250 mg/kg	9	37,5 +/- 0,1	37,5 +/- 0,2	n.s.	37,6 +/- 0,2	n.s.

Tab.3.1.3: Temperaturverlauf 1/2 und 1 Stunde nach oraler Gabe von 250 mg/kg Lav-96 bzw. Lav-0

Nachfolgend wurde die Dosierung des Extraktes Lav-96 auf 500 mg/kg KG erhöht. Bestimmt wurde die Temperatur eine und zwei Stunden nach Sondierung. Bei diesem Versuch wurden nüchterne Tiere verwendet, die Gruppengröße lag bei 14-16 Tieren.

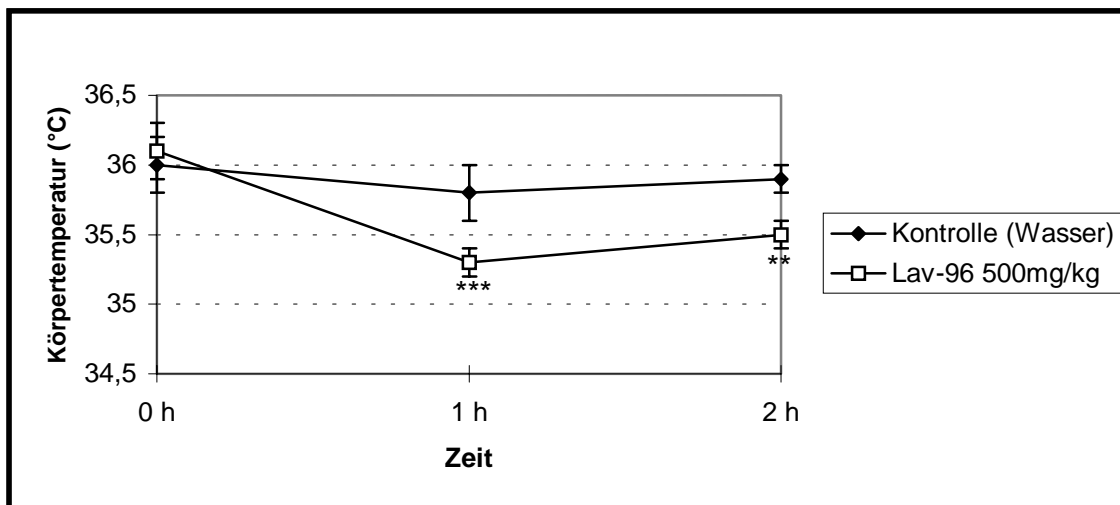


Abb.3.1.4: Temperaturverlauf 1 und 2 Stunden nach oraler Gabe von 500 mg/kg Lav-96, Tiere nüchtern



In diesem Versuch ergab sich eine signifikante Reduktion der Körpertemperatur nach Sondierung des ethanolischen Lavendelextraktes um 0,8 °C ( $p=0,001$ ) eine bzw. 0,5 °C ( $p=0,005$ ) zwei Stunden nach Sondierung, das Maximum war bereits nach einer Stunde erreicht (s. Abbildung und Tabelle 3.1.4).

Prüfsubstanz	n	T <sub>0</sub> +/- S.E.M.	T <sub>1h</sub> +/- S.E.M.	p	T <sub>2h</sub> +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	14	36,0 +/- 0,2	35,8 +/- 0,1	n.s.	35,9 +/- 0,1	n.s.
Lav-96 500 mg/kg	16	36,1 +/- 0,2	35,3 +/- 0,2	0,001	35,5 +/- 0,1	0,005

Tab.3.1.4: Temperaturverlauf 1 und 2 Stunden nach oraler Gabe von 500 mg/kg Lav-96, Tiere nüchtern

Auch wenn die Veränderung der Körpertemperatur als Differenz zu den Vorbehandlungswerten berechnet wird, unterschieden sich in diesem Versuch Kontroll- und Behandlungsgruppe signifikant (s. Abbildung und Tabelle 3.1.5).

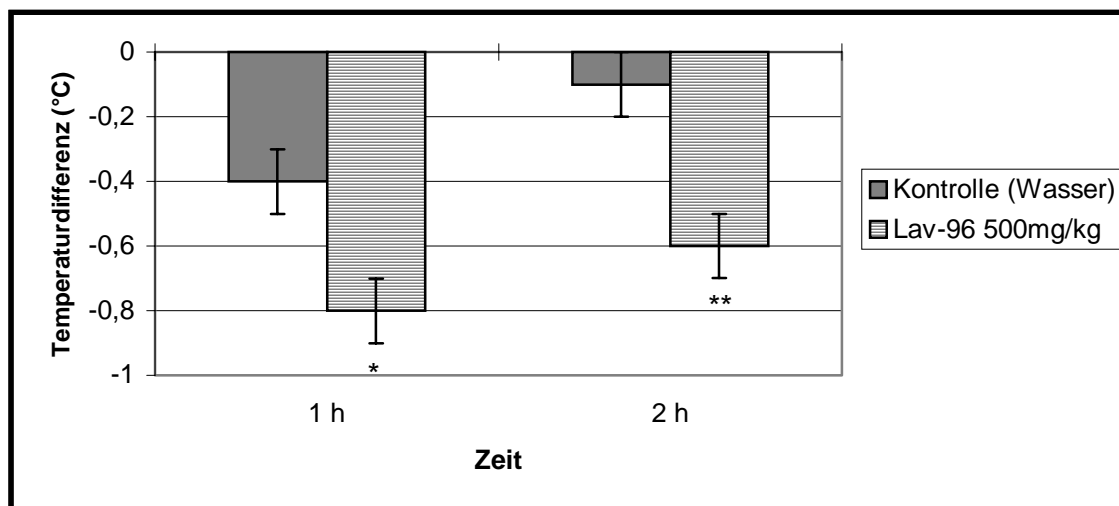


Abb.3.1.5: Temperaturdifferenzen im Vergleich zum Ausgangswert 1 und 2 Stunden nach oraler Gabe von 500 mg/kg Lav-96, Tiere nüchtern

Prüfsubstanz	n	$\Delta_{1h}$ +/- S.E.M.	P	$\Delta_{2h}$ +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	14	-0,4 +/- 0,1		-0,1 +/- 0,1	
Lav-96 500 mg/kg	16	-0,8 +/- 0,1	0,025	-0,6 +/- 0,1	0,005

Tab.3.1.5: Temperaturdifferenzen im Vergleich zum Ausgangswert 1 und 2 Stunden nach oraler Gabe von 500 mg/kg Lav-96, Tiere nüchtern

Fasst man die durchgeführten Temperaturversuche zusammen, so ergibt sich folgendes Ergebnis: Eine signifikante Veränderung der Körpertemperatur wurde nur mit dem Extrakt Lav-96 in einer Dosierung von 500 mg/kg KG bei nüchternen Tieren erzielt.

### **3.2 Narkoseversuche**

Die Narkoseversuche wurden zu zwei Zeitpunkten durchgeführt: Zunächst unmittelbar nach den Temperaturversuchen, wobei die Lavendelextrakte in relativ hoher Dosierung gegeben wurden, später in niedrigerer Dosierung, nachdem sich im Open-Field gezeigt hatte, dass die Extrakte dort in Konzentrationen von nur 5 mg/kg KG wirksam waren (s.u.).

Als Narkosemittel wurde Ketamin in einer Dosierung von 150 mg/kg intraperitoneal appliziert, diese Dosierung wurde in späteren Versuchen auf 170 mg/kg erhöht.

Begonnen wurde, wie auch bei den Temperaturversuchen, mit einer Dosierung von 250 mg/kg KG, der Zeitraum zwischen Sondierung und Ketamininjektion betrug dabei 60 Minuten. Drei Tiere der Kontroll- und eines der Lav-0-Gruppe erreichten das Narkosestadium nicht und mussten deshalb aus der Wertung genommen werden, so dass die Gruppengröße letztendlich bei 7-9 Tieren lag.

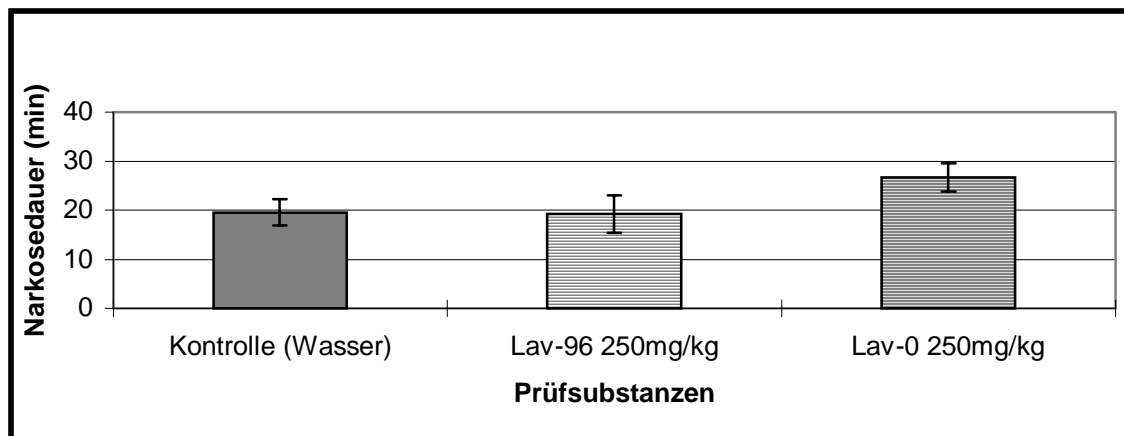


Abb.3.2.1: Narkosedauer 1 Stunde nach oraler Gabe von 250 mg/kg Lav-96 bzw. Lav-0; Ketamindosierung: 150 mg/kg

Prüfsubstanzen	n	Narkosedauer (min)	Standardfehler (+/-)	p
Kontrolle (Wasser)	7	19,5	2,6	
Lav-96 250 mg/kg	9	19,2	3,8	n.s.
Lav-0 250 mg/kg	9	26,7	2,9	n.s.

Tab.3.2.1: Narkosedauer 1 Stunde nach oraler Gabe von 250 mg/kg Lav-96 bzw. Lav-0; Ketamindosierung: 150 mg/kg

Es deutete sich bei diesem Versuch allenfalls eine geringfügige, nicht signifikante Verlängerung der Narkosedauer um 7,5 Minuten durch den Extrakt Lav-0 an (s. Abbildung 3.2.1). Der Extrakt Lav-96 zeigte in diesem Versuch überhaupt keinen Effekt, die mittlere Narkosedauer dieser Prüfgruppe entsprach fast exakt derjenigen der Kontrollgruppe.

Weshalb sich die Narkosedauer der Tiere des ersten Versuchs im Mittel fast um 10 Minuten kürzer war als in den folgenden Versuchen war nicht zu eruieren.

Anschließend wurden beide Extrakte in einer höheren Dosierung (500 mg/kg KG) getestet. Die Ketamindosierung betrug wiederum 150 mg/kg KG, die Tiere wogen mit 30-40 Gramm etwas mehr als im vorherigen Versuchs. Neun von insgesamt 52 Tieren erreichten das Narkosestadium nicht, wobei fünf der Lav-0-, drei der Lav-96- und eines der Kontrollgruppe angehörten, so dass letztlich nur 24 Tiere in der Kontroll- und 20 Tiere in der Lav-0-Gruppe gewertet werden konnten, für die Lav-96-Gruppe standen nur acht Tiere zur Verfügung.

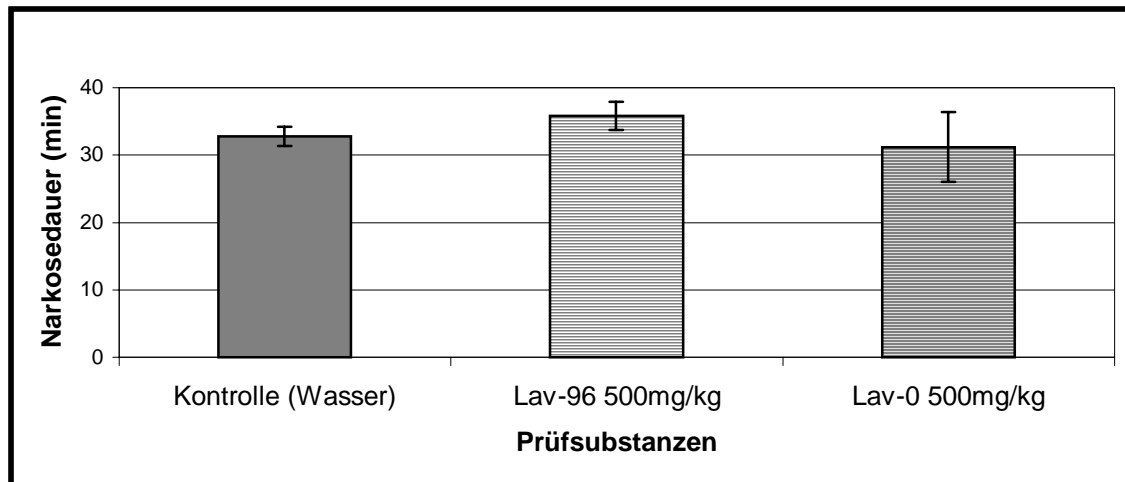


Abb.3.2.2: Narkosedauer 1 Stunde nach oraler Gabe von 500 mg/kg Lav-96 bzw. Lav-0; KG 30-40 g Ketamindosierung: 150 mg/kg

Prüfsubstanz	n	Narkosedauer (min)	Standardfehler (+/-)	p
Kontrolle (Wasser)	24	32,8	1,4	
Lav-96 500 mg/kg	8	35,8	5,2	n.s.
Lav-0 500 mg/kg	20	31,2	2,1	n.s.

Tab.3.2.2: Narkosedauer 1 Stunde nach oraler Gabe von 500 mg/kg Lav-96 bzw. Lav-0; KG 30-40 g Ketamindosierung: 150 mg/kg

Hier zeigte sich, dass weder Extrakt Lav-96 noch der Extrakt Lav-0 in einer Dosierung von 500 mg/kg KG einen signifikanten Einfluss auf die Narkosedauer ausübten (s. Abbildung und Tabelle 3.2.2).

Deshalb wurden mit hohen Lavendeldosierungen keine weiteren Narkoseversuchen durchgeführt.

In einer zweiten Reihe von Narkoseversuchen wurden Lavendeldosierungen getestet, die nur 1/100stel der zunächst verwendeten Dosierungen betragen. Begonnen wurde diese Versuchsreihe mit einem Inhalationsversuch, bei dem 200 mg Lav-96 in 2 ml Ethanol gelöst und auf Filterpapier in ein 5-l-Gefäß gebracht wurden, in das nun jeweils zwei Mäuse für fünf Minuten gesetzt wurden. Als Kontrollsubstanz wurden 2 ml Ethanol entsprechend eingesetzt.

Bei diesem Versuch wurde Ketamin in einer Dosierung von 170 mg/kg KG verwendet, welches den Tieren unmittelbar nach der Inhalation injiziert wurde. Die Tiere hatten ein Körpergewicht von 30-45 Gramm, das Narkosestadium wurde von einem Tier der Lavendelgruppe nicht erreicht, so dass die Gruppengröße 9-10 Tiere betrug.

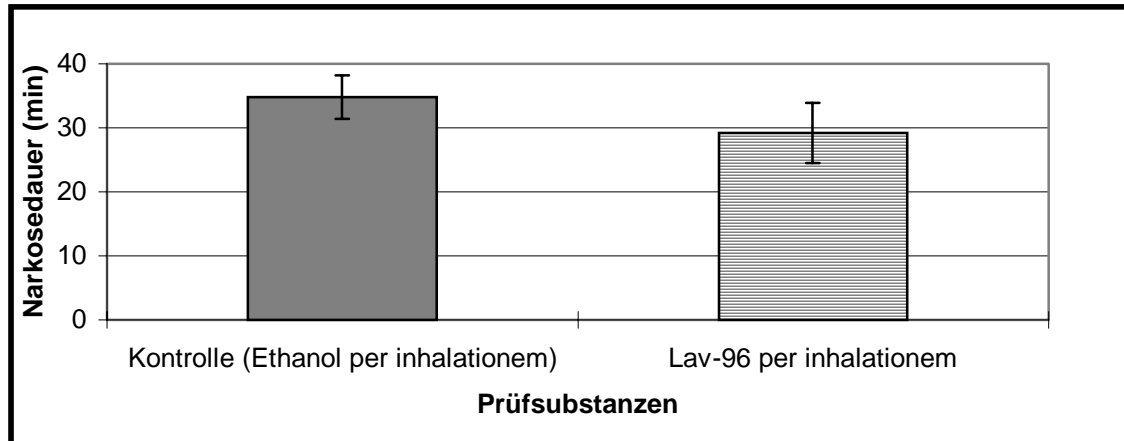


Abb.3.2.3: Narkosedauer unmittelbar nach 5-minütiger Inhalation von Lav-96; KG 30-45 g  
Ketamindosierung: 170 mg/kg

Prüfsubstanzen	n	Narkosedauer (min)	Standardfehler (+/-)	p
Kontrolle (Ethanol per inhalationem)	10	34,8	3,4	
Lav-96 per inhalationem	9	29,2	4,7	n.s.

Abb.3.2.3: Narkosedauer unmittelbar nach 5-minütiger Inhalation von Lav-96; KG 30-45 g  
Ketamindosierung: 170 mg/kg

Es trat keine signifikante Veränderung der Narkosezeit auf (s. Tabelle 3.2.3), die leichte Reduktion um 5,6 Minuten durch den Lavendelextrakt ist wohl am ehesten auf die Streuung zurückzuführen.

Abschließend wurden niedrige Extraktdosierungen nach oraler Zufuhr auf eine Beeinflussung der Narkosedauer geprüft. Sondiert wurden 5 bzw. 20 mg/kg KG des Extraktes Lav-0 und 5 mg/kg KG Lav-96. Die Ketaminapplikation (170 mg/kg KG) erfolgte eine Stunde nach Sondierung. Die Gruppengröße lag bei 17-18 Tieren, mit Ausnahme der Gruppe, die Lav-0 in einer Dosierung von 50 mg/kg Kg erhielt: Für diese Prüfgruppe standen nur 8 Versuchstiere zur Verfügung.

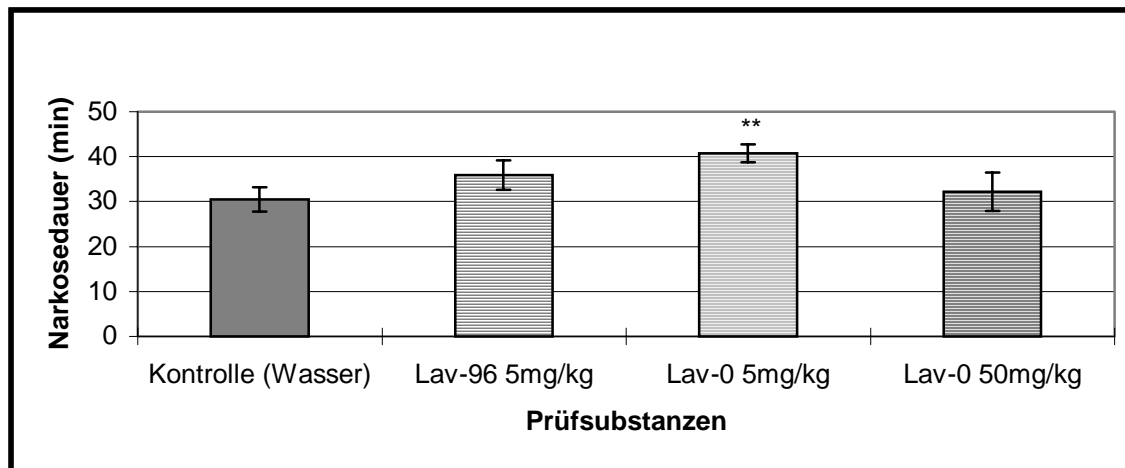


Abb.3.2.4: Narkosedauer eine Stunde nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-96 bzw. 5 und 50 mg/kg Lav-0 Ketamindosierung: 170 mg/kg

Prüfsubstanz	n	Narkosedauer (min)	Standardfehler (+/-)	p
Kontrolle (Wasser)	18	30,5	2,7	
Lav-96 5 mg/kg.	17	35,9	3,3	n.s.
Lav-0 5 mg/kg	18	40,7	2,1	0,005
Lav-0 50 mg/kg	8	32,2	4,3	n.s.

Tab.3.2.4: Narkosedauer eine Stunde nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-96 bzw. 5 und 50 mg/kg Lav-0 Ketamindosierung: 170 mg/kg

Der wässrige Extrakt Lav-0 verlängerte in einer Dosierung von 5 mg/kg KG die Narkosezeit signifikant um 10,2 Minuten ( $p=0,005$ ), das entspricht einer Verlängerung um circa 30 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach Gabe von 50 mg/kg war dieser Effekt nicht nachweisbar (s. Abbildung 3.2.4). Auch der ethanolische Extrakt Lav-96 führte zu einer geringfügigen, jedoch nicht signifikanten Verlängerung der Narkosedauer um 5,4 Minuten (s. Tabelle 3.2.4).

Zusammenfassend lässt sich feststellen: Einzig bei oraler Gabe einer niedrigen Dosis des Extraktes Lav-0 wurde eine signifikante Verlängerung der Schlafzeit bei den Versuchstieren erzielt (s. Abbildung 3.2.5).

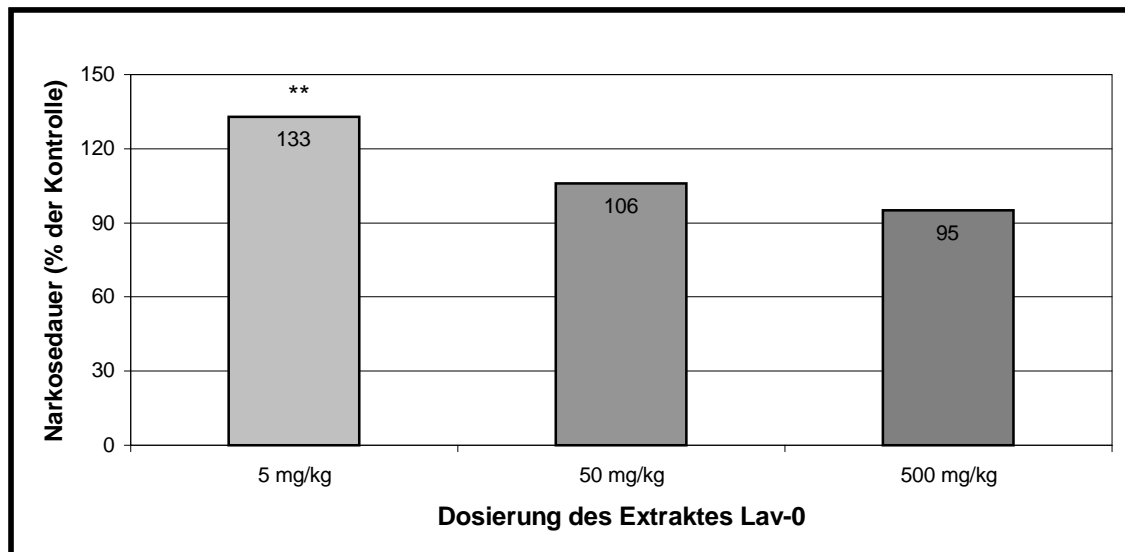


Abb.3.2.5: Narkosedauer in % der Kontrolle nach oraler Gabe von Lav-0; Ketamindosierung: 150-170 mg/kg

### 3.3 Modifiziertes Open-Field

Bei den Open-Field-Versuche wurden die Anzahl der Linienüberschreitungen (Motilität), die Anzahl der Durchblicke durch die Öffnungen (Neugier) und die Häufigkeit des einfachen Aufrichtens (Rearing) bewertet.

Begonnen wurde wiederum mit hohen Dosierungen der Lavendelextrakte, zunächst wurden 400 mg/kg Körpergewicht des Extraktes Lav-96 verwendet. Als Kontrollsubstanz diente Diazepam in einer Dosierung von 1 mg/kg KG. Der Versuch wurde eine Stunde nach Sondierung der Prüfsubstanzen durchgeführt. Die Gruppengröße lag bei 6-7 Tieren, die ein Körpergewicht von 35-45 Gramm aufwiesen.

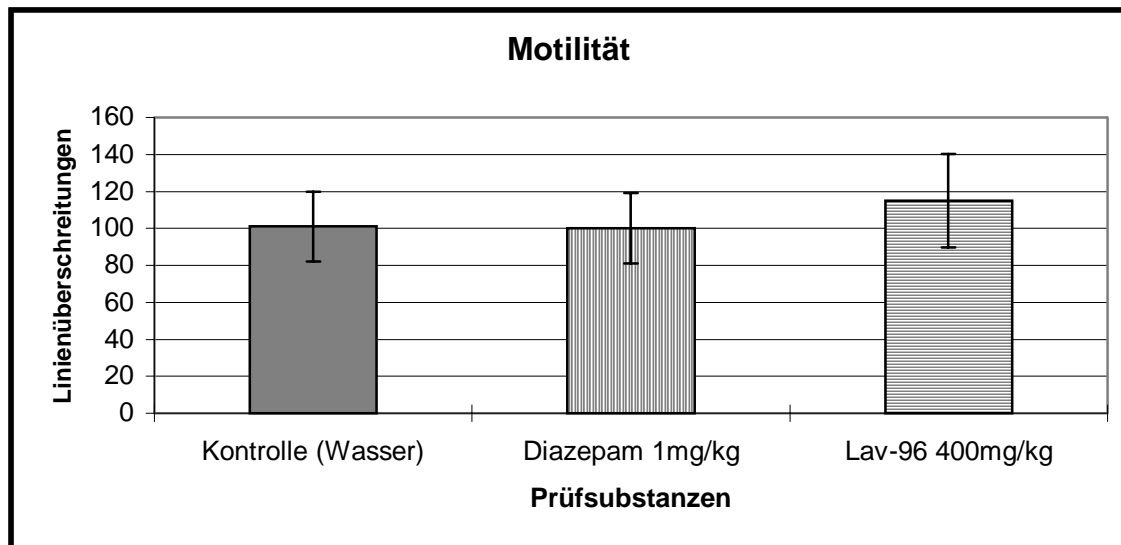


Abb.3.3.1: Motilität eine Stunde nach oraler Gabe von 400 mg/kg Lav-96; KG 35-45 g

Abbildung 3.3.1 zeigt, dass weder der Pflanzenextrakt noch die Referenzsubstanz Diazepam eine signifikante Änderung des Motilitätsverhaltens der Versuchstiere hervorriefen, die Anzahl der Linienüberschreitungen wurde durch 400 mg/kg Lav-96 im Vergleich zur Kontrolle nur geringfügig gesteigert. Der Pflanzenextrakt erhöhte in dieser Dosierung das Neugierverhalten nicht signifikant um circa 35 %, während Diazepam hier keine Änderung bewirkt (vgl. Abbildung 3.3.2). Diazepam reduzierte wiederum das Rearing um etwa 35 %, der Lavendelextrakt beeinflusste diesen Parameter weniger (Reduktion um circa 10 %), wie Abbildung 3.3.3 zeigt. Insgesamt unterschieden sich in diesem Versuch jedoch weder die Diazepam- noch die Lavendelgruppe signifikant von den Kontrollen (vgl. Tabelle 3.3.1).

Prüfsubstanzen	n	Motilität +/- S.E.M.	p	Neugier +/- S.E.M.	p	Rearing +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	6	101,0 +/- 18,9		16,8 +/- 3,4		26,8 +/- 6,9	
Diazepam 1mg/kg	7	100,1 +/- 19,2	n.s.	15,3 +/- 4,4	n.s.	17,6 +/- 4,2	n.s.
Lav-96 400 mg/kg	7	115,0 +/- 25,2	n.s.	23,1 +/- 3,5	n.s.	23,9 +/- 5,1	n.s.

Tab.3.3.1: modifiziertes Open-Field eine Stunde nach oraler Gabe von 400 mg/kg Lav-96; KG 35-45 g



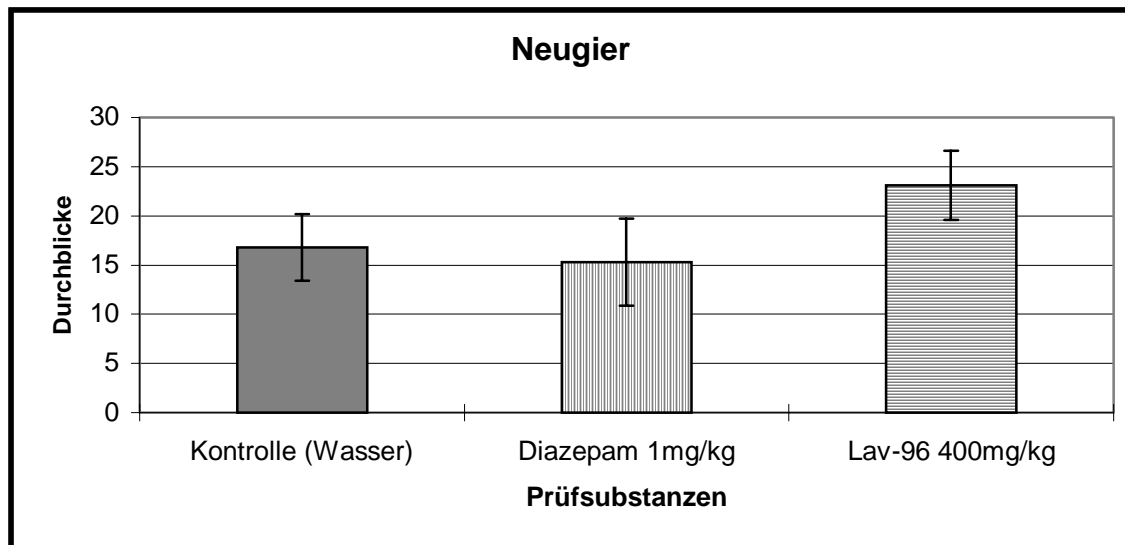


Abb.3.3.2: Neugier eine Stunde nach oraler Gabe von 400 mg/kg Lav-96; KG 35-45 g

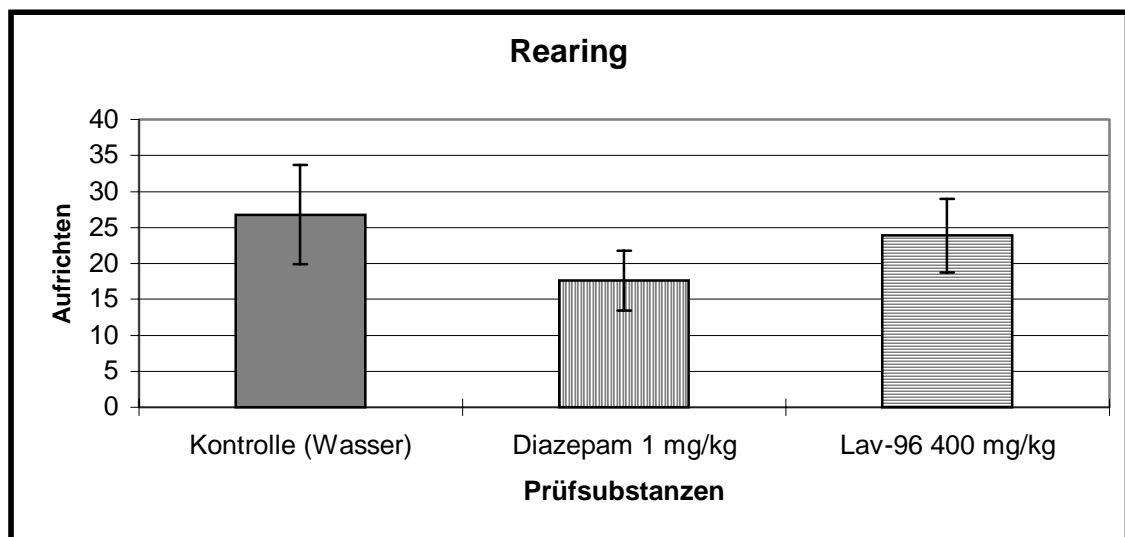


Abb.3.3.3: Rearing eine Stunde nach oraler Gabe von 400 mg/kg Lav-96; KG 35-45 g

Im nächsten Versuch wurde die Lavendeldosierung auf 500 mg/kg KG erhöht, der Abstand zwischen Sondierung und Versuchsbeginn lag wiederum bei einer Stunde, die Gruppengröße bei 9-10 Tieren, nachdem aus der Kontroll- und der Lavendelgruppe jeweils ein Tier aus der Wertung genommen werden musste, da beide sich so schnell im Kreis bewegten, dass eine exakte Auszählung der Linienüberschreitungen nicht mehr möglich war ( $> 300$ ). Dieses Verhalten ist manchmal auch bei einzelnen Tieren in ihren Käfigen zu beobachten, ohne dass ein äußerer Anlass feststellbar ist.

Bei diesem Versuch wurden Tiere mit einem Körpergewicht von 35-45 Gramm eingesetzt.

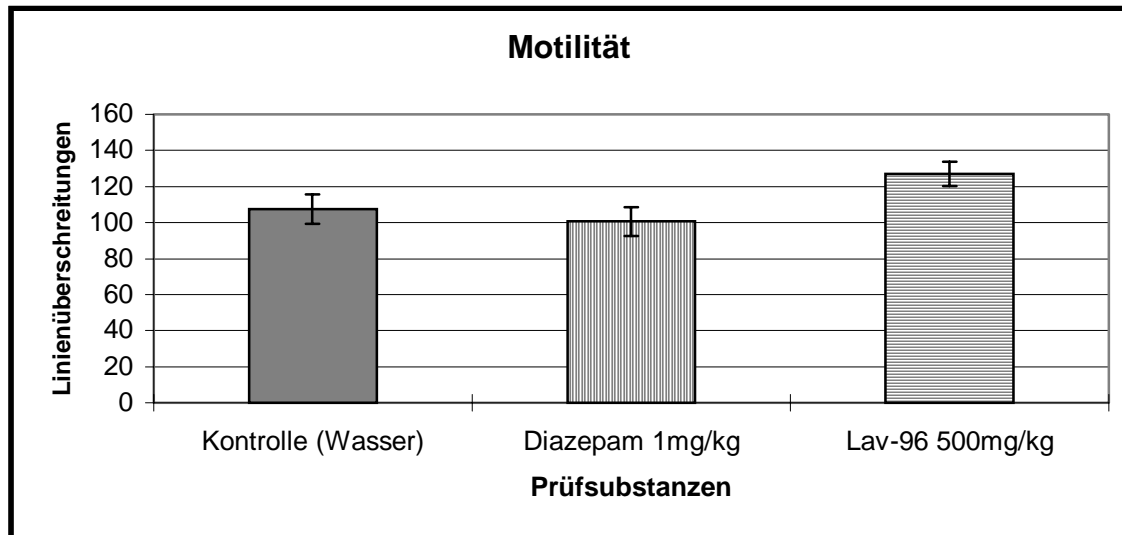


Abb.3.3.4: Motilität eine Stunde nach oraler Gabe von 500 mg/kg Lav-96; KG 35-45 g

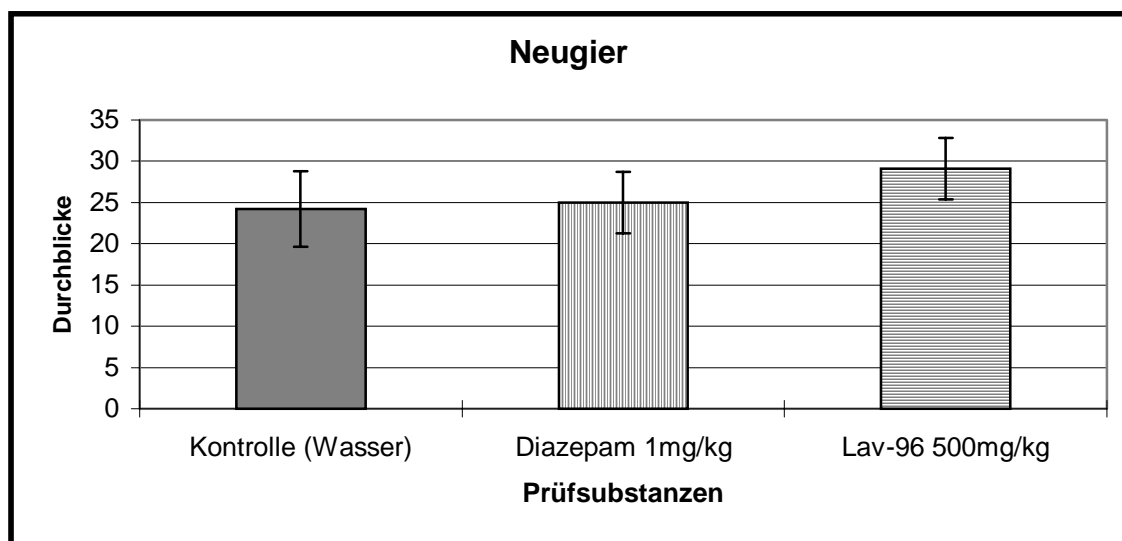


Abb.3.3.5: Neugier eine Stunde nach oraler Gabe von 500 mg/kg Lav-96; KG 35-45 g

Es zeigte sich keine wesentlicher Unterschied zu den Ergebnissen des ersten Versuches: Der Lavendelextrakt erhöhte die Motilität geringfügig gegenüber den Kontrollwerten, während Diazepam (1 mg/kg KG) keinen Einfluss zeigte (vgl. Abbildung 3.3.4). Das Neugierverhalten wurde durch den Lavendelextrakt leicht gesteigert, durch Diazepam nicht beeinflusst (s. Abbildung 3.3.5). Das Rearing wurde durch Diazepam um circa

20% reduziert, während die Lavendelwerte fast dem Kontrollwert entsprachen (s. Abbildung 3.3.6). Alle Ergebnisse dieser Versuchsgruppen unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollwerten (vgl. Tabelle 3.3.2).

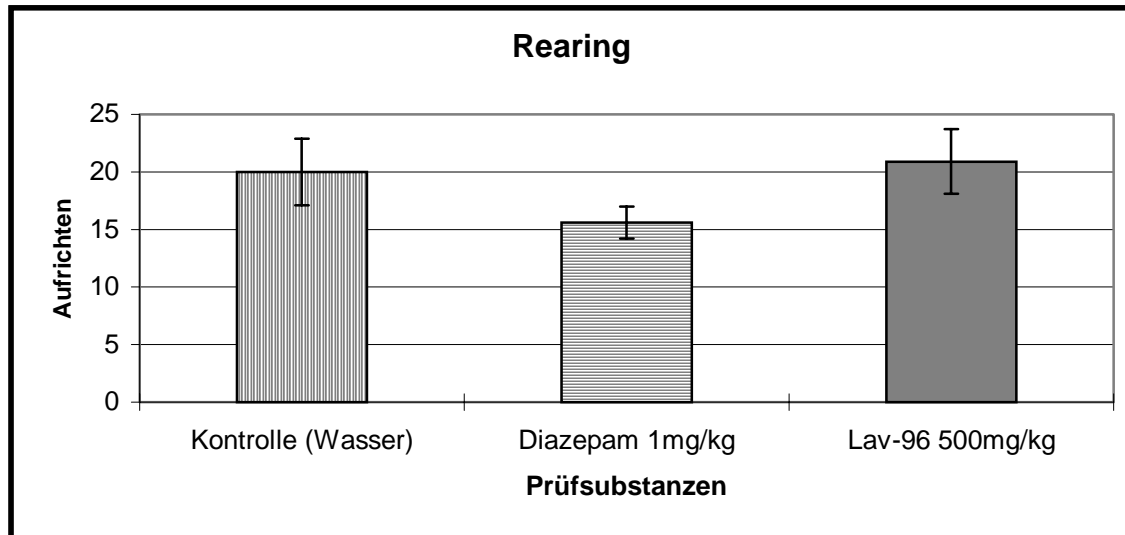


Abb.3.3.6: Rearing eine Stunde nach oraler Gabe von 500 mg/kg Lav-96; KG 35-45 g

Prüfsubstanzen	n	Motilität +/- S.E.M.	p	Neugier +/- S.E.M.	p	Rearing +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	9	107,6 +/- 8,1		24,1 +/- 4,6		20,0 +/- 2,8	
Diazepam 1mg/kg	10	100,6 +/- 6,9	n.s.	25,0 +/- 3,7	n.s.	15,6 +/- 1,4	n.s.
Lav-96 500 mg/kg	9	127,0 +/- 8,1	n.s.	29,1 +/- 3,7	n.s.	20,9 +/- 2,9	n.s.

Tab.3.3.2:modifiziertes Open-Field eine Stunde nach oraler Gabe von 500 mg/kg Lav-96; KG 35-45 g

Im folgenden Versuch wurde das Inhalationsverfahren zur Applikation der Prüfsubstanzen gewählt: Die Versuchstiere wurden fünf Minuten in ein geschlossenes Gefäß gesetzt, in dem sich insgesamt 200 mg Lav-96 (in 96%igem Ethanol) in fünf Litern Gesamtvolumen befanden, der Versuch wurde unmittelbar an diese Prozedur angeschlossen. Ein Kontrolltier musste wegen nicht mehr auswertbar hoher Anzahl der Linienüberschreitungen aus der Wertung genommen werden, so dass sich eine Gruppengröße von 9-10 Tieren ergab.

Bei dieser Versuchsanordnung bewirkte Lav-96 eine signifikante Reduktion der Motilität um circa 25 % gegenüber den Kontrollwerten ( $p=0,025$ ) sowie eine Reduktion der Neugier um etwa 40 % ( $p=0,025$ ) (s. Abbildungen 3.3.7 und 3.3.8). Das Rearing wurde nicht signifikant beeinflusst (vgl. Abbildung 3.3.9 und Tabelle 3.3.3).

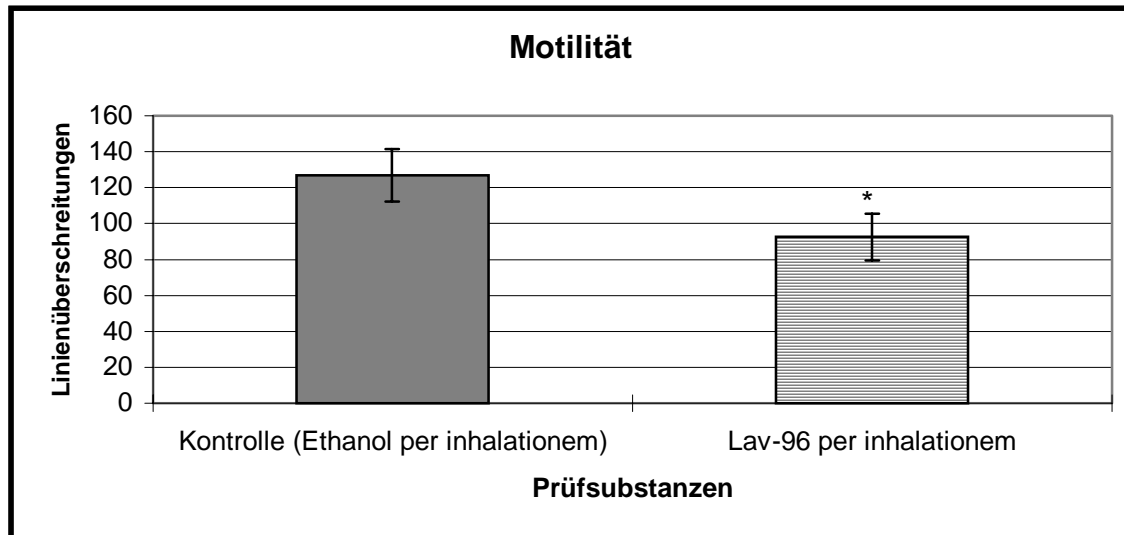


Abb.3.3.7: Motilität unmittelbar nach 5-minütiger Inhalation von Lav-96 (200 mg in 5-l-Gefäß)

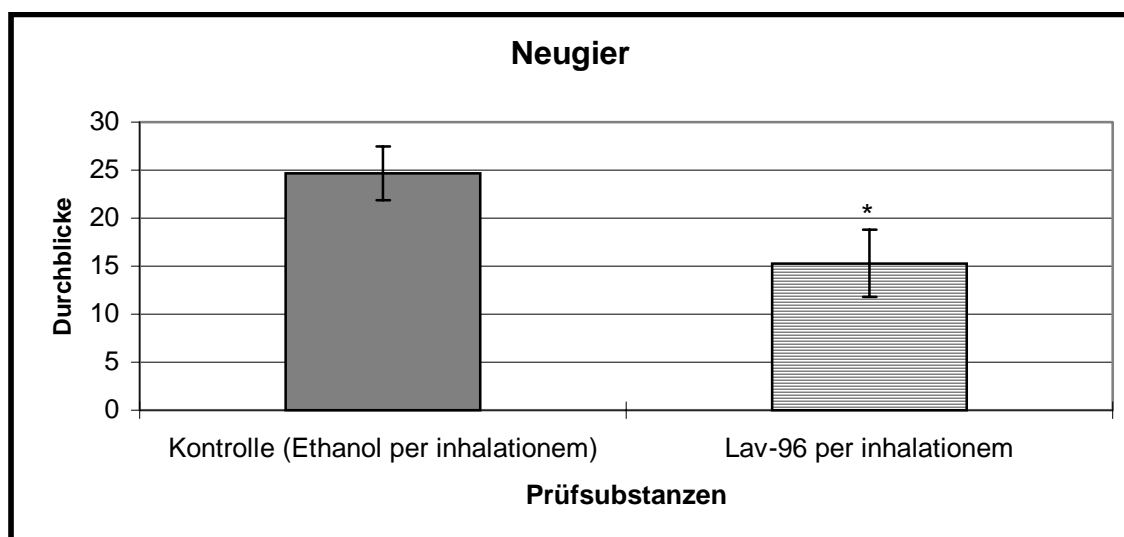


Abb.3.3.8: Neugier unmittelbar nach 5-minütiger Inhalation von Lav-96 (200 mg in 5-l-Gefäß)

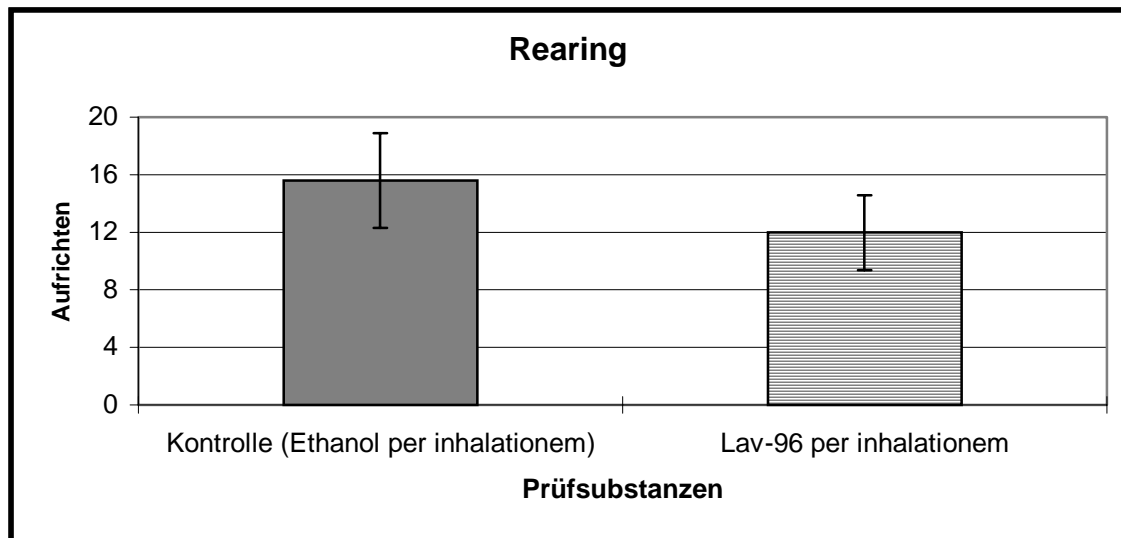


Abb.3.3.9: Rearing unmittelbar nach 5-minütiger Inhalation von Lav-96 (200 mg in 5-l-Gefäß)

Prüfsubstanz	n	Motilität +/- S.E.M.	p	Neugier +/- S.E.M.	p	Rearing +/- S.E.M.	p
Ethanol per inhalationem	9	126,8 +/- 14,6		24,8 +/- 2,8		26,8 +/- 6,9	
Lav-96 per inhalationem	10	92,5 +/- 12,9	0,025	15,3 +/- 3,5	0,025	23,9 +/- 5,1	n.s.

Tab.3.3.3: modifiziertes Open-Field unmittelbar nach 5-minütiger Inhalation von Lav-96 (200 mg in 5-l-Gefäß)

Anschließend wurde die Dosierung der Lavendelextrakte für orale Zufuhr im Vergleich zu den ersten Versuchen auf 1/100 der Ausgangsdosierung (und weniger) reduziert. Der Extrakt Lav-96 wurde nachfolgend in einer Dosierung von 1 mg/kg und 5 mg/kg KG verwendet, zusätzlich wurde Diazepam in einer Dosierung von 2 mg/kg KG getestet. Die Zeitspanne zwischen Sondierung und Versuchsbeginn betrug bei diesem Versuch 30 Minuten, außerdem wurden in diesem Versuch jüngere Tiere - mit einem Körpergewicht zwischen 16 und 20 Gramm - bei einer Gruppengröße von 10 Tieren verwendet.

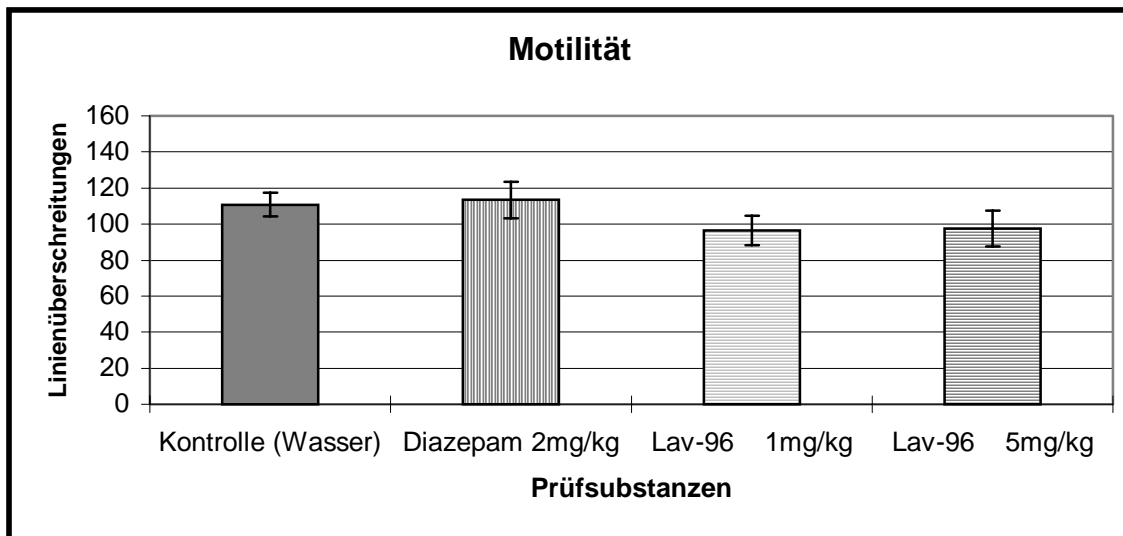


Abb.3.3.10: Motilität 30 Minuten nach oraler Gabe von 1 bzw. 5 mg/kg Lav-96; KG 16-20 g

Durch beide Dosierungen des Pflanzenextraktes wurde die Motilität nicht signifikant reduziert (s. Abbildung 3.3.10).

Auch Diazepam zeigte in der Dosierung von 2 mg/kg KG keinen Effekt auf die Motilität der Versuchstiere (s. Abbildung 3.3.10), es reduzierte jedoch die Neugier signifikant um 20 % ( $p=0,05$ ), während die Lavendeldosierungen hier keinen Effekt zeigten (s. Abbildung 3.3.11).

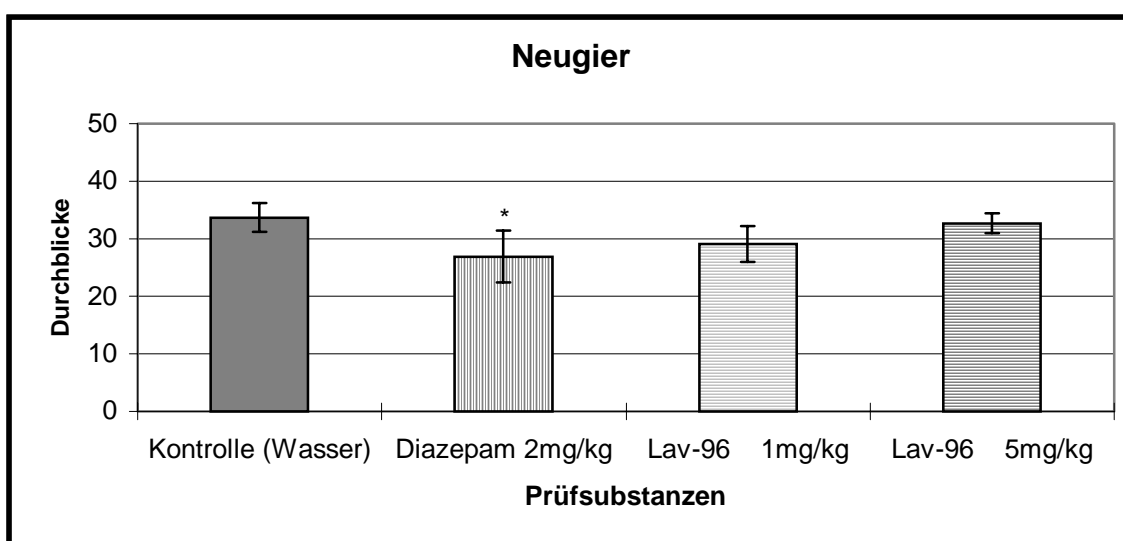


Abb.3.3.11: Neugier 30 Minuten nach oraler Gabe von 1 bzw. 5 mg/kg Lav-96; KG 16-20 g

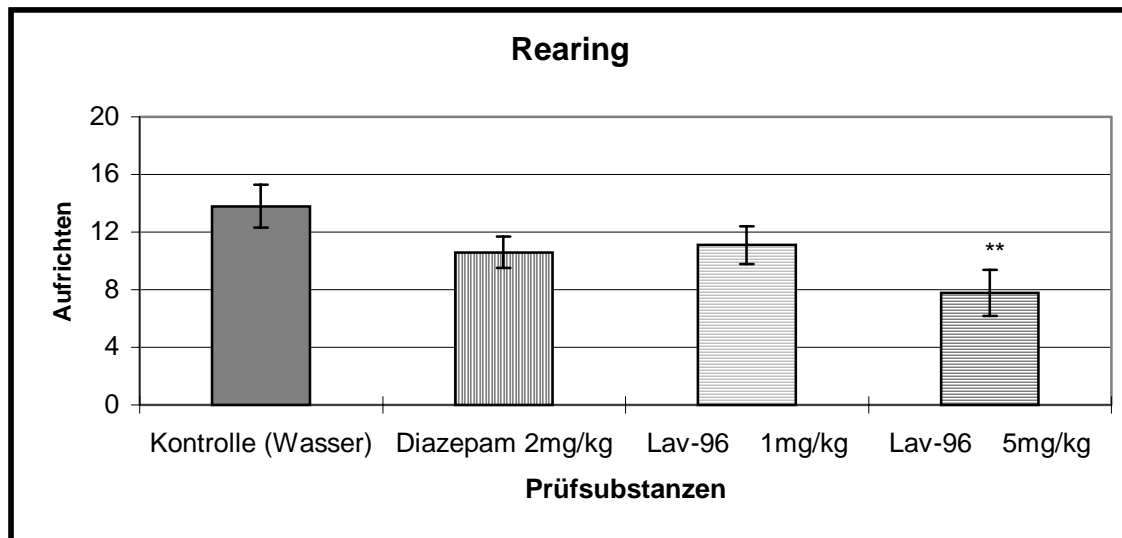


Abb.3.3.12: Rearing 30 Minuten nach oraler Gabe von 1 bzw. 5 mg/kg Lav-96; KG 16-20 g

In einer Dosierung von 5 mg/kg KG erzielt der Extrakt Lav-96 in diesem Versuch eine signifikante Reduktion des Rearings um circa 45 % ( $p=0,005$ ), während in den beiden anderen Prüfgruppen eine Reduktion ebenfalls vorhanden war, aber schwächer ausfiel (20 % durch 1 mg/kg Lav-96, 23 % durch 2 mg/kg Diazepam) und nicht signifikant war (vgl. Abbildung 3.3.12 und Tabelle 3.3.4).

Prüfsubstanz	n	Motilität +/- S.E.M.	p	Neugier +/- S.E.M.	p	Rearing +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	10	110,8 +/- 6,6		33,7 +/- 2,5		13,8 +/- 1,5	
Diazepam 2 mg/kg	10	113,4 +/- 10,1	n.s.	26,9 +/- 4,5	0,05	10,6 +/- 1,1	n.s.
Lav-96 1 mg/kg	10	96,6 +/- 8,2	n.s.	29,1 +/- 3,1	n.s.	11,1 +/- 1,3	n.s.
Lav-96 5 mg/kg	10	97,7 +/- 9,9	n.s.	32,7 +/- 1,7	n.s.	7,8 +/- 1,6	0,005

Tab.3.3.4:modifiziertes Open-Field 30 Minuten nach oraler Gabe von 1 bzw. 5 mg/kg Lav-96; Körpergewicht 16-20 g

Daran anschließend wurde das Zeitintervall zwischen Sondierung und Versuchsbeginn auf eine Stunde festgesetzt, getestet wurde der Extrakt Lav-96 in einer Dosierung von 5 bzw. 20 mg/kg KG, Diazepam in einer Dosierung von 10 mg/kg KG. Das Körpergewicht der Versuchstiere betrug in diesem Versuch 20-25 Gramm. Die Gruppengröße lag ursprünglich bei 10 Tieren, aus der Diazepamgruppe konnten jedoch drei Tiere nicht in die Wertung genommen werden: Eines zeigte eine nicht mehr auswertbar hohe Motili-

tät, während zwei sich kaum in der Versuchsanordnung bewegten (<30 Linienüberschreitungen).

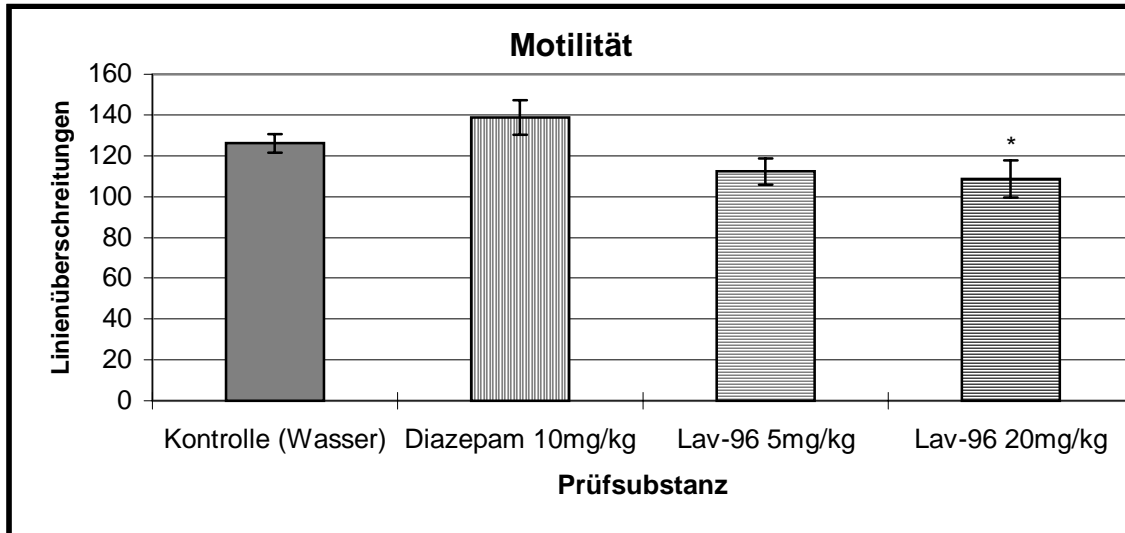


Abb.3.3.13: Motilität eine Stunde nach oraler Gabe von 5 bzw. 20 mg/kg Lav-96; KG 20-25 g

Dabei wurde durch Diazepam (10 mg/kg) eine geringfügige Steigerung der Motilität um etwa 10%, durch den Lavendelextrakt eine Reduktion derselben erreicht: 5 mg/kg vermindern die Motilität um circa 10%, 20 mg/kg um circa 15%, wobei sich dieser letzte Wert signifikant vom Kontrollwert unterscheidet ( $p=0,025$ ) (vgl. Abbildung 3.3.13).

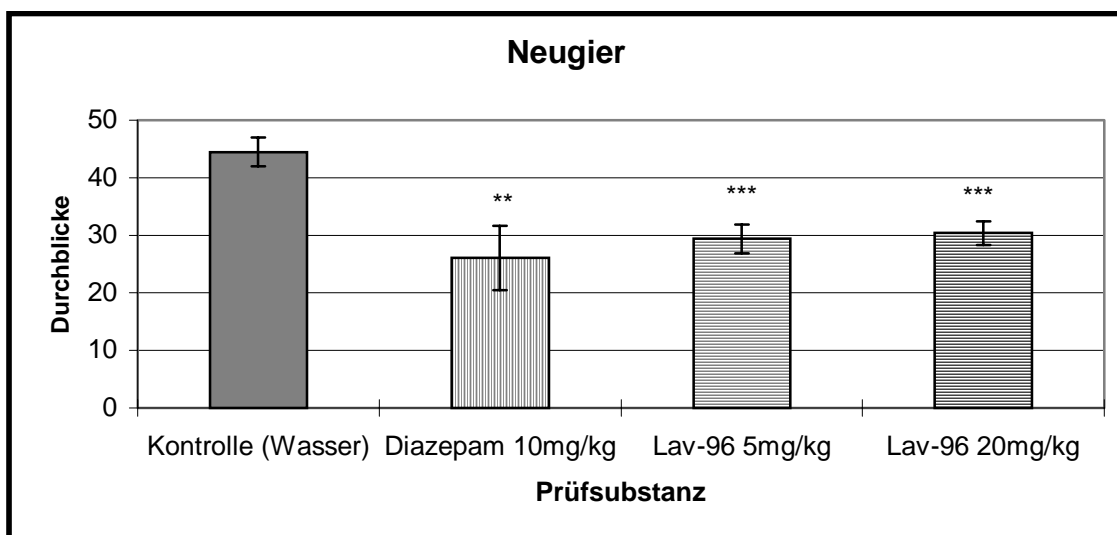


Abb.3.3.14: Motilität eine Stunde nach oraler Gabe von 5 bzw. 20 mg/kg Lav-96; KG 20-25 g



Die Neugier wurde in diesem Versuch in allen drei Prüfgruppen signifikant gegenüber dem Kontrollwert reduziert (s. Abbildung 3.3.14). Durch 10 mg/kg Diazepam wurde eine Verminderung um 40 % erreicht ( $p=0,05$ ), durch Lav-96 eine Reduktion um 30-35 % durch 5 mg/kg ( $p=0,001$ ) und 20 mg/kg KG ( $p=0,001$ ).

Auch das Rearing wurde durch 5 mg/kg des Extraktes Lav-96 signifikant um etwa 20 % reduziert ( $p=0,025$ ), in den beiden anderen Gruppen fand sich jedoch keine signifikante Reduktion, die Werte entsprachen annähernd denen der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 3.3.6)

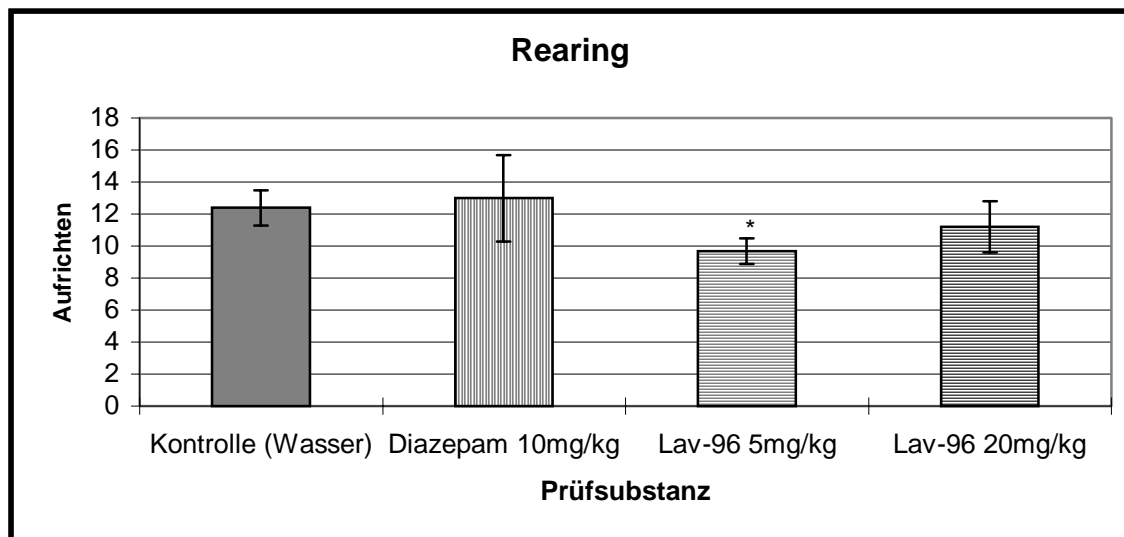


Abb.3.3.15: Rearing eine Stunde nach oraler Gabe von 5 bzw. 20 mg/kg Lav-96; Körpergewicht 20-25 g

Prüfsubstanz	n	Motilität +/- S.E.M.	p	Neugier +/- S.E.M.	p	Rearing +/- S.E.M.	P
Kontrolle (Wasser)	10	126,1 +/- 4,6		44,5 +/- 2,5		12,4 +/- 1,1	
Diazepam 10 mg/kg	7	138,6 +/- 8,5	n.s.	26,1 +/- 5,6	0,005	13,0 +/- 2,7	n.s.
Lav-96 5 mg/kg	10	112,3 +/- 6,5	n.s.	29,4 +/- 2,5	0,001	9,7 +/- 0,8	0,025
Lav-96 20 mg/kg	10	108,6 +/- 9,0	0,025.	30,4 +/- 2,1	0,001	11,2 +/- 1,6	n.s.

Tab.3.3.5: modifiziertes Open-Field eine Stunde nach oraler Gabe von 5 bzw. 20 mg/kg Lav-96; Körpergewicht 20-25 g

Im folgenden Versuch wurde der wässrige Extrakt Lav-0 in einer Dosierung von 1 bzw. 5 mg/kg KG getestet. Die Zeitspanne zwischen Sondierung und Versuchsbeginn betrug eine Stunde, in jeder Prüfgruppe befanden sich 10 Tiere.

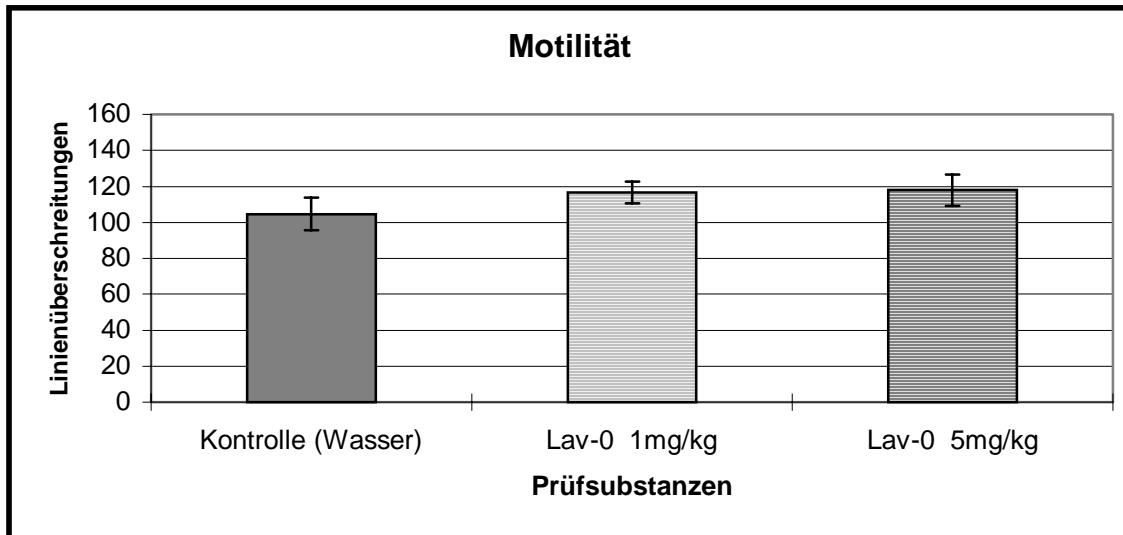


Abb.3.3.16: Motilität eine Stunde nach oraler Gabe von 1 bzw. 5 mg/kg Lav-0

Der Extrakt bewirkte in dieser Dosierung weder eine signifikante Veränderung der Motilität (s. Abbildung 3.3.16), noch der Neugier (s. Abbildung 3.3.17) oder des Rearings (s. Abbildung 3.3.18).

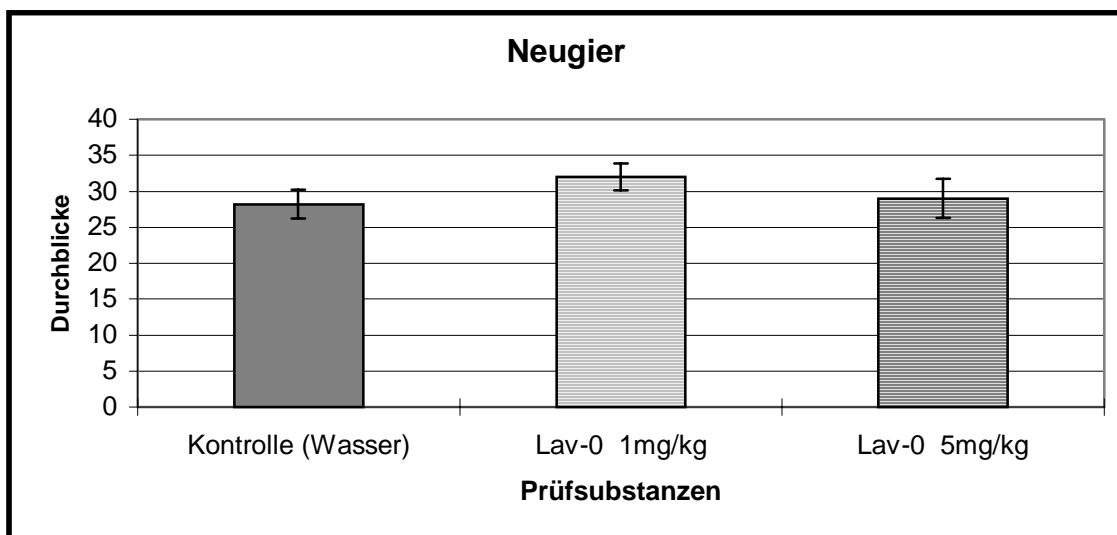


Abb.3.3.17: Neugier eine Stunde nach oraler Gabe von 1 bzw. 5 mg/kg Lav-0

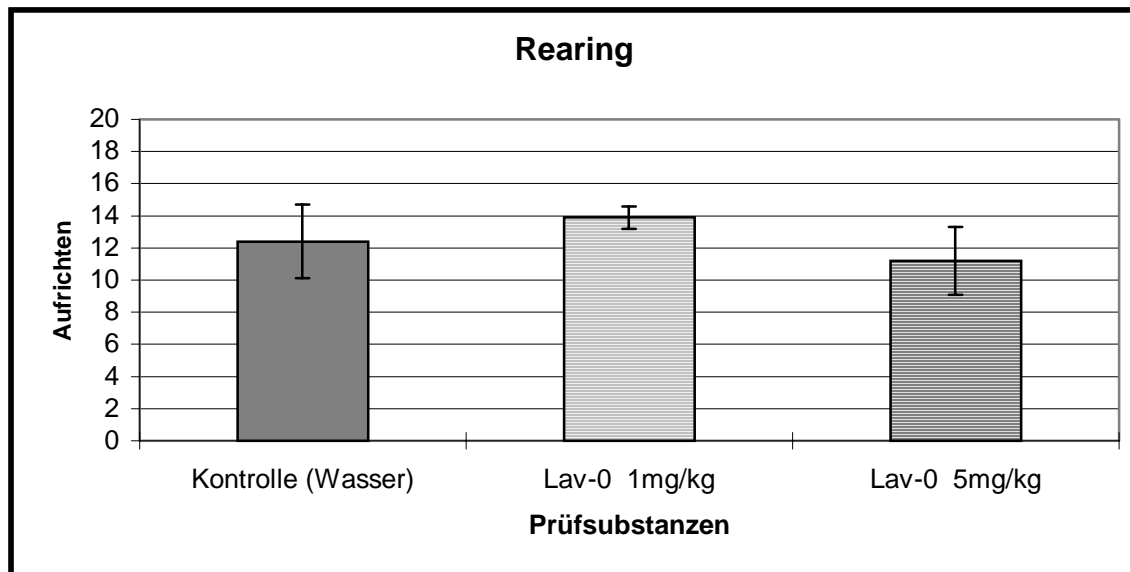


Abb.3.3.18: Rearing eine Stunde nach oraler Gabe von 1 bzw. 5 mg/kg Lav-0

Die Werte waren gegenüber den Kontrollwerten kaum verändert (vgl. Tabelle 3.3.6), so dass dieser Extrakt in noch folgenden Open-Field-Versuchen nicht mehr mitgetestet wurde.

Prüfsubstanzen	n	Motilität +/- S.E.M.	p	Neugier +/- S.E.M.	p	Rearing +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	10	104,7 +/- 9,1		28,2 +/- 2,0		12,4 +/- 2,3	
Lav-0 1 mg/kg	10	116,7 +/- 8,0	n.s.	32,0 +/- 2,7	n.s.	13,9 +/- 2,1	n.s.
Lav-0 5 mg/kg	10	117,9 +/- 6,6	n.s.	29,0 +/- 1,9	n.s.	11,2 +/- 0,7	n.s.

Tab.3.3.6.modifiziertes Open-Field eine Stunde nach oraler Gabe von 1 bzw. 5 mg/kg Lav-0

Nachfolgend wurde der Extrakt Lav-70 in einer Dosierung von 5 mg/kg KG getestet, zusätzlich wurde nochmals Diazepam in einer Dosierung von 1 mg/kg KG als Referenzsubstanzen mitgeführt. Die Zeitspanne zwischen Sondierung und Versuchsbeginn lag hier bei zwei Stunden. Die Größe der Prüfgruppen belief sich letztendlich auf 15-16 Tiere, nachdem insgesamt fünf Tiere aus der Wertung genommen werden: Jeweils ein Tier aus jeder Gruppe zeigte eine zu hohe Motilität (>300 Linienüberschreitungen), jeweils ein Tier der Lavendel- und der Kontrollgruppe bewegten sich fast gar nicht. Für die Diazepamgruppe standen nur acht Versuchstiere zur Verfügung.

In diesem Versuch ließ sich durch 1 mg/kg Diazepam eine signifikante ( $p=0,01$ ) Steigerung der Motilität um 40% erreichen, während der Lavendelextrakt keine signifikante Veränderung in der Anzahl der Linienüberschreitungen im Vergleich zur Kontrollgruppe bewirkte (s. Abbildung 3.3.19).

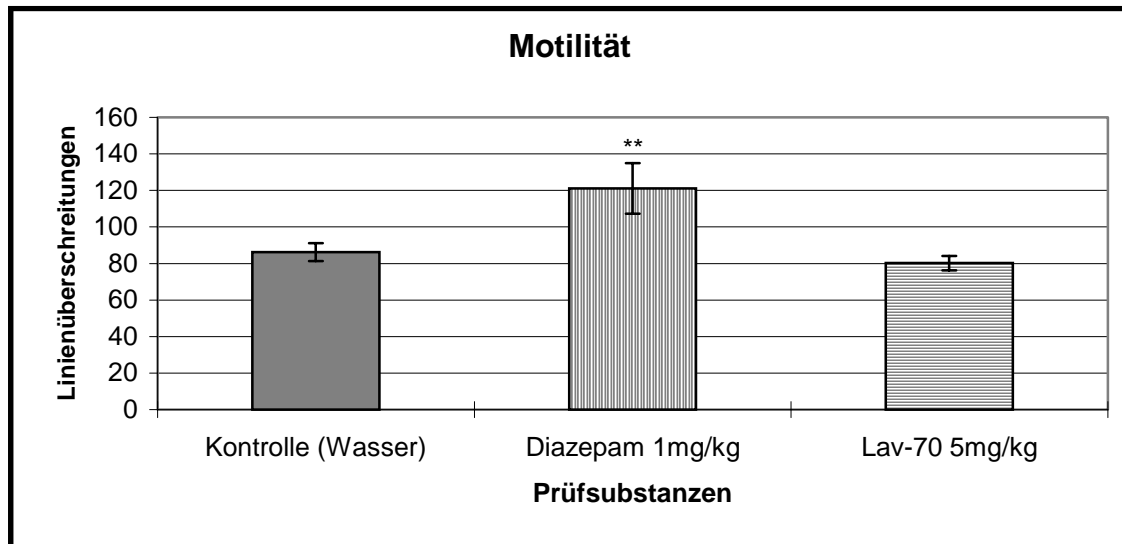


Abb.3.3.19: Motilität zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

Die Neugier wurde in keiner der beiden Prüfgruppen signifikant beeinflusst (s. Abbildung 3.3.20), der Lavendelextrakt senkte jedoch die Anzahl des einfachen Aufrichtens um circa 30% ( $p=0,025$ ), durch Diazepam wurde auch hier keine signifikante Veränderung im Vergleich zu den Kontrollwerten erzielt (vgl. Abbildung 3.3.21 und Tabelle 3.3.7).

Prüfsubstanz	N	Motilität +/- S.E.M.	p	Neugier +/- S.E.M.	p	Rearing +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	15	86,2 +/- 4,9		18,9 +/- 2,1		20,2 +/- 2,1	
Diazepam 1 mg/kg	8	121,1 +/- 13,8	0,01	17,6 +/- 3,4	n.s.	21,8 +/- 3,5	n.s.
Lav-70 5 mg/kg	16	80,2 +/- 3,9	n.s.	19,9 +/- 1,8	n.s.	14,7 +/- 2,2	0,025

Tab.3.3.7: modifiziertes Open-Field zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

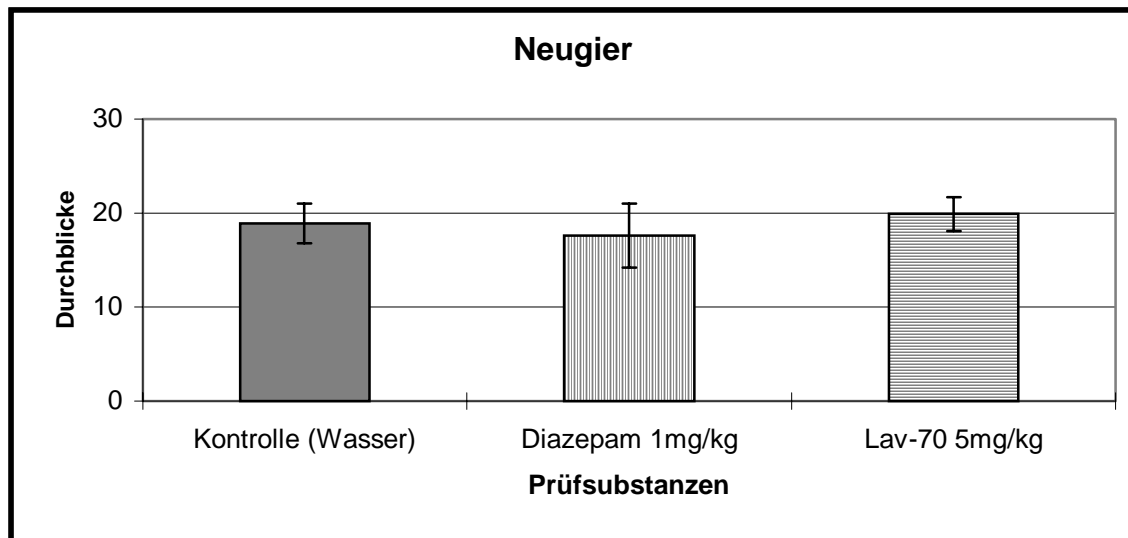


Abb.3.3.20: Neugier zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

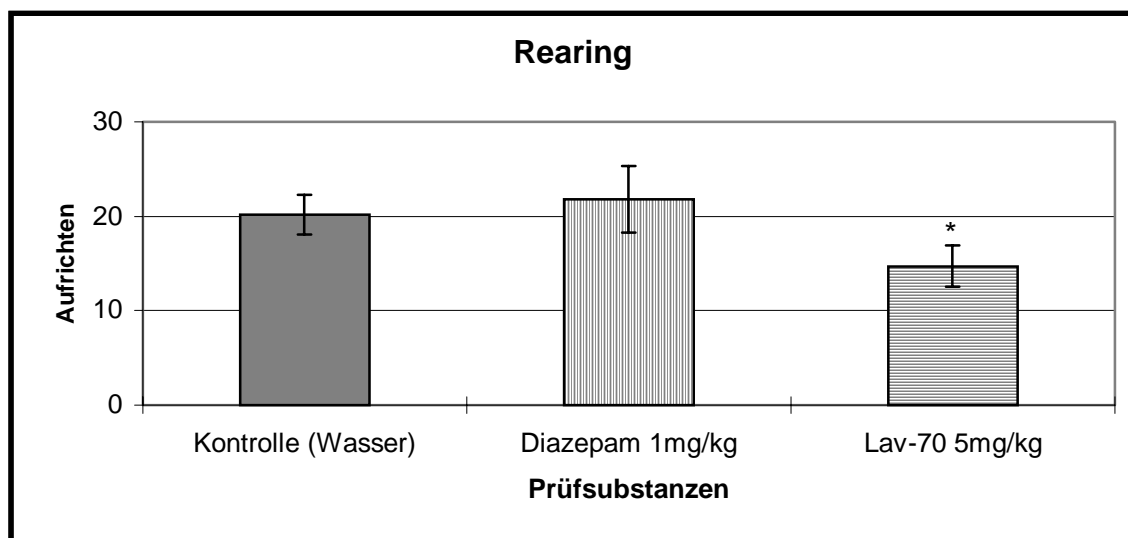


Abb.3.3.21: Rearing zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

Zusammenfassend lässt sich also feststellen:

1. Durch Lav-96 in hoher Dosierung 400 oder 500 mg/kg KG ließ sich im modifizierten Open-Field kein Effekt erzielen.
2. Inhalativ appliziert reduzierte Lav-96 sowohl Motilität als auch Neugier signifikant im Vergleich zum Kontrollwert.

3. In niedriger Dosierung oral appliziert (1-20 mg/kg KG) reduzierte Lav-96 in unterschiedlichem Maße Motilität, Neugier und Rearing, es wurden aber nicht immer signifikante Veränderungen im Vergleich zum jeweiligen Kontrollwert beobachtet.
4. Der Extrakt Lav-0 führte in einer Dosierung von 1 und 5 mg/kg KG zu keiner signifikanten Veränderung der drei Prüfparameter im modifizierten Open-Field.
5. Mit dem Extrakt Lav-70 konnte in einer Dosierung von 5 mg/kg KG lediglich eine signifikante Reduktion des Rearings erreicht werden, Neugier und Motilität blieben unbeeinflusst.
6. Diazepam als Referenzsubstanz führte zwei (jedoch nicht eine) Stunde(n) nach oraler Gabe in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht zu einer signifikanten Zunahme der Motilität, sowie zu einer leichten, nicht signifikanten Abnahme des Rearings. Die Neugier wurde durch 1 mg/kg KG nicht beeinflusst, durch Dosierungen von 2 und 10 mg/kg KG eine Stunde nach Applikation signifikant reduziert. Diese Dosierungen zeigten wiederum keinen signifikanten Effekt auf Motilität und Rearing.

### **3.4 Motilitätskäfige**

Zur Bestimmung der Spontanmotilität der Versuchstiere wurden diese unmittelbar nach Applikation der Prüfsubstanzen in Dreiergruppen in mit Lichtschranken ausgestattete Käfige gesetzt. Gezählt wurde die Anzahl der Impulse, die durch das Überschreiten einer Lichtschranke ausgelöst wurden. Insgesamt wurden pro Prüfgruppe vier bzw. acht Käfige verwendet (das entspricht 12 bzw. 24 Tieren). In den Diagrammen wird der Durchschnittswert der ausgelösten Impulse dieser Käfige auf der y-Achse dargestellt.

Im ersten Versuch wurde der Extrakt Lav-96 nach pulmonaler Applikation (siehe oben) getestet (s. Abbildung 3.4.1). Der Beobachtungszeitraum betrug zwei Stunden, pro Gruppe standen vier Käfige zur Verfügung. Es zeigte sich, dass die Spontanmotilität im Zeitverlauf in beiden Gruppen kontinuierlich abnahm, dass jedoch zwischen Lavendelgruppe und der Kontrollgruppe kein wesentlicher Unterschied bestand. Im Zeitverlauf lässt sich weder eine Erhöhung noch eine Erniedrigung der Impulsanzahl durch den Pflanzenextrakt feststellen.

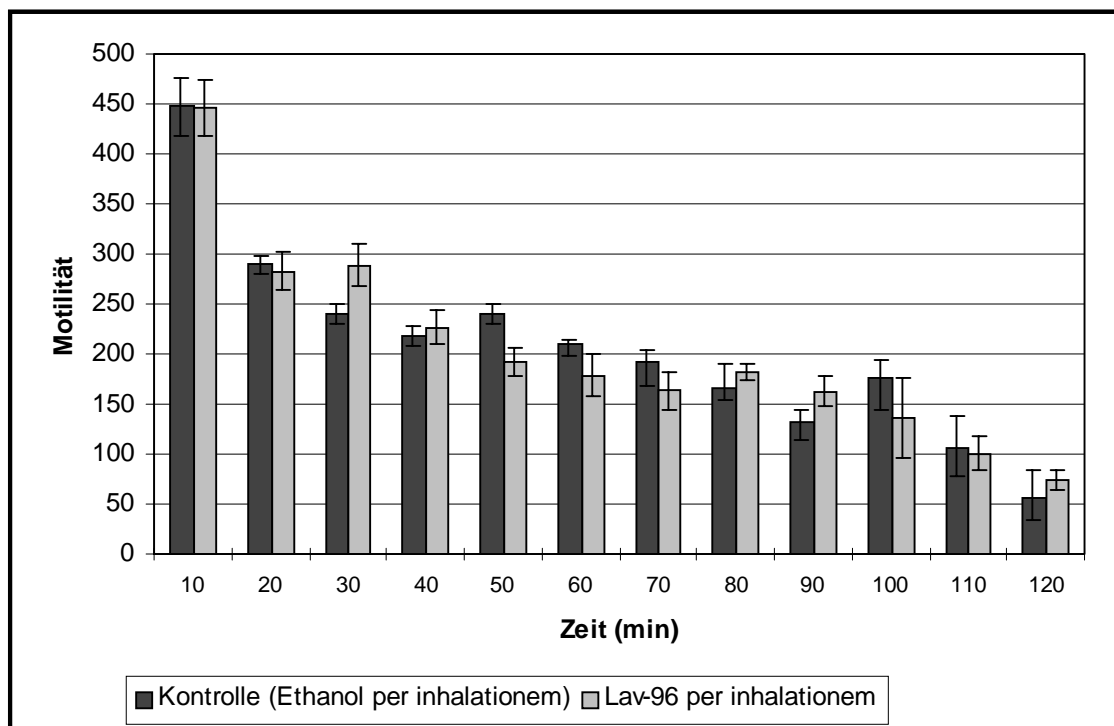


Abb.3.4.1: durchschnittliche Anzahl der Lichtschrankenübertretungen pro Käfig unmittelbar nach Inhalation von Lav-96

Die Tabelle 3.4.1a zeigt die absoluten Werte der gezählten Impulse in den einzelnen Käfigen, in Tabelle 3.4.1b finden sich die entsprechenden Mittelwerte und Standardfehler.

Käfig Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Prüf-substanz	Kontrolle	Lav-96 per inhal.	Kontrolle	Lav-96 per inhal.	Kontrolle	Lav-96 per inhal.	Kontrolle	Lav-96 per inhal.
ZEIT	Anzahl der Lichtschrankenimpulse							
10 min	407	470	491	381	502	483	389	448
20 min	269	333	286	244	310	284	292	269
30 min	241	330	246	233	262	304	213	289
40 min	214	249	236	178	233	249	191	231
50 min	250	219	242	155	259	201	211	192
60 min	192	183	189	118	236	212	223	202
70 min	141	183	185	111	256	197	187	162
80 min	146	174	173	180	201	167	147	205
90 min	170	200	102	139	156	173	100	138
100 min	236	236	230	165	116	60	125	84
110 min	91	140	186	114	65	87	80	61
120 min	51	85	0	65	63	95	112	50

Tab3.4.1a: Anzahl der Lichtschrankenimpulse pro individuellem Käfig unmittelbar nach pulmonaler Applikation von Lav-96

ZEIT	Prüfsubstanzen			
	Kontrolle (Ethanol per inhalationem) n=4		Lav-96 per inhalationem n=4	
	Impulse	S.E.M.	Impulse	S.E.M.
10 min	447,3	28,8	445,5	22,7
20 min	289,3	8,5	282,5	18,7
30 min	240,5	10,2	289,0	20,5
40 min	218,5	10,4	226,8	16,8
50 min	240,5	10,4	191,8	13,5
60 min	210,0	11,6	178,8	21,1
70 min	192,3	23,8	163,3	18,8
80 min	166,8	13,0	181,5	8,3
90 min	132,0	18,1	162,5	14,9
100 min	176,8	32,6	136,3	40,1
110 min	105,5	27,4	100,5	17,0
120 min	56,5	23,0	73,8	10,1

Tab3.4.1b: durchschnittliche Anzahl der Lichtschrankenimpulse unmittelbar nach pulmonaler Applikation von Lav-96

Nachfolgend wurde der Extrakt Lav-70 in einer Dosierung von 5 mg/kg oral appliziert. Der Beobachtungszeitraum betrug 170 Minuten, für jede Prüfgruppe standen acht Käfige zur Verfügung. Bei diesem Versuch mussten aus der Gruppe der Kontrolltiere zwei Käfige (Käfige Nr.8 und 11) aus der Wertung genommen werden, da sich hierin jeweils eine Maus befand, die offensichtlich die ganze Zeit im Kreis lief und dabei 4-5 mal mehr Impulse auslöste als die Tiere in den anderen Käfigen (vgl. Tabelle 3.4.2a). Ein



solches Verhalten ist - wie oben bereits erwähnt - auch bei unbehandelten Tieren in ihren gewöhnlichen Käfigen gelegentlich zu beobachten, die Ursache ist meistens nicht zu eruieren.

Wären die Käfige in die statistische Auswertung eingegangen, hätte dies eine Erniedrigung der Spontanmotilität durch den Lavendelextrakt vorgetäuscht. So schienen aber die Tiere, die den Pflanzenextrakt erhalten hatten, zeitweise eher mehr Impulse auszulösen als die Kontrollen (v.a. nach einer und zwei Stunden), wie Abbildung 3.4.2 zeigt. Diese Motilitätssteigerung war jedoch weder sehr ausgeprägt noch kontinuierlich über den gesamten Versuchszeitraum zu beobachten.

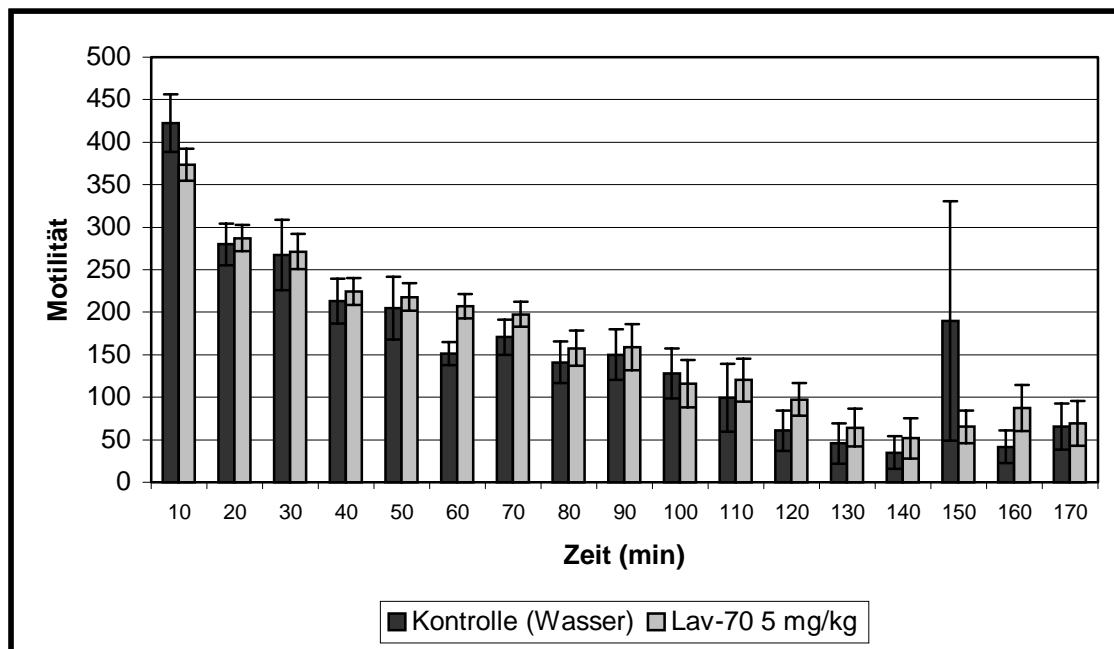


Abb.3.4.2: durchschnittliche Anzahl der Lichtschrankenübertretungen pro Käfig unmittelbar nach oraler Gabe von 5 mg/kg KG Lav-70

Der hohe Kontrollwert nach 150 Minuten ist wohl als zufallsbedingt zu werten (etwa dadurch ausgelöst, dass ein Tier auf ein Geräusch o.ä. hin für kurze Zeit eine hohe Anzahl an Impulsen auslöste), was die hohe Streuung an diesem Punkt (vgl. Tabelle 3.4.2.b) vermuten lässt. Die Impulsanzahl nimmt über den Beobachtungszeitraum - wie schon im ersten Versuch - annähernd kontinuierlich ab.

In Tab 3.4.2b sind die statistischen Werte zu diesem Versuch aufgeführt, die Käfige 8 und 11 wurde - wie oben beschrieben - bei den Berechnungen nicht berücksichtigt.

Käfig Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Prüfsubstanz	K	L	L	K	K	L	L	K	L	K	K	L	L	K	K	L
ZEIT	Anzahl der Lichtschrankenimpulse															
10 min	585	481	409	425	364	321	353	794	310	368	573	364	379	410	382	371
20 min	400	282	235	240	265	345	223	753	279	240	631	332	279	271	263	321
30 min	468	338	275	240	206	300	225	734	217	190	526	368	218	240	261	230
40 min	334	251	260	192	222	280	150	792	170	198	465	247	216	148	184	220
50 min	384	281	214	140	180	272	182	740	249	198	513	215	166	160	166	164
60 min	107	224	218	196	135	270	136	592	203	135	521	235	194	182	152	174
70 min	233	248	216	92	147	248	142	707	199	210	532	211	159	189	154	158
80 min	60	116	160	93	224	237	48	667	183	127	464	201	132	173	169	183
90 min	45	74	201	187	78	256	89	795	155	226	491	228	212	157	207	56
100 min	1	55	142	151	96	200	53	504	67	215	468	257	107	147	158	45
110 min	1	1	185	71	38	152	36	393	133	278	408	162	89	78	129	203
120 min	2	34	146	3	39	131	0	510	79	144	435	142	120	109	67	127
130 min	1	12	129	5	30	134	10	527	0	63	521	126	98	156	19	4
140 min	5	9	136	34	1	171	0	474	0	11	454	45	53	127	31	0
150 min	0	125	121	72	24	112	2	364	0	889	537	93	57	124	30	14
160 min	0	226	90	29	129	133	2	491	0	0	177	33	92	45	47	124
170 min	77	74	177	3	182	192	0	265	46	78	322	8	30	53	0	26

Tab3.4.2a: Anzahl der Lichtschrankenimpulse pro einzeltem Käfig unmittelbar nach oraler Gabe von 5 mg/kg KG Lav-70; K=Kontrolle (Wasser), L=Lav-70

ZEIT	Prüfsubstanzen			
	Kontrolle (Wasser) n=6		Lav-70 5 mg/kg oral n=8	
	Impulse	S.E.M.	Impulse	S.E.M.
10 min	422,3	34,0	373,5	19,0
20 min	279,8	24,6	287,0	15,5
30 min	267,5	41,5	271,4	20,8
40 min	213,0	26,1	224,3	15,9
50 min	204,7	36,7	217,9	16,2
60 min	151,2	13,5	206,8	14,3
70 min	170,8	20,7	197,6	14,5
80 min	141,0	24,3	157,5	20,7
90 min	150,0	29,8	158,9	27,2
100 min	128,0	29,7	115,8	27,7
110 min	99,2	39,8	120,1	25,4
120 min	60,7	23,5	97,4	19,2
130 min	45,7	23,9	64,1	22,1
140 min	34,8	19,2	51,8	23,6
150 min	189,8	141,0	65,5	19,2
160 min	41,7	19,4	87,5	26,9
170 min	65,5	27,2	69,1	26,5

Tab3.4.2b: durchschnittliche Anzahl der Lichtschrankenimpulse unmittelbar nach oraler Gabe von 5 mg/kg KG Lav-70

Zusammenfassend lässt sich feststellen: Die Versuche zur Erfassung der Spontanmotilität mittels Lichtschrankenkäfige nach Gabe der Pflanzenextrakte zeigten, dass sich weder durch pulmonale Applikation von Lav-96 noch durch orale Gabe von Lav-70 eine ausgeprägte Steigerung oder Reduktion der Motilität im Vergleich zu den Kontrollgruppen nachweisen ließ.

### 3.5 Tail-Suspension-Test

Die Immobilitätsdauer im Tail-Suspensionstest wurde kumulativ über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt sechs Minuten bestimmt.

In diesem Versuch wurden die Extrakte Lav-0 und Lav-50 in einer Dosierung von 250 und 500 mg/kg KG getestet. Als Referenzsubstanz diente Imipramin in einer Dosierung von 30 mg/kg KG. Der Versuch wurde eine Stunde nach Sondierung der Prüfsubstanzen durchgeführt. Die Gruppengröße betrug 8-10 Tiere, nachdem aus jeder Prüfgruppe (mit Ausnahme derjenigen, in der die Tiere 250 mg/kg Lav-50 erhielten) ein Tier aussortiert werden musste, da es aus der Versuchsanordnung heruntergefallen oder am eigenen Schwanz emporgeklettert war.

Tabelle 3.5.1 fasst die Ergebnisse zusammen:

Prüfsubstanz	n	Immobilitätsdauer (sec)	S.E.M	p
Kontrolle (Wasser)	9	87,2	18,4	
Imipramin 30 mg/kg	8	61,1	17,4	n.s.
Lav-50 250 mg/kg	10	82,0	18,3	n.s.
Lav-50 500 mg/kg	9	104,1	16,9	n.s.
Lav-0 250 mg/kg	9	92,0	16,4	n.s.
Lav-0 500 mg/kg	9	102,8	19,4	n.s.

Tab.3.5.1 Immobilitätsdauer im Tail-Suspension-Test eine Stunde nach oraler Gabe von Lav-0 und Lav-50 in einer Dosierung von 250 bzw. 500 mg/kg KG

Während die Tiere der Kontrollgruppe durchschnittlich 87,2 Sekunden in immobilierter Haltung verharrten, wurde diese Zeit durch Imipramin um 30 % auf 61,1 Sekunden verkürzt. Durch die hohe Streuung war diese Reduktion gegenüber dem Kontrollwert jedoch nicht signifikant.

Die Lavendelextrakte wirkten sich nicht verkürzend auf die Immobilitätsdauer aus: In der niedrigeren Dosierung von 250 mg/kg wichen die Werte nicht wesentlich von denen der Kontrollgruppe ab, in der höheren Dosierung schienen beide Lavendelextrakte die Immobilitätsdauer gegenüber den Kontrollwerten sogar eher zu verlängern (um ca. 20 %), allerdings waren auch diese Steigerungen gegenüber dem Kontrollwert nicht signifikant.

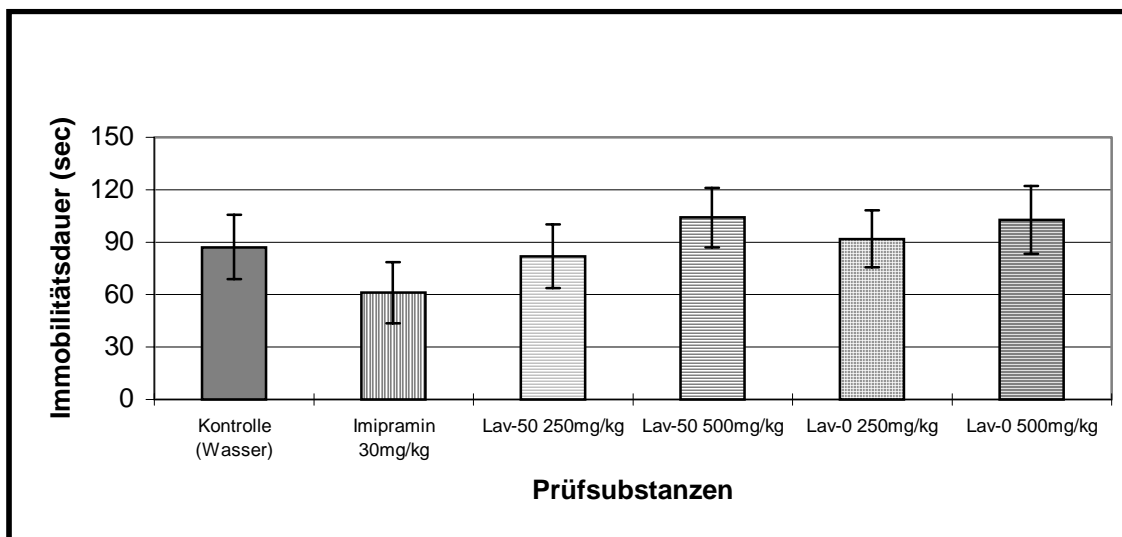


Abb.3.5.1 Immobilitätsdauer im Tail-Suspension-Test eine Stunde nach oraler Gabe von Lav-0 und Lav-50 in einer Dosierung von 250 bzw. 500 mg/kg KG

Im Tail-Suspension-Test wurde keine Verkürzung der Immobilitätsdauer durch die untersuchten Pflanzenextrakte beobachtet.

### 3.6 Elevated-Plus-Maze

Im Elevated-Plus-Maze wurde der Extrakt Lav-70 in einer Dosierung von 5 mg/kg KG getestet, als Referenzsubstanz diente Diazepam (1 mg/kg KG). Der Versuch wurde zwei Stunden nach Sondierung der Prüfsubstanzen durchgeführt. Die Anzahl der Tiere pro Prüfgruppe lag zwischen 9 und 14.

Abbildung 3.6.4 zeigt die Anzahl der Eintritte in offene und geschlossene Arme, sowie die Gesamtzahl aller Eintritte. Es wird deutlich, dass durch den Lavendelextrakt in dieser Dosierung weder die Anzahl der Eintritte in die offenen noch in die geschlossenen Arme im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant verändert wurden. Es fand sich jedoch eine leichte Steigerung bei der Zahl der Eintritte in die offenen Arme, während die Anzahl der Eintritte in die geschlossenen Arme annähernd unverändert blieb (vgl. Tabelle 3.6.2). Dagegen führte Diazepam zu einer signifikanten Zunahme der Eintritte in offene (um etwa 85 %,  $p=0,01$ ) und geschlossene (um etwa 30 %,  $p=0,025$ ) Arme (vgl. Tabelle 3.6.2). Die Gesamtzahl der Eintritte ist dadurch um etwa 45 % erhöht ( $p=0,005$ ).

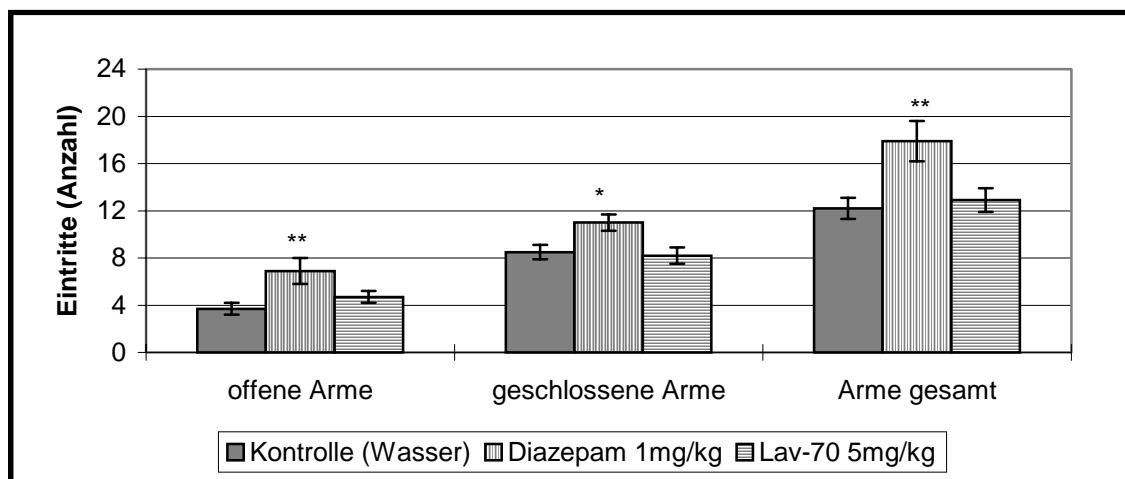


Abb.3.6.4: Anzahl der Eintritte in offene und geschlossene Arme zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

Prüfsubstanz	n	Eintritte offene Arme +/- S.E.M.	p	Eintritte geschlossene Arme +/- S.E.M.	p	Eintritte gesamt +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	14	3,7 +/- 0,5		8,5 +/- 0,6		12,2 +/- 0,9	
Diazepam 1 mg/kg	9	6,9 +/- 1,1	0,01	11,0 +/- 0,7	0,025	17,9 +/- 1,7	0,005
Lav-70 5 mg/kg	15	4,7 +/- 0,5	n.s.	8,2 +/- 0,7	n.s.	12,9 +/- 1,0	n.s.

Tab.3.6.2: Anzahl der Eintritte in offene und geschlossene Arme zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

Die Anzahl der Eintritte in die offenen Arme wurde nun ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Eintritte gesetzt (s. Abbildung 3.6.5).

Auf diese Weise können Rückschlüsse darauf gezogen werden, ob die gesteigerte Anzahl von Eintritten allein auf eine höhere Motilität zurückzuführen ist (wie sie ja beispielsweise für Diazepam in dieser Dosierung in den Open-Field-Versuchen beobachtet wurde).

Es zeigte sich, dass die Tiere, die Diazepam bekommen hatten, durchschnittlich 36,8% ihrer Eintritte in offene Arme machten (s. Abbildung 3.6.6), dass dasselbe aber auch für die Lavendeltiere galt, die absolut gesehen weniger Eintritte gezeigt hatten (s.o.). 36% ihrer Gesamteintritte geschahen in offene Arme, bei den Kontrolltieren waren es nur 30%. Diese Veränderungen erreichen jedoch gegenüber den Kontrollwerten kein signifikantes Niveau (vgl. Tabelle 3.6.3).

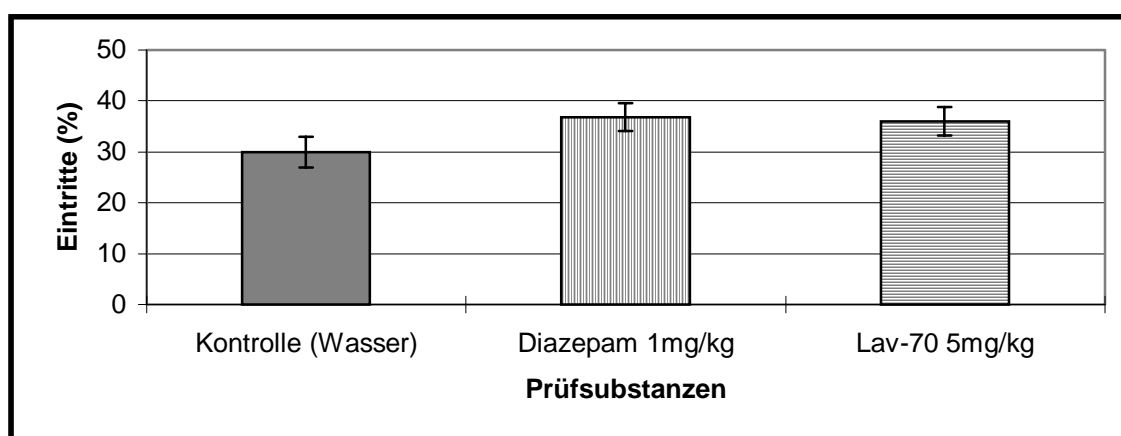


Abb.3.6.5: relative Anzahl der Eintritte in offene Arme im Verhältnis zur Gesamtzahl der Eintritte zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

In der Tabelle 3.6.3 finden sich zusätzlich die Werte, die man erhält, wenn man die Eintritte in offene und geschlossene Arme zueinander ins Verhältnis setzt: Bei den Lavendel- genau wie bei den Diazepamtieren - lag dieser Wert bei 60%, im Gegensatz zu 46% bei den Kontrolltieren.

Prüfsubstanz	n	Eintritte offene/ geschlossene Arme (%)	p	Eintritte offene Arme/Arme gesamt (%)	p
<b>Kontrolle (Wasser)</b>	14	46,3 +/- 6,2		30,0 +/- 3,0	
<b>Diazepam 1 mg/kg</b>	9	60,6 +/- 6,9	n.s.	36,8 +/- 2,7	n.s.
<b>Lav-70 5 mg/kg</b>	15	60,6 +/- 7,2	n.s.	36,0 +/- 2,8	n.s.

Tab.3.6.3: relative Anzahl der Eintritte in offene Arme im Verhältnis zur Gesamtzahl der Eintritte zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

Die Zeit, die die Tiere auf den offenen und geschlossenen Armen verbrachten, ist in Abbildung 3.6.6 dargestellt. Die Gesamtzeit auf den Armen wich von der Gesamtbeobachtungszeit ab, da sich die Tiere eine erhebliche Zeit des Beobachtungszeitraums auf dem mittleren freien Feld des Modells aufhielten.

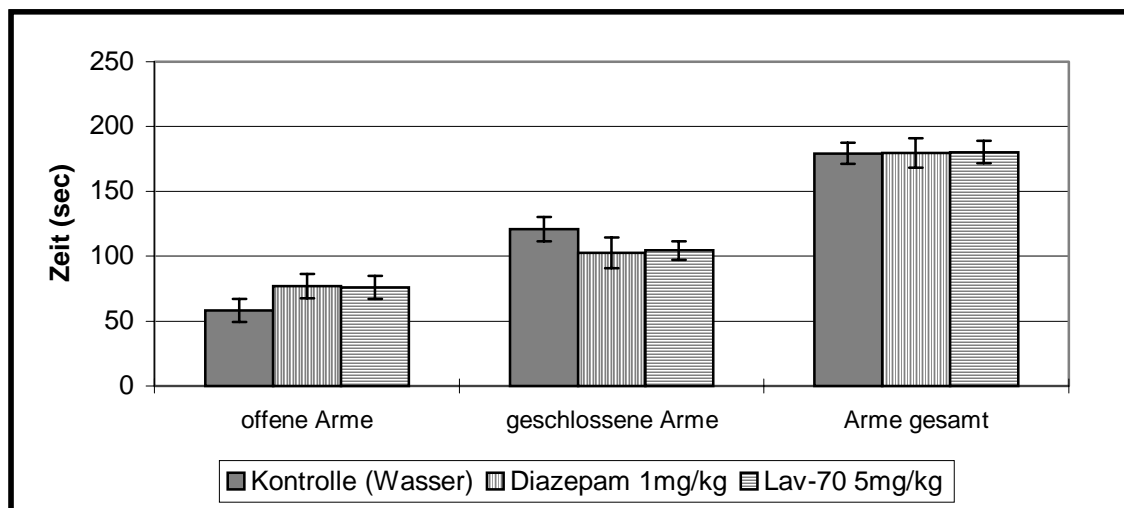


Abb.3.6.6: Zeit auf offenen und geschlossenen Armen zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

Es fällt zunächst auf, dass sich die Gesamtzeit, die die Tiere auf den Armen verbrachten in den drei Gruppen fast gar nicht unterschied, sie lag jeweils bei etwa 180 Sekunden. Während nun aber die Kontrolltiere davon durchschnittlich 58,3 Sekunden auf den offe-

nen und 120,8 Sekunden auf den geschlossenen Armen verbrachten, zeigten die Lavendeltiere ein anderes Verteilungsmuster, das fast mit dem von Diazepam übereinstimmte: Sie verbrachten durchschnittlich 75,9 Sekunden auf den offenen und 104,3 Sekunden auf den geschlossenen Armen (für Diazepam: 76,9 s und 102,4 s). Tabelle 3.6.4 zeigt jedoch, dass diese Werte nicht signifikant von denen der Kontrollen abwichen.

Prüfsubstanz	n	Zeit offene Arme (sec) +/- S.E.M.	p	Zeit geschlossene Arme (sec) +/- S.E.M.	p	Gesamtzeit auf den Armen (sec) +/- S.E.M.	p
Kontrolle (Wasser)	14	58,3 +/- 9,0		120,8 +/- 9,5		179,1 +/- 8,2	
Diazepam 1 mg/kg	9	76,9 +/- 9,3	n.s.	102,4 +/- 11,8	n.s.	179,3 +/- 11,4	n.s.
Lav-70 5 mg/kg	15	75,9 +/- 9,0	n.s.	104,3 +/- 7,3	n.s.	180,1 +/- 8,6	n.s.

Tab.3.6.4: Zeit auf offenen und geschlossenen Armen zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

Setzt man nun die Zeit, die die Tiere auf den offenen Armen verbrachten in Relation zur Zeit auf den geschlossenen Armen bzw. zur Gesamtzeit, so ergibt sich das in Abbildung 3.6.7 dargestellte Bild. Die Lavendeltiere waren in ihrem Verhalten den Diazepamtieren ähnlicher als den Kontrolltieren, wobei sich aber ihre Werte jedoch nicht signifikant von den Kontrollen unterschieden.

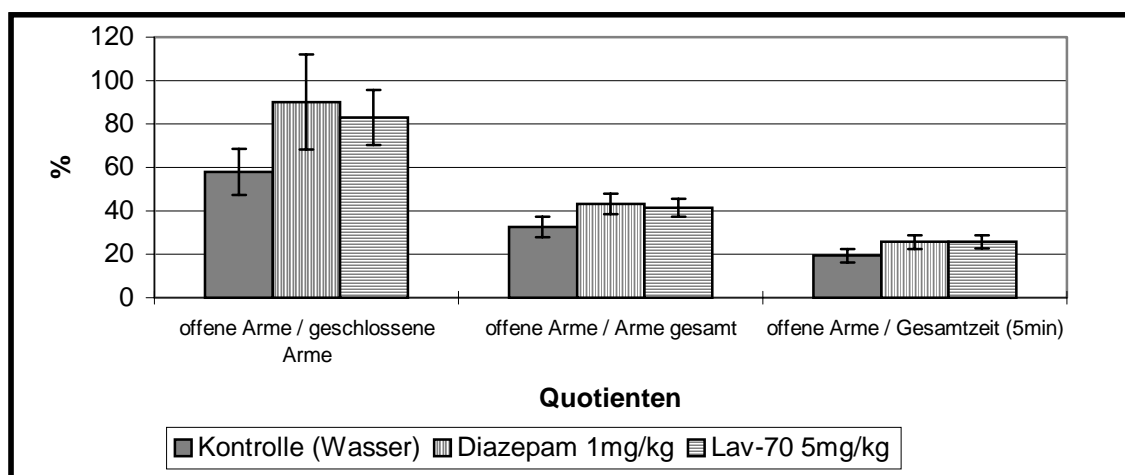


Abb.3.6.7: Anteil der auf den offenen Armen verbrachte Zeit zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70



Während sich die Tiere der Kontrollgruppe etwa ein Drittel der insgesamt auf allen Armen verbrachten Zeit auf den offenen Armen aufhielten, waren es bei den mit Diazepam und Lavendel vorbehandelten Tieren mehr als 40%. Auf die Gesamtbeobachtungszeit bezogen verbrachten die Lavendel und Diazepamtiere etwa 6% mehr Zeit auf den offenen Armen (s. Tabelle 3.6.5).

Prüfsubstanz	n	Zeit offene/ geschlossene Arme (%)	p	Zeit offene Arme/Arme gesamt (%)	p	Zeit offene Ar- me/Gesamtzeit (%)	p
<b>Kontrolle (Wasser)</b>	14	58,0 +/- 10,6		32,4 +/- 4,7		19,4 +/- 3,0	
<b>Diazepam 1 mg/kg</b>	9	90,1 +/- 21,8	n.s.	43,1 +/- 4,8	n.s.	25,6 +/- 3,1	n.s.
<b>Lav-70 5 mg/kg</b>	15	83,0 +/- 8,6	n.s.	41,4 +/- 4,2	n.s.	25,7 +/- 2,9	n.s.

Tab.3.6.5: relativ auf den offenen Armen verbrachte Zeit zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg Lav-70

Zusammenfassend lässt sich über die Elevated-Plus-Maze-Versuche jedoch sagen, dass in den Prüfgruppen nur wenige signifikant von den Kontrollen abweichende Werte beobachtet werden konnten:

Für Diazepam (1 mg/kg KG) ließ sich lediglich eine signifikante Zunahme der Eintritte sowohl in offene als auch in geschlossene Arme nachweisen, die Zeit, die die Tiere auf den offenen Armen verbrachten, war im Vergleich zur Kontrolle nur tendenziell erhöht, das gleiche galt für die Relation der Zeit auf den offenen Armen/Gesamtzeit.

Lav-70 (5 mg/kg KG) zeigte keine signifikanten Veränderungen der Prüfparameter im Vergleich zu den Kontrollwerten, jedoch waren die relative Zahl der Eintritte in die offenen Arme, sowie die relative Zeit, die auf diesen Armen verbracht wurde (jeweils im Vergleich zur Gesamtzahl der Eintritte bzw. Gesamtzeit), leicht gegenüber den Kontrollen erhöht und durchaus mit den Diazepamwerten vergleichbar.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Vergleichbarkeit der eigenen mit in der Literatur beschriebenen Versuchen

Der Vergleich der in dieser Arbeit durchgeführten Versuche mit ähnlichen in der Literatur beschriebenen gestaltet sich relativ schwierig. Zunächst muss beachtet werden, dass im Rahmen dieser Arbeit Pflanzenextrakte getestet wurden, deren Zusammensetzung nicht bis ins Detail analysiert ist (vgl. Tab.2.2.1).

Dagegen sind die in der Literatur beschriebenen Versuche mit Zubereitungen aus *L. officinalis* in der Regel mit dem etherischen Öl oder einzelnen seiner Wirkstoffe (Linalool, Linalylacetat, 1,8-Cineol) durchgeführt worden. Doch selbst verschiedene etherische Lavendel-Öle sind nicht beliebig miteinander vergleichbar, da der Gehalt an einzelnen Inhaltsstoffen erheblich schwanken und sich auf die pharmakologischen Effekte auswirken kann.

So erwähnt zum Beispiel SCHILCHER<sup>105</sup> einen stimulierenden Effekt (auf Herz- und Kreislaufsystem) durch Lavendelöl, BUCHBAUER et al. beobachteten im Gegensatz dazu einen sedierenden Effekt, der sich in einer Reduktion der Spontanmotilität nach Inhalation von Lavendelöl an nicht vorbehandelten Mäusen sowie ebenfalls nach einer Vorbehandlung von Mäusen mit Coffein ausdrückte.<sup>106</sup> Auch WAGNER et al. konnten für Lavendelöl nach oraler Gabe eine Abnahme der Motilität in Lichtschrankenkäfigen beobachten.<sup>107</sup> Dies lässt sich dadurch erklären, dass manche Lavendelöle einen besonders hohen Gehalt an 1,8-Cineol aufweisen<sup>108</sup>, welches auch in anderen Untersuchungen als motorisches Stimulans beschrieben wurde.<sup>109</sup> Mit dem unterschiedlichen Gehalt an Inhaltsstoffen ließe sich auch die von anderen Autoren beschriebene stimulierende Wirkung von Lavendelöl erklären. So findet man bei TASEV et al. eine zentrale Stimulation durch in der Raumluft verdampftes Lavendelöl, die sich durch eine höhere Konzentration

---

<sup>105</sup> SCHILCHER (1984).

<sup>106</sup> BUCHBAUER et al. (1991).

<sup>107</sup> WAGNER et al. (1973).

<sup>108</sup> BUCHBAUER et al. (1991).

<sup>109</sup> KOVAR et al. (1987).

onsfähigkeit und Schnelligkeit bei der konsekutiven Addition von Zahlen (Test nach PAULI) bei gesunden Probanden ausdrückt.<sup>110</sup>

Ein Problem bei der Vergleichbarkeit von Untersuchungen stellt neben der Zusammensetzung der Prüfzubereitungen die Applikationsart dar. In der Literatur werden Zubereitungen aus *L. officinalis* sowohl oral als auch inhalativ oder intraperitoneal appliziert. Darüber hinaus bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede in den Dosierungen. Bei den humanpharmakologischen Untersuchungen finden sich oft sehr ungenaue Angaben, wie „Lavendelöl wurde in dem Raum verdampft“<sup>111</sup> oder „ein Papierstreifen wurde mit etherischem Öl getränkt“<sup>112</sup>.

Schon bei oraler oder intraperitonealer Applikation von Prüfsubstanzen kann ohne Bestimmung der Plasmalevel einzelner Komponenten keine sichere Aussage über die tatsächlich resorbierte Menge gemacht werden, bei inhalativer Applikation ist dies noch schwieriger. Um genau bestimmen zu können, wie viel Substanz ein Tier inhalativ aufgenommen hat, müsste beispielsweise die Konzentration des Stoffes in der Ein- und Ausatemluft bestimmt werden. Nichtsdestotrotz wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, zumindest die eingeatmete Menge einer Prüfsubstanz zu berechnen, um grobe Anhaltspunkte darüber zu gewinnen, ob diese mit oral verabreichten Dosierungen in Einklang zu bringen ist.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass eine Vergleichbarkeit der Versuche mit Zubereitungen aus *L. officinalis* in der Literatur mit den Versuchen dieser Arbeit, bei denen ausschließlich Gesamtextrakte verwendet wurden, schwierig ist. Da aber bisher fast keine Untersuchungen mit Extrakten aus *L. officinalis* vorliegen, wurde der Vergleich an einzelnen Stellen dennoch versucht.

---

<sup>110</sup> TASEV (1969).

<sup>111</sup> vgl. HARDY (1995).

<sup>112</sup> vgl. TAKAMI (1994).

## 4.2 Eigene Versuche

### 4.2.1 Analyse der Extrakte

Tabelle 2.2.1 zeigt, dass sich die eingesetzten Extrakte in Abhängigkeit vom verwendeten Auszugsmittel im Gehalt an unterschiedlichen Inhaltsstoffen zum Teil erheblich unterscheiden. So zeichnet sich der Extrakt Lav-0 im Gegensatz zum Extrakt Lav-96 durch einen höheren Gehalt an Gerbstoffen (5,8 gegenüber 0,7%) sowie einen höheren Gehalt an Polyphenolen (3,9 gegenüber 0,5%) aus, der Gehalt an etherischem Öl ist jedoch im wässrigen Extrakt deutlich niedriger als im ethanolischen (0,4 gegenüber 8,5%), ebenso der Gehalt an Rosmarinsäure (0,05 gegenüber 0,38%). Der Extrakt Lav-50 besitzt den höchsten Gehalt an Gerbstoffen (7,1%) und Polyphenolen (4,8%). Der Extrakt Lav-70 zeichnet sich durch den höchsten Gehalt an Rosmarinsäure (0,74%) aus, vom Gerbstoff- und Polyphenolgehalt ist er mit dem Extrakt Lav-0 vergleichbar. Die letztgenannten Extrakte besitzen einen etwas höheren Anteil an etherischem Öl als der wässrige Extrakt (Lav-50: 1,6%), Lav-70: 2,0%).

Unterschiede in der Wirksamkeit der Extrakte könnten (zumindest zum Teil) durch den unterschiedlichen Wirkstoffgehalt erklärt werden. Besonders interessant erscheint dabei der Vergleich zwischen dem wässrigen und dem ethanolischen Extrakt, da sie sich am deutlichsten im Gehalt an etherischem Öl unterscheiden, das in der Literatur in wesentlichen für die Effekte von Lavendelzubereitungen verantwortlich gemacht wird (s.o.).

### 4.2.2 Bestimmung der Körpertemperatur

Veränderung der Basaltemperatur von Versuchstieren können durch Gabe zahlreicher zentral wirksamer Pharmaka ausgelöst werden. CLARK et al. schlagen folgendes (vereinfachtes) Modell zur Erläuterung der Thermoregulation im Körper vor:

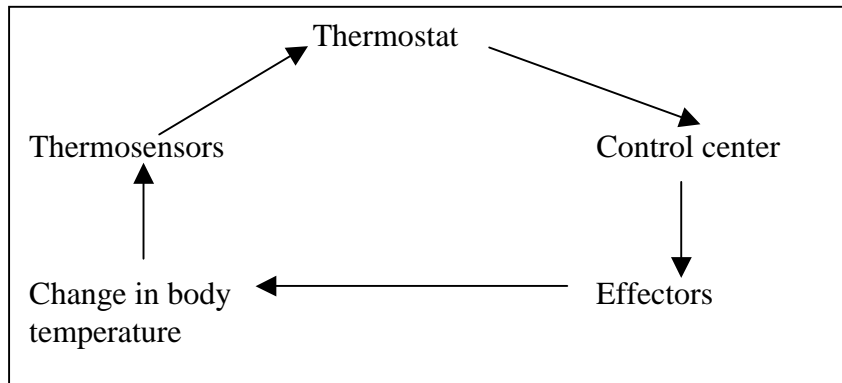


Abb. 4.1.1: zentrale Temperaturregulation [aus: Clark (1979)]

Pharmaka können im Prinzip auf allen Ebenen in diesen Regelkreis eingreifen und so Veränderungen der Körpertemperatur hervorrufen. Welcher Mechanismus im Einzelfall für einen pharmakologischen Effekt verantwortlich ist, ist jedoch oftmals schwer nachzuvollziehen. Hilfestellung kann in diesen Fällen ein Vergleich mit Referenzsubstanzen bringen, von denen bekannt ist, auf welche Weise sie den Temperaturregulationskreis beeinflussen (z.B. Hypothermie durch Dopaminrezeptorantagonismus).<sup>113</sup>

In der vorliegenden Arbeit konnte mit dem Extrakt Lav-0 in einer Dosierung von 250 mg/kg KG eine Stunde nach oraler Gabe ein leichter Anstieg der Körpertemperatur um 0,7 °C beobachtet werden. Diese Temperatursteigerung ist jedoch nicht als besonders ausgeprägt zu werten, da zwar der 1-h-Wert gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht war, sich jedoch die Temperaturdifferenz zwischen diesen beiden Werten nicht signifikant von derjenigen der Kontrollgruppe unterschied. In einem zweiten Versuch konnte dieser Effekt zwar nicht bestätigt werden, allerdings lagen hier die Ausgangstemperaturen der Versuchstiere bei über 37 °C - und damit um fast 1 °C über denen bei den anderen Versuchen, so dass ein temperatursteigernder Effekt in diesem relativ geringen Ausmaß vermutlich überlagert wurde. Die erhöhte Ausgangstemperatur lässt sich auf exogenen Stress oder wahrscheinlich auf die zirkadiane Rhythmik zurückführen; (dieser Versuch wurde am Nachmittag durchgeführt).

<sup>113</sup> CLARK (1979, 1980).

Der Extrakt Lav-96 führte in einer Dosierung von 500 mg/kg zu einer signifikanten Temperaturreduktion um 0,8 °C eine und 0,6 °C zwei Stunden nach oraler Applikation bei nüchternen Tieren. Mit 250 mg/kg KG dieses Extraktes konnte an nicht nüchternen Tieren ein solcher Effekt jedoch nicht beobachtet werden. Möglicherweise wirkt der ethanolische Extrakt erst ab einer Dosierung von 500 mg/kg KG temperatursenkend. Unter Umständen ist die nachgewiesene Wirkung aber auch lediglich auf die verbesserte Resorption bei nüchternen Tieren zurückzuführen.

Nach ELISABETSKY et al. führen 200 mg/kg KG Linalool (intraperitoneal appliziert) zu einer signifikanten Senkung der Körpertemperatur um fast 4 °C nach 30 Minuten, dieser Effekt hält bis zu zwei Stunden an. Mit 50 mg/kg kann dagegen keine Temperatursenkung beobachtet werden.<sup>114</sup> Diese Befunde sprechen dafür, dass die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Extrakt dosierungen noch zu niedrig sind, um eine ausgeprägtere Temperatursenkung zu erreichen, falls der für die Temperatursenkung verantwortlich zu machende Wirkstoff das Linalool ist. Die eingesetzten Extrakte von *L. officinalis* enthielten nur zwischen 0,4 % (Lav-0) und 8,5 % (Lav-96) ätherisches Öl (vgl. Tab. 2.2.1), welches wiederum zu 20-35 % aus Linalool besteht<sup>115</sup>.

Linalool in einer Dosierung von 250 mg/kg KG hat nach ELISABETSKY et al. noch keine toxischen Effekte auf die Versuchstiere.<sup>116</sup> Nach OPDYKE liegt jedoch die LD<sub>50</sub> für intraperitoneal appliziertes Linalool bei 340 mg/kg<sup>117</sup>, es ist daher nicht auszuschließen, dass es sich bei der beschriebenen Temperatursenkung nicht um einen spezifischen, sondern um einen toxischen Effekt des Linalools handelt.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Wirkung beider getesteten Lavendel extrakte auf die Basaltemperatur bei Mäusen nicht sonderlich ausgeprägt ist. Durch die Temperaturversuche sollten hauptsächlich Erkenntnisse über das Einsetzen und die Dauer eines möglichen zentralen Effektes der Extrakte gezogen werden. Auf einen Vergleich mit Referenzsubstanzen wurde daher verzichtet. Da ein maximaler Effekt nach einer Stunde er-

---

<sup>114</sup> ELISABETSKY et al. (1995).

<sup>115</sup> DAB10-Kommentar Lavendelöl, S.1.

<sup>116</sup> ELISABETSKY et al. (1995).

<sup>117</sup> OPDYKE (1975c).

reicht war, wurde dieses Zeitintervall bei den folgenden Versuchsmodellen beibehalten, ebenso wie die Dosierungen von 250-500 mg/kg KG.

### 4.2.3 Narkoseversuche

Untersuchungen zum Einfluss von Lavendelextrakten auf die Narkosedauer nach Ketamingabe wurden mit unterschiedlichen Dosierungen durchgeführt: Die Extrakte Lav-0 und Lav-96 wurden zum einen in einer Dosierung von 250 und 500 mg/kg KG, zum anderen auch in einer von 5 mg/kg KG getestet. Der Grund dafür liegt im zeitlichen Abstand zwischen den beiden Versuchsreihen. Es hatte sich nämlich inzwischen gezeigt, dass die niedrigeren Dosierungen im Open-Field ausgeprägtere Wirkungen ausübten als die höheren. Deshalb sollte geprüft werden, ob dies für die Ketaminnarkose ebenso gilt. Der Extrakt Lav-96 wurde darüberhinaus nach inhalativer Applikation getestet.

In Dosierungen von 250 und 500 mg/kg KG ließ sich weder mit dem Extrakt Lav-0 noch mit dem Extrakt Lav-96 eine signifikante Verkürzung oder Verlängerung der Ketaminnarkosedauer beobachten. Anzumerken ist jedoch, dass die hierbei verwendete Ketamindosis von 150 mg/kg KG bei den älteren Tierkollektiven nicht ausreichte, um alle Tiere in Narkose zu versetzen. Sie wurde daher in den folgenden Versuchen auf 170 mg/kg KG erhöht.

Nach Steigerung der Ketamindosis ließ sich für den Extrakt Lav-0 in einer Dosierung von 5 mg/kg KG eine Verlängerung der Ketaminnarkosedauer beobachten. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich dieser Effekt mit 50 mg/kg KG desselben Extraktes nicht nachweisen ließ. Der Extrakt Lav-96 zeigte weder oral in einer Dosierung von 5 mg/kg KG noch inhalativ appliziert einen Effekt auf die Narkosedauer.

Vergleichbare Untersuchungen zur Wirkung von Zubereitungen aus *L. officinalis* auf die Ketaminnarkosedauer liegen nicht vor, allerdings sind Verlängerungen der Pentobarbitalnarkosezeit nach Gabe von essentiellm Lavendelöl und Linalool beschrieben worden: DELAVEAU et al. fanden nach akuter Gabe von 0,5 ml einer 1:60 Verdünnung von Lavendelöl in Olivenöl pro 20 Gramm Körpergewicht eine Verkürzung der Einschlafzeit um ca. 50 % sowie eine Verlängerung der Narkosedauer um fast 100 %. Unter Be-

rücksichtigung der Dichte von Lavendelöl von 0,87-0,89 g/ml<sup>118</sup> und dem Gewicht der eingesetzten Mäuse von 18-20 g lässt sich daraus eine Dosierung des Öls von etwa 350 mg/kg KG berechnen. Nach mehrmaliger Gabe des Öls über fünf Tage ließ sich der Effekt nicht mehr nachweisen.<sup>119</sup> Die Autoren vermuten ursächlich eine Gewöhnung, die beispielsweise durch eine Enzyminduktion in der Leber mit nachfolgend beschleunigtem Abbau der Testsubstanz zu erklären wäre.

ELISABETSKY et al. beobachteten eine signifikante Verlängerung der Pentobarbitalnarkosedauer 30 Minuten nach intraperitonealer Applikation von 200 mg/kg KG Linalool. Mit 50 und 100 mg/kg KG konnte keine Beeinflussung der Narkosedauer gefunden werden. Wie schon bei den Temperaturversuchen erläutert, handelt es sich bei 200 mg/kg KG Linalool um eine im Vergleich zu den im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Dosierungen an Gesamtextrakt relativ hohe Dosis. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass ein narkoseverlängernder Effekt mit dem Extrakt Lav-0 in einer Dosierung von nur 5 mg/kg KG oral beobachtet werden konnte. Dieser dürfte somit auf andere Inhaltsstoffe als das Linalool beziehungsweise auf einen Synergismus mehrerer Inhaltsstoffe zurückzuführen sein. Beispielsweise ist bekannt, dass Linalool allein im Körper rasch hydolytisch gespalten, glukuronidiert und anschließend renal ausgeschieden wird.<sup>120</sup> Möglicherweise wird dieser Abbauprozess durch das Zusammentreffen mehrerer Wirkstoffkomponenten verzögert.

Darüber hinaus muss bei Narkoseversuchen bedacht werden, dass eine narkoseverlängernde Wirkung unter Umständen dadurch zustande kommt, dass die Prüfsubstanz über dieselben Enzymsysteme abgebaut wird wie das Narkosemittel und daher nicht selbst zentral schlafverlängernd wirkt, sondern lediglich über eine Abbauehemmung des Narkosemittels. Dies gilt insbesondere für Barbiturate, aber auch für Ketamin. Es erscheint jedoch sehr unwahrscheinlich, dass ein Extrakt in einer Dosierung von 5 mg/kg nicht aber von 50 mg/kg KG eine solche Abbauehemmung bewirkt.

---

<sup>118</sup> DIENER, S.230.

<sup>119</sup> DELAVEAU et al. (1989).

<sup>120</sup> BUCHBAUER et al. (1991)



## 4.2.4 Modifiziertes Open-Field

### 4.2.4.1 Prüfung der Lavendelextrakte

Bei den Open-Field-Versuchen wurde zunächst der Extrakt Lav-96 in einer Dosierung von 400 und 500 mg/kg KG getestet - ausgehend von der Beobachtung, dass dieser Extrakt in einer Dosierung von 500 mg/kg KG oral appliziert nach einer Stunde zu einer signifikanten Senkung der Körpertemperatur geführt hatte, was als zentraler Effekt interpretiert worden war (s.o.).

In beiden Dosierungen konnte jedoch keine Beeinflussung von Motilität, Neugier oder Rearing beobachtet werden.

Daraufhin wurde derselbe Extrakt inhalativ appliziert, was zu einer signifikanten Reduktion von Motilität und Neugier und einer leichten, aber nicht signifikanten Reduktion des Rearings führte. Ausgehend von dieser Beobachtung und oben erläuterten Berechnung zur inhalierten Dosis wurde vermutet, dass der Extrakt möglicherweise in niedrigen Dosen wirkt, dieser Effekt aber mit zunehmender Dosis nicht mehr nachweisbar ist. Diese sogenannte „u-shaped-activity“<sup>121</sup> ist für andere Pflanzenextrakte in unterschiedlichen Versuchsmodellen beobachtet worden und findet sich für Lavendelöl zum Beispiel bei WAGNER et al.<sup>122</sup> in Versuchen mit Lichtschrankenkäfigen (s.u.).

Daher wurde in den folgenden Versuchen die orale Dosis auf bis zu 1 mg/kg KG reduziert. Auch der Abstand zwischen Sondierung und Versuch wurde teilweise variiert. Nach 30 Minuten zeigte der Extrakt Lav-96 in einer Dosierung von 1 und 5 mg/kg KG zwar eine leichte Reduktion aller drei Prüfparameter, die jedoch lediglich für das Rearing bei 5 mg/kg KG signifikant war. Eine Stunde nach Applikation fand sich dagegen eine signifikante Reduktion von Motilität und Neugier durch 20 mg/kg KG (was in etwa der vermuteten inhalierten Dosis entspricht), sowie eine signifikante Reduktion von Neugier und Rearing durch 5 mg/kg KG.

Der Extrakt Lav-0 zeigte in einer Dosierung von 1 und 5 mg/kg KG oral keinen Effekt im Open-Field.

---

<sup>121</sup> Saghal, S.3.

Die in diesem Versuchsmodell beobachteten Effekte (Reduktion von Motilität; Neugier und Rearing durch Lav-96, Reduktion des Rearing durch Lav-70) sind also durch diejenigen Extrakte hervorgerufen, die einen hohen Anteil an etherischem Öl enthalten (8,5%, bzw. 2,0%), während der wässrige Extrakt (Lav-0) mit einem geringen Anteil an etherischem Öl (0,4%) hier keinen Effekt zeigte.

Der von WEISCHER<sup>123</sup> in Bezug auf Neugier und Rearing beschriebene eindeutig beobachtbare Unterschied in der Reaktion auf unterschiedliche Substanzen (z.B. ging in ihren Versuchsreihen durch Amphetamin in einer Dosierung von 2 mg/kg KG i.p. die Neugier zurück, während das Rearing gesteigert war) wurde in den eigenen Versuchen nicht beobachtet. Vielmehr erschien es so, als ob manche Tiere das Durchblicken durch die Öffnungen, andere wiederum das einfache Aufrichten bevorzugten, unabhängig davon, welcher Prüfgruppe sie zugeteilt waren. Dies gilt im übrigen auch für die Tiere, die Diazepam als Referenzsubstanz erhalten hatten (s.u.). Eine genaue Unterscheidung der Wirkung auf Neugierverhalten und Rearing soll in dieser Arbeit nicht überbetont werden. Vielmehr scheint die Reduktion von Neugier und/oder Rearing allgemein auf einen sedierenden (und/oder eventuell auch muskelrelaxierenden) Effekt hinzudeuten.

Abschließend lässt sich feststellen, dass nur Lavendelextrakte, die mit alkoholischen Auszugsmitteln hergestellt wurden (und damit einen höheren Gehalt an etherischem Öl aufwiesen als der wässrige Extrakt) eine Reduktion von Motilität, Neugier und/oder Rearing hervorrufen können, die allerdings nicht spezifisch nur einen Parameter betrifft. Darüber hinaus wurden diese Effekte nur nach Sondierung niedriger Dosierungen (1, 5 und 20 mg/kg KG) im Zeitraum von 0,5 bis 2 Stunden beobachtet, in höheren Dosen wurden diese Effekte nicht mehr vorhanden.

Interessant wäre es, in weiteren Versuchen zu überprüfen bis zu welcher Minimaldosis noch Effekte im Open-Field zu beobachten sind, bzw. ob für noch niedrigere Dosierungen der Lavendelextrakte sogar eine Motilitätssteigerung im Open-Field zu beobachten wäre, wie sie für Diazepam gezeigt werden kann (s.u.).

---

<sup>122</sup> WAGNER et al. (1973).

#### 4.2.4.2 Prüfung von Diazepam als Referenzsubstanz

Weischer beschreibt für Diazepam in einer Dosierung von 5 mg/kg KG oral appliziert nach einer Stunde eine leichte Steigerung der Motilität, sowie eine Abnahme von Neugier und Rearing.<sup>124</sup>

Für Diazepam ist beschrieben, dass es mit zunehmender Dosis die motorische Aktivität von Mäusen zunächst erhöht, in höheren Dosen jedoch erniedrigt (da dann der muskelrelaxierende Effekt gegenüber dem anxiolytischen Effekt überwiegt).<sup>125</sup> MINCK et al. fanden im Holeboard-Test (einem mit dem Open Field von WEISCHER vergleichbaren Versuchsmodell, bei dem gleichzeitig Motilität und Neugier gemessen werden können) bei Mäusen eine signifikante Zunahme der Motilität 30 Minuten nach oraler Gabe von 0,75 und 2,25 mg/kg KG Diazepam. Nach Gabe von 13 mg/kg KG war die Motilität gegenüber derjenigen der Kontrolltiere jedoch reduziert.<sup>126</sup>

In eigenen Untersuchungen wurden Diazepam-Dosierungen von 1-10 mg/kg KG getestet. Mit 1 mg/kg KG konnte nach zwei Stunden eine Motilitätssteigerung beobachtet werden, nicht nach einer Stunde. Ursache dafür könnte neben dem unterschiedlichen Zeitabstand zur Sondierung aber auch das erhöhte Körpergewicht (35-45 g) der Tiere in diesen Versuchen sein. Ein höherer Anteil an Fettgewebe kann sich auf die Verteilung einer lipophilen Substanz im Organismus auswirken, so dass die effektive Wirkdosis im Vergleich zu leichteren Tieren verändert ist. Bei Verabreichung von 10 mg/kg KG zeigte sich, dass hier der Bereich der ED<sub>50</sub> erreicht sein musste: Die meisten Tiere zeigten hier eine Motilitätssteigerung, einige andere hingegen eine deutliche Reduktion der Motilität. Bei letzteren trat offensichtlich der sedierende und muskelrelaxierende Effekt von Diazepam in den Vordergrund.

In Dosen ab 2 mg/kg KG wurde vor allem die Neugier reduziert, das Rearing wurde weniger ausgeprägt beeinflusst. Minck et al. beobachteten nach 30 Minuten schon ab 0,75 mg/kg KG oral eine dosisabhängige Abnahme des Neugierverhaltens.<sup>127</sup>

---

<sup>123</sup> WEISCHER (1976)

<sup>124</sup> WEISCHER (1976).

<sup>125</sup> vgl. z. B. MARRIOT et al. (1972), MINCK et al. (1974).

<sup>126</sup> MINCK et al. (1974).

<sup>127</sup> MINCK et al. (1974).

#### 4.2.5 Motilitätskäfige

Im Gegensatz zu den Motilitätsbestimmungen im Open-Field, bei der die Tiere einer unbekanntem Umgebung ausgesetzt werden, die es zu explorieren gilt, wird mittels der Motilitätskäfige die Spontanmotilität in möglichst vertrauter Umgebung gemessen. Deshalb sind diese Käfige mit dem gewohnten Streu gefüllt und den Tieren wird der freie Zugang zu Futter und Wasser ermöglicht.

In den ersten Minuten, nachdem sie in die Käfige gesetzt worden sind, zeigen alle Tiere eine sehr hohe Motilität. Dies ist vor allem auf den Kontakt mit der untersuchenden Person beim Wiegen und Sondieren und das Hineinsetzen in den Käfig zurückzuführen. Die Motilität nimmt dann über die Zeit kontinuierlich ab, bis sie in einzelnen Käfigen Werte von 0 erreicht, da alle Tiere eingeschlafen sind. Die Zeit zwischen der anfänglich hohen Motilität und dem Einschlafen eignet sich als Beobachtungszeit, um fraglich sedierende oder anregende Substanzen zu testen. BUCHBAUER et al. fanden tagsüber in der Zeit zwischen 10.00 und 14.00 Uhr die höchste Aktivität bei Mäusen und empfehlen daher, die Versuche zu diesem Zeitpunkt durchzuführen, wenn möglicherweise sedierende Substanzen getestet werden sollen.<sup>128</sup>

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Extrakt Lav-96 nach inhalativer Applikation (s.o.) getestet. Dabei wurde keine Änderung der Spontanmotilität im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Ethanol inhalierte, beobachtet. Dagegen war im Open-Field nach dieser Art der Applikation eine signifikante Reduktion der Motilität der Lavendeltiere zu beobachten gewesen. Dieser scheinbare Widerspruch könnte zum einen auf die unterschiedlichen Modelle zurückzuführen sein, da sich die Mäuse im Open Field einzeln in fremder Umgebung, im Motilitätskäfig dagegen zu dritt in gewohnter Umgebung befinden. Zum anderen lässt sich jedoch nicht ausschliessen, dass der Extrakt durch den zeitlichen Abstand, der zwischen den beiden Versuchen mehrere Monate betrug, an Wirksamkeit verloren haben könnte, indem beispielsweise nach wiederholtem Öffnen der Aufbewahrungsgefäße ätherisches Öl abgedampft ist.

---

<sup>128</sup> BUCHBAUER et al. (1991).

BUCHBAUER et al. beschrieben eine signifikante Reduktion der Spontanmotilität in Motilitätskäfigen nach Inhalation von Lavendelöl, Linalool und Linalylacetat. Die eingesetzten Dosierungen betragen 33 mg Lavendelöl, 27 mg Linalool und 23 mg Linalylacetat verteilt in einem Volumen von 8,4 l. Es wurden spezielle Käfige verwendet, in denen die Motilität während der Inhalation bestimmt werden konnte.<sup>129</sup> Somit sind die Arbeiten dieser Gruppe nur bedingt mit den eigenen vergleichbar, zumal es gleichsam unmöglich ist, die eingesetzten Dosierungen miteinander zu vergleichen, da die Gruppe das Öl und einzelnen Inhaltsstoffe, aber keinen Gesamtextrakt, testete. Durch die Inhalation von Linalool fanden sich nach ihren Untersuchungen Plasmaspiegel im Nanogramm-Bereich. Allerdings sind keine vergleichbaren Daten für die Plasmaspiegel nach oraler Applikation angegeben. In eigenen Berechnungen wurde davon ausgegangen, dass die Tiere circa 20 mg Extrakt pro kg Körpergewicht inhaliert haben, wobei einige Unsicherheiten in die Formel eingegangen sind (s.o.) und der Wert deshalb als verhältnismäßig spekulativ angesehen werden muss.

Des Weiteren wurde der Extrakt Lav-70 in einer Dosierung von 5 mg/kg oral getestet. In dieser Dosierung war im Open-Field keine signifikante Veränderung der Motilität (zwei Stunden nach oraler Applikation) im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beobachten gewesen. Es fand sich eine signifikante Reduktion des einfachen Aufrichtens (Rearing). Mittels der Lichtschrankkäfige konnte keine signifikante Beeinflussung der Motilität durch diesen Extrakt gezeigt werden.

Bei WAGNER et al. finden sich dagegen Untersuchungen zur Spontanmotilität in Lichtschrankkäfigen nach oraler Applikation von Lavendelöl und Linalool in Dosierungen zwischen 1 und 100 mg/kg KG. Dabei wurde eine nicht streng dosisabhängige Abnahme der Spontanmotilität bis zu 120 Minuten lang beobachtet, die für das Öl im Bereich um 3 mg/kg KG, für Linalool um 30 mg/kg KG am stärksten ausgeprägt war und zu höheren Dosierungen hin wieder abnahm.<sup>130</sup> Zu bedenken ist, dass das ätherische Öl oder einzelne seiner Inhaltsstoffe nicht ohne weiteres mit einem Pflanzen-Gesamtextrakt verglichen werden können.

---

<sup>129</sup> BUCHBAUER et al. (1991).

<sup>130</sup> WAGNER et al. (1973).

Darüber hinaus ist bei der Bewertung der Ergebnisse aus den Versuchen mit Lichtschrankenkäfigen auf die Sensibilität des Modells hinzuweisen. Schon die schreckhafte Reaktion eines Tieres auf einen nicht zu beeinflussenden Außenreiz (zum Beispiel ein ungewöhnliches Geräusch) kann zu einer sprunghaften Zunahme der Motilität in einem bestimmten Zeitintervall führen (wie dies sehr eindrücklich in Abb.3.4.2 deutlich wird). Dadurch kann bei der (durch den relativ hohen apparativen Aufwand bedingten) geringen Anzahl an Käfigen die Streuung ziemlich hoch ausfallen.

#### 4.2.6 Tail-Suspension-Test

Der Tail-Suspension-Test stellt ein Screening-Modell für antidepressive Substanzen dar<sup>131</sup>, das neben den klassischen Antidepressiva auch Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zu erfassen mag.<sup>132</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurden die Extrakte Lav-0 und Lav-50 in einer Dosierung von 250 und 500 mg/kg KG getestet. In allen vier Prüfgruppen war eine Verkürzung der Immobilitätsdauer im Sinne eines antidepressiven Effektes nicht zu beobachten. Vielmehr trat bei den höheren Dosierungen beider Extrakte eher eine Verlängerung der Immobilitätsdauer auf. Die Streuung war jedoch auch innerhalb der Vergleichsgruppe, die 30 mg/kg KG Imipramin erhielt, so hoch, dass hier die Reduktion der Immobilität um 30 % zum Kontrollwert kein signifikantes Niveau erreichte. Eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse erscheint deshalb nicht möglich, ein sehr ausgeprägter Effekt wurde aber sicherlich nicht übersehen.

Eine Erklärung für die hohe Streuung könnte in der Empfindlichkeit der Tiermodelle auf Außenreize liegen: Da eine vollständige akustische Isolierung der Versuchstiere im Beobachtungsraum nicht gelingt, werden Phasen der Aktivität unter Umständen durch Umgebungsgeräusche ausgelöst. Dieses Problem ließ sich leider unter den gegebenen Bedingungen nicht vollständig eliminieren.

---

<sup>131</sup> STERU et al. (1985).

<sup>132</sup> PERRAULT et al. (1992).

STERU et al. fanden eine dosisabhängige signifikante Verkürzung der Immobilitätszeit nach intraperitonealer Imipramingabe im Dosisbereich von 0,5-32 mg/kg KG.<sup>133</sup> KOHLENBERG konnte eine signifikante Reduktion der Immobilitätsdauer durch orale Gabe von 30 mg/kg KG beobachten<sup>134</sup>, so dass davon ausgegangen werden muss, dass die gewählte Dosierung nicht unterhalb des wirksamen Bereiches lag.

In der Literatur ist die Resistenz mancher Mäusestämme auf den Tail-Suspension-Test beschrieben, die hier verwendeten NMRI-Mäuse werden jedoch als geeignet für dieses Testsystem angesehen.<sup>135</sup> Der Fehler kann also nicht in der Auswahl des Tierstammes liegen.

Anxiolytika wie Benzodiazepine sowie Neuroleptika verlängern die Immobilität im Tail-Suspension-Test, sind.<sup>136</sup> Dies ist jedoch eher auf einen unspezifischen sedierenden, sowie im Falle der Benzodiazepine auch muskelrelaxierenden Effekt dieser Substanzen zurückzuführen, wie sich im Open-Field nachweisen lässt: Hier findet sich eine Abnahme der Motilität.

Auf eine Testung der Extrakte in der oben genannten Dosierung im Open-Field wurde verzichtet, da ja lediglich geprüft werden sollte, ob eine antidepressive Aktivität vorliegt oder nicht. Dies ist - wenn das verwendete Testsystem zugrundegelegt wird - für die Extrakte Lav-0 und Lav-50 in einer Dosierung von 250 und 500 mg/kg KG jedoch auszuschliessen.

In der Literatur sind keine Untersuchungen zur antidepressiven Wirkung von *L.officinalis* oder seinen Inhaltsstoffen beschrieben, so dass hier keine vergleichenden Aussagen getroffen werden können.

---

<sup>133</sup> STERU et al. (1985).

<sup>134</sup> KOHLENBERG (1999).

<sup>135</sup> VAN DER HEYDEN et al. (1987).

<sup>136</sup> STERU et al. (1987).

#### 4.2.7 Elevated Plus-Maze

Der Elevated-Plus-Maze-Test stellt ein Screening-Modell zur Identifizierung von anxiogenen und anxiolytischen Substanzen dar.<sup>137</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurde der Extrakt Lav-70 in einer Dosierung von 5 mg/kg KG in diesem Modell getestet. Der Zeitabstand zwischen Sondierung und Versuchsbeginn betrug dabei zwei Stunden, nachdem sich der Extrakt in dieser Dosierung und diesem Zeitintervall im Open-Field als wirksam erwiesen hatte (Reduktion des Rearings, s.o.). Als Referenzsubstanz wurde Diazepam in einer Dosierung von 1 mg/kg KG verwendet, da mit dieser Dosierung (eine Stunde nach oraler Applikation) eine signifikante Zunahme der Eintritte in die offenen Arme und der auf ihnen verbrachten Zeit durch KOHLENBERG beobachtet wurde.<sup>138</sup>

LISTER et al. testeten Chlordiazepoxid, ein anderes Benzodiazepin, in einer Dosierung von 5-10 mg/kg KG intraperitoneal und konnten damit einen anxiolytischen Effekt im Sinne einer Zunahme der Eintritte in die offenen Arme und einer Zunahme der Zeit auf den offenen Arme nachweisen. Gleichzeitig nahm die Gesamtzahl der Eintritte in die Arme zu, was sich aber mit einer unspezifischen Erhöhung der Motilität durch Benzodiazepine in dieser Dosierung erklären lässt (die die Autoren in einem parallel durchgeführten Test zur Bestimmung der motorischen Aktivität zeigen konnten).<sup>139</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit konnte durch Diazepam (1 mg/kg) eine signifikante Zunahme der Eintritte sowohl in die offenen als auch in die geschlossenen Arme zwei Stunden nach oraler Applikation beobachtet werden. Die mit Lav-70 (5 mg/kg) behandelten Tiere zeigten dagegen keine signifikante Veränderung in der Anzahl der Eintritte. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der Open-Field-Versuche mit diesem Extrakt: Die Motilität wird durch Diazepam (1 mg/kg) signifikant erhöht, während sie durch Lav-70 (5 mg/kg) unverändert bleibt. Die höhere Gesamtzahl der Eintritte in die

---

<sup>137</sup> VOGEL, S.234.

<sup>138</sup> KOHLENBERG (1999).

<sup>139</sup> LISTER (1987).



Arme durch Diazepam lässt sich also mit einer Motilitätssteigerung erklären, wie sie für niedrige Dosierungen von Diazepam beschrieben ist (s.o.).

Betrachtet man nun die auf den offenen und geschlossenen Armen verbrachte Zeit, so fällt zunächst auf, dass die Tiere aller Prüfgruppen fast annähernd gleich viel Zeit auf allen Armen insgesamt verbringen. Da es sich bei Diazepam um eine anxiolytische Substanz handelt, ist es nicht verwunderlich, dass die Tiere dieser Prüfgruppe insgesamt mehr Zeit auf den offenen und konsekutiv weniger Zeit auf den geschlossenen Armen verbringen als die der Kontrollgruppe. Dass diese Ergebnisse nicht signifikant sind, mag zum einen an der doch sehr niedrigen Diazepamdosierung, zum anderen daran liegen, dass der anxiolytische Effekt zwei Stunden nach oraler Gabe eventuell nicht mehr so ausgeprägt ist. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich die Werte der Lavendelgruppe kaum von denen der Diazepamgruppe unterscheiden, so dass zum nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Extrakt Lav-70 einen anxiolytischen Effekt ausübt. In diesem Zusammenhang wären weitere Versuche mit größeren Kollektiven und anderen Zeitabständen zwischen Applikation und Versuchsbeginn wünschenswert.

Zubereitungen von *Lavandula officinalis* wurden bisher noch nicht im Elevated-Plus-Maze getestet. DELAVEAU et al. konnten in einem anderen Modell, dem „test de quatre plaques“, einen anxiolytischen Effekt nach fünfmaliger oraler Gabe von täglich 0,5 Millilitern einer 1:60-Verdünnung des essentiellen Öls von *L.officinalis* in Olivenöl pro 20g Körpergewicht bei Mäusen beobachten.<sup>140</sup> Das entspräche pro Applikation einer Dosierung von etwa 0,4 ml/kg KG. Geht man nach DIENER von einer Dichte von 0,87-0,89 g/ml für Oleum Lavandulae aus<sup>141</sup>, lässt sich eine Dosierung von etwa 350 mg/kg KG Öl berechnen. Diese Dosierung liegt offensichtlich bei weitem über den in dieser Arbeit verwendeten Mengen an Pflanzenextrakt.

YAMADA et al. konnten zeigen, dass durch die Inhalation von Lavendelöl bei Mäusen ein antikonvulsiver Effekt gegenüber Pentetrazol, Nicotin und durch Elektroschocks ausgelösten Krämpfen erreicht werden konnte, als Wirkmechanismus schlagen sie eine

---

<sup>140</sup> DELAVEAU et al. (1989).

<sup>141</sup> DIENER, S.230.

mögliche GABAerge Wirkung (wie sie ja auch für Diazepam vorliegt) vor.<sup>142</sup> Die Mäuse inhalierten zwischen 0,3 und 1,0ml Lavendelöl in einem Glaszylinder (15cm Durchmesser x 20cm Höhe, entspricht etwa 7 Litern) über einen Zeitraum von 15 Minuten. Daraus lässt sich - ausgehend von der Hypothese, dass sich das Öl gleichmäßig im Zylinder verteilt hat und unter Einbeziehung des Atemminutenvolumen für Mäuse von 18-28ml/min<sup>143</sup> eine aufgenommene Ölmenge von 0,01-0,06ml pro Tier (KG ca. 25g) berechnen. Das entspräche 0,4-2,4ml/kg KG, was in etwa mit der von DELAVEAU et al. eingesetzten Dosierung zu vergleichen ist.

Abschliessend lässt sich also feststellen, dass mit dem Extrakt Lav-70 in einer - im Vergleich zu den Literaturwerten - sehr niedrigen Dosierung von 5 mg/kg KG ein anxiolytischer Effekt nicht auszuschliessen ist und durch weitere Untersuchungen überprüft werden sollte.

---

<sup>142</sup> YAMADA et al. (1994).

<sup>143</sup> CRISPENS, S.135.

## 4.3 Zusammenfassung

### 4.3.1 Beurteilung der getesteten Extrakte

In der vorliegende Arbeit wurden pflanzliche Extrakte von *Lavandula officinalis* auf eine mögliche psychotrope Wirkung an Mäusen getestet. Die Genehmigung für die Tierversuche wurde von der Bezirksregierung Münster am 16.08.2002 unter der Nummer A 10/2002 erteilt.

In eigenen Versuchen konnten folgende Effekte der getesteten Extrakte nachgewiesen bzw. nicht nachgewiesen werden:

- Lav-0:**
- Verlängerung der Ketaminnarkosedauer durch 5 mg/kg KG oral (jedoch nicht durch 50, 250 und 500 mg/kg KG).
  - In Dosen von 250 und 500 mg/kg KG oral kein Effekt auf Körpertemperatur, Verhalten im Open Field und Immobilitätszeit im Tail-Suspension-Test.
  - In Dosen von 1 und 5 mg/kg KG kein Effekt auf Verhalten im Open Field.
- Lav-50:**
- In Dosen von 250 und 500 mg/kg KG oral kein Effekt auf die Immobilitätsdauer im Tail-Suspension-Test.
- Lav-70:**
- Reduktion des Rearing im Open-Field zwei Stunden nach oraler Gabe von 5 mg/kg KG, keine Beeinflussung von Neugier und Motilität.
  - In gleicher Dosierung kein Effekt auf die Spontanmotilität im Lichtschrankenkäfig.
  - Fraglich (aber nicht signifikanter) anxiolytischer Effekt im Elevated-Plus-Maze nach oraler Gabe von 5 mg/kg KG.
- Lav-96:**
- Temperatursenkender Effekt eine und zwei Stunden nach oraler Gabe von 500 mg/kg KG (nicht nach 250 mg/kg KG).
  - Reduktion der Motilität im Open Field nach inhalativer Applikation sowie eine Stunde nach oraler Gabe von 20 mg/kg KG, Reduktion der Neugier nach inhalativer Applikation sowie nach oraler Gabe von 5 und

20 mg/kg KG, Reduktion des Rearing nach Gabe von 5 mg/kg KG oral (mit Dosierungen von 400 und 500 mg/kg KG dagegen kein Effekt im Open Field).

- Keine Beeinflussung der Spontanmotilität in Lichtschrankenkäfigen nach inhalativer Applikation.
- Keine Beeinflussung der Narkosedauer (nach oraler Gabe von 5, 250 und 500 mg/kg KG, sowie nach inhalativer Applikation).

### 4.3.2 Abschließende Bewertung

Mit Hilfe der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Versuche zur pharmakologischen Wirkung von Extrakten aus *L. officinalis* konnten einige in der Literatur beschriebene Effekte bestätigt werden. So fanden sich vor allem motilitätsreduzierende, aber auch Hinweise auf anxiolytische Effekte, wie sie in vergleichbarer Weise für das etherische Öl von *L. officinalis* beschrieben sind. Dafür, dass dem etherischen Öl entscheidende Wirkungen zukommen, spricht, dass sedierende Effekte (Reduktion von Motilität, Neugier, Rearing) mit den Extrakten, die reich an etherischem Öl waren (Lav-70 und Lav-96), nicht jedoch mit dem wässrigen Extrakt beobachtet wurden. Auffallend ist, dass die pharmakologischen Effekte in dieser Arbeit mit weit niedrigeren Dosierungen erzielt wurden als in der Literatur beschrieben. Es lässt sich also vermuten, dass bei der Anwendung von Gesamtextrakten noch andere Wirkstoffkomponenten an der Wirksamkeit beteiligt sind – etwa in synergistischer Weise. In diesem Bereich wären weitere Untersuchungen wünschenswert.

Auch bezüglich des Wirkmechanismus der Lavendelextrakte bleiben viele Fragen offen. Gegen einen rein sedierenden Effekt als Erklärung für die Motilitätsreduktion spricht, dass keine Verlängerung der Narkosedauer für die Extrakte beobachtet werden konnte, die reich an etherischem Öl sind (Lav-70 und Lav-96). In diesem Zusammenhang müssten Untersuchungen zu einer möglichen muskelrelaxierenden Wirkung der Lavendel-

trakte folgen, wie sie für das etherische Öl bereits in einigen Untersuchungen gezeigt werden konnte.

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Alaoui-Ismaili O, Vernet-Maury E, Dittmar A, Delhomme G, Chanel J (1997)**  
Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters.  
Chem Sens 22 (3):237-248
2. **Borsini F, Lecci A, Volterra G, Meli A (1989)**  
A model to measure anticipatory anxiety in mice?  
Psychopharmacology 98:207-211
3. **Brandao FM (1986)**  
Occupational allergy to lavender oil.  
Contact Dermatitis 15(4):249-250
4. **Braun H, Frohne D (1987)**  
Heilpflanzenlexikon für Ärzte und Apotheker.  
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 5.Aufl
5. **Buchbauer G (1989)**  
Aromatherapie, die Anwendung von Duftstoffen in der Heilkunde.  
Oesterr Apoth-Ztg 43:65-68
6. **Buchbauer G, Jirovetz L, Jäger W, Dietrich H, Plank C, Karamat E (1991)**  
Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation.  
Zeitschr Naturforschung 46c:1067-1072
7. **Buchbauer G (1998)**  
Aromatherapie, naturwissenschaftlich betrachtet.  
Zeitschr Phytotherapie 19:209-212
8. **Clark WG (1979)**  
Changes in body temperature after administration of amino acids, peptides, dopamine, neuroleptics and related agents.  
Neurosci Biobehav Rev 3:179-231
9. **Clark WG, Clark YL (1980)**  
Changes in body temperature after administration of adrenergic and serotonergic agents and related drugs including antidepressants.  
Neurosci Biobehav Rev 4:281-375
10. **Crispens CG (1975)**  
Handbook on the laboratory mouse.  
Charles C. Thomas, Springfield, Illionis

- 11. Delaveau P, Guillemain J, Narcisse G, Rousseau A (1989)**  
Sur les propriétés neuro-dépressives de l'huile essentielle de Lavande.  
C R Soc Biol 183(4):342-348
- 12. Diener H (1989)**  
Fachlexikon ABC Arzneipflanzen und Drogen.  
VEG Fachbuchverlag, Leipzig, 2.Aufl
- 13. Dorsch W, Loew D, Meyer E, Schilcher H (1993)**  
Empfehlungen zu Kinderdosierungen von monographierten Arzneidrogen und  
ihren Zubereitungen.  
Kooperation Phytopharmaka, Bonn
- 14. Elisabetsky E, Coelho de Souza GP, Dos Santos MAC, Siqueira IR, Amador  
TA (1995)**  
Sedative properties of linalool.  
Fitoterapia 66(5):407-414
- 15. Ennett D, Reuter HD (1998)**  
Lexikon der Pflanzenheilkunde.  
Hippokrates Verlag, Stuttgart
- 16. Fischer G, Krug E (1980)**  
Heilkräuter und Arzneipflanzen.  
Haug Verlag, Heidelberg, 6.Aufl
- 17. Gattefossé RM (1934)**  
Aromatherapie.  
Parf Moderne:111-529  
zit. n: Buchbauer G (1998): Aromatherapie, naturwissenschaftlich betrachtet.  
Zeitschr Phytotherapie 19:209-212
- 18. Hardy M, Kirk-Smith MD, Strech DD (1995)**  
Replacement of drug treatment for insomnia by ambient odour.  
Lancet 346:701
- 19. Harms V (1992)**  
Biomathematik Statistik und Dokumentation.  
Harms Verlag, Kiel, 2.Aufl
- 20. Hartke K, Hartke H, Mutschler E, Rücker G, Wichtl M (1995)**  
DAB10-Kommentar Band II/2.  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- 21. Hausen BM (1984)**  
Vortrag beim 66. Ärztlichen Fortbildungskongress für Naturheilverfahren,  
Freudenstadt.  
zit. n:Schilcher H (1984): Ätherische Öle - Wirkungen und Nebenwirkungen.

Dtsch-Apoth-Ztg 29:1433-1442

**22. Kohlenberg FJ (1999)**

Pharmakologische Untersuchungen zum Wirkungsspektrum von Piper methysticum G. FORST., Piperaceae.

Dissertation, Münster

**23. Kovar KA, Gropper B, Friess D, Ammon HPT (1987)**

Blood levels of 1,8-cineole and locomotor activity of mice after inhalation and oral administration of rosemary oil.

Planta Med 53:315-318

**24. Larrondo JV, Agut M, Calvo-Torras MA (1994)**

Antimicrobial activity of essences from labiataes.

Microbios 82:171-172

**25. Larrondo JV, Calvo MA (1991)**

Effect of essential oils on candida-albicans: a scanning electron microscope study.

Biomedical Letters 46:269-272

**26. Lis-Balchin M, Hart S (1997)**

A preliminary study of the effect of essential oils on skeletal and smooth muscle in vitro.

J Ethnopharmacol 58(3):183-187

**27. Lister RG (1987)**

The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse.

Psychopharmacology 92:180-185

**28. Marriot AS, Smith EF (1972)**

An analysis of drug effects in mice exposed to a simple novel environment.

Psychopharmacologia 24:397-406

**29. Minck K, Danneberg P, Knappen F (1974)**

Wirkung von Psychopharmaka auf das Explorationsverhalten von Mäusen.

Psychopharmacologia 39:245-257

**30. Mutschler E (1996)**

Arzneimittelwirkungen.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 7. Aufl

**31. Opdyke DLJ (1973)**

Caryophyllene.

Food Cosm Toxicol 11:1059-1060

**32. Opdyke DLJ (1975a)**

Camphene.



Food Cosm Toxicol 13:735-738

**33. Opdyke DLJ (1975b)**

Eucalyptol.

Food Cosm Toxicol 13:105-106

**34. Opdyke DLJ (1975c)**

Linalool.

Food Cosm Toxicol 13(Suppl.):827-831

**35. Opdyke DLJ (1976a)**

Lavender absolute.

Food Cosm Toxicol 14:449

**36. Opdyke DLJ (1976b)**

Lavender oil.

Food Cosm Toxicol 14:451

**37. Opdyke DLJ (1976c)**

Spike lavender oil.

Food Cosm Toxicol 14:453

**38. Opdyke DLJ (1978)**

Ocimene.

Food Cosm Toxicol 16:829

**39. Pellow S, File SE (1986)**

Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat.

Pharmacol Biochem Beh 24:525-529

**40. Perrault GH, Morel E, Zivkovic B, Sanger DJ (1992)**

Activity of Lixoxetine and other Serotonin uptake inhibitors in the tail suspension test in mice.

Pharmacol Biochem Beh 42:45-47

**41. Perrot E (1971)**

Les plantes médicinales.

Presse Universitaire de France, Paris, Bd.2

**42. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M (1978)**

Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments.

Eur J Pharmacol 47:379-391

**43. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M (1977)**

Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments.

Nature 266:730-732

- 44. Rademaker M (1994)**  
Allergic contact dermatitis from lavender fragrance in Diffiam gel.  
Contact Dermatitis 31(1):58-59
- 45. Rättsch C (1998)**  
Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen.  
AT Verlag, Arau/Schweiz
- 46. Romine IJ, Bush AM, Geist CR (1999)**  
Lavender aromatherapy in recovery from exercise.  
Percept Mot Skills 88:756-758
- 47. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt a. M. (Hrsg.) (1999)**  
ROTE LISTE 1999  
Editio Cantor Verlag, Aulendorf
- 48. Saghal A (1993)**  
Behavioural Neuroscience.  
Oxford University Press, Oxford/GB, Vol.I u. II
- 49. Schaffner W (1996)**  
Heilpflanzen-Kompendium.  
Naturbuch-Verlag, Augsburg
- 50. Schaller M, Korting HC (1995)**  
Allergic airborne contact dermatitis from essential oils used in aromatherapy.  
Clin Exp Dermatol 20(2):143-145
- 51. Schilcher H (1984)**  
Ätherische Öle - Wirkungen und Nebenwirkungen.  
Dtsch-Apoth-Ztg 29:1433-1442
- 52. Schneider G (1990)**  
Arzneidrogen.  
Wissenschaftsverlag, Mannheim Wien Zürich
- 53. Schulz V, Jobert M, Hübner W-D (1998)**  
The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative or tranquilising effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam.  
Phytomedicine 5(6):449-458
- 54. Schulz V, Hänsel R (1999)**  
Rationale Phytotherapie.  
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 4.Aufl
- 55. Steinbach G (Hrsg) (1996)**  
Strauchgehölze.  
Mosaik Verlag GmbH, München

- 56. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985)**  
The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice.  
*Psychopharmacology* 85:367-370
- 57. Steru L, Chermat R, Thierry B, Mico JA, Lenegre A, Steru M, Simon P, Porsolt RD (1987)**  
The automated tail suspension test: a computerized device which differentiates psychotropic drugs.  
*Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 11(6):659-671
- 58. Sugano H (1989)**  
Effects of odours on mental function.  
*Chem Senses* 14:303
- 59. Takami Y (1994)**  
Neurophysiological findings on the effect of fragrance: Lavender and Jasmine.  
*Integrative Psychiatry* 10(2):62-67
- 60. Tasev T, Toleva P, Balabanova V (1969)**  
Effet neuro-psychique des huiles essentielles bulgares de rose, lavende et de geranium.  
*Folia Med (Plovdiv)* 11(5):307-317
- 61. Ther, L (1949)**  
Pharmakologische Methoden.  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- 62. Thierry B, Steru L, Simon P, Porsolt RD (1986)**  
The tail suspension test: ethical considerations.  
*Psychopharmacology* 90:284-285
- 63. Thierry B, Steru L, Chermat R, Simon P (1984)**  
Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression?  
*Behav Neural Biol* 41(2):180-189
- 64. Torii S, Fukuda H, Kanemoto H, Miyanchi R, Hamauzu Y, Kawasaki M (1988)**  
Contingent negative variation (CNV) and the psychological effects of odour. In: van Toller S, Dodd GH (eds.): *Perfumery. The psychology and biology of fragrance*. Chapman & Hall, London New York, 107-120
- 65. Van der Heyden JAM, Molewijk E, Olivier B (1987)**  
Strain differences in response to drugs in the tail suspension test for antidepressant activity.  
*Psychopharmacology* 92:127-130
- 66. Vanderwende C, Spoerlein MT, Lapollo J (1982)**

Cocaine potentiates ketamine-induced loss of the righting reflex and sleeping time in mice. Role of catecholamines.  
J Pharmacol Exp Ther 222:122-125

**67. Vogel HG, Vogel WH (1997)**

Drug discovery and evaluation.  
Springer Verlag, Berlin Heidelberg

**68. von Bingen H (1993)**

Heilkraft der Natur-"Physica".  
Herder Verlag, Freiburg

**69. Wagner H, Sprinkmeyer L (1973)**

Über die pharmakologische Wirkung von Melisengeist.  
Dtsch-Apoth-Ztg 30:1159-1166

**70. Weischer ML (1976)**

Eine einfache Versuchsanordnung zur quantitativen Beurteilung von Motilität und Neugierverhalten bei Mäusen.  
Psychopharmacology 50:275-279

**71. Wichtl M (Hrsg.) (1997)**

Teedrogen und Phytopharmaka.  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

**72. Yamada K, Mimaki Y, Sashida Y (1994)**

Anticonvulsive effects of inhaling lavender oil vapour.  
Biol Pharm Bull 17(2):359-360

**73. Zepernick B, Langhammer L, Lüdcke JBP (1983)**

Lexikon der offizinellen Arzneipflanzen.  
deGruyter, Berlin, New York

**74. Zimmermann W (1994)**

Praktische Phytotherapie.  
Sonntag Verlag, Stuttgart

## **6 Anhang**

### **Danksagung**

Frau Prof. Dr. H. Winterhoff danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung, die anregenden Diskussionen und ihren hohen persönlichen Einsatz zum Gelingen dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. W. Schmitz möchte ich für die Überlassung der Räumlichkeiten danken.

Ich danke Frau Dr. V. Butterweck und Herrn Dr. F.-J. Kohlenberg für ihre stete Hilfsbereitschaft bei Fragen aller Art.

Herrn H. Schiller danke ich herzlich für die Überlassung der Lichtschrankenkäfige.

Herrn B. Bußmann und Herrn C. Nissen danke ich für die gewissenhafte Aufzucht und Pflege der Versuchstiere.

Mein besonderer Dank gilt Frau Ellen Stubbe für die Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Tierversuche.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Anja Rössler
Wohnort	33605 Bielefeld, Schliemannstr.14
Geburtsdatum	17.12.1973
Geburtsort	Erlangen
Familienstand	verheiratet

### Werdegang

1993	Abitur; Städt. Gymnasium Oerlinghausen
1993-1994	Freiwiliges Soziales Jahr, Ev. Johanneskrankenhaus, Bielefeld Tätigkeit als Pflegehelferin
1994-2001	Studium der Humanmedizin an der WWU Münster
2000-2001	Praktisches Jahr, Städt. Kliniken Bielefeld Mitte Wahlfach: Gynäkologie
14.05.2001	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
07-12/2001	Ärztin im Praktikum, St. Elisabeth Hospital, Gütersloh, Medizinische Klinik
01-12/2002	Ärztin im Praktikum, Städt. Kliniken Bielefeld-Rosenhöhe Klinik für Innere Medizin
01/2003-02/2004	Mutterschutz und Elternzeit, Geburt eines Sohnes am 03.03.03
seit 03/2004	Assistenzärztin, Städt. Kliniken Bielefeld-Mitte Klinik für Hämatologie und Onkologie

### Nebentätigkeiten

1996-1999	Ambulante Pflege Pflegeambulanz des Diakonissenmutterhauses, Münster
WS 1999/2000	Studentische Tutorin für „Einführung in die Klinische Medizin/Berufsfelderkundung“, WWU Münster

Bielefeld, 17.01.2005