

Diss.ETH 5870

**BEEINFLUSSUNG DES EXPLORATIONSVERHALTENS
VON RATTEN DURCH PSYCHOPHARMAKA
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG
PSYCHOGENETISCHER FAKTOREN**

ABHANDLUNG

Zur Erlangung des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN

HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

JOSEF SCHLATTER

dipl. Natw. ETH

geboren am 8. September 1950

von Aarau (Kt. Aargau)

angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. K. Bättig, Referent

Prof. Dr. G. Zbinden, Korreferent

aku-Fotodruck

Zürich

1977

V ZUSAMMENFASSUNG

Für die Untersuchung des Explorationsverhaltens von Ratten wurden in den letzten 20 Jahren kaum komplexe Labyrinth verwendet. Die Untersuchungen beschränkten sich vorwiegend auf reine Aktivitätsmessungen und/oder Beobachtungen über spezifisches Entscheidungsverhalten in einfachen Situationen (spontane Alternation, Futter-Trog Untersuchung und Untersuchung von Löchern im Fussboden durch die Ratten). In 9 Experimenten der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Labyrinthkonfigurationen verwendet (symmetrische und asymmetrische, komplexe und einfache, täglich ändernde und täglich gleich bleibende), um die Beeinflussung des Explorationsverhaltens von Ratten durch Nikotin, Amphetamin und durch Alpha-Methyl-para-Tyrosin (α MT) zu untersuchen. Zur Charakterisierung des Explorationsverhaltens wurden Messgrößen gewählt, welche Aussagen über die Lokomotion der Ratten im Labyrinth (Aktivität, Kehrtwendungen, Lokomotionskomplexität), über die Effizienz der Exploration (Inspektionszeit, Inspektionsaktivität), und über die Verteilung der Exploration auf verschiedene Labyrinthabschnitte (Aktivität, Entscheidungsfrequenzen) erlauben.

Es konnte gezeigt werden, dass Nikotin die Effizienz der Labyrinthexploration verbessert, sofern von Tag zu Tag die Testsituation noch einen gewissen Neuigkeitsgehalt aufweist (Präsentation von täglich verschiedenen Labyrinthkonfigurationen). Amphetamin hingegen bewirkt eine Verschlechterung der Explorationseffizienz. Wird den Ratten täglich dieselbe Labyrinthkonfiguration präsentiert, so bewirkt auch Nikotin nach einer initialen Steigerung der Explorationseffizienz eine Hemmung, welche jedoch weniger ausgeprägt ist gegenüber der Verschlechterung der Explorationseffizienz durch Amphetamin. Wird die Labyrinthkonfiguration sehr monoton (nur ein hexagonaler Laufgang ohne Abzweigungen, Test der Ratten nach vorangehender Habituation), sodass die Testsituation ähnlich ist wie bei konventionellen Fotozell-Aktivitätskäfig Messmethoden, verschwindet auch der deutlich stimulierende Nikotineffekt auf die lokomotorische Aktivität und

die unterschiedliche Wirkung von Nikotin auf die beiden psychogenetisch unterschiedlichen Rattenstämme (Roman High Avoidance, RHA; Roman Low Avoidance; RLA), wie dies gefunden wurde bei Verwendung von komplexen Labyrinthkonfigurationen. Es konnte weiter festgestellt werden, dass die Wirkung von Nikotin und von Amphetamin abhängig ist von der Familiarität der Ratten mit der Testsituation und dass weder Nikotin noch Amphetamin-Entzug andauernde Entzugseffekte zur Folge haben. Anzeichen einer Toleranzentwicklung auf die Wirkung von Nikotin konnten keine festgestellt werden, hingegen scheint bei der Wirkung von Amphetamin eine Toleranz möglich zu sein.

Nikotin, Amphetamin und α MT haben eine unterschiedliche Wirkung auf das Verhalten der beiden Rattenstämme: RHA-Ratten sind auf alle 3 Substanzen empfindlicher als RLA-Ratten. α MT beeinflusst das Verhalten der beiden Rattenstämme auch in qualitativer Hinsicht verschieden (Verhaltensdepression bei RHA-Ratten und Verhaltensstimulation bei RLA-Ratten), während Nikotin und Amphetamin bei beiden Rattenstämmen qualitativ gleich wirken.

Die Wirkung von Nikotin auf die beiden Geschlechter des Stammes RHA war in Übereinstimmung mit früheren Befunden aus der Literatur: Eine stärkere Wirkung bei Weibchen als bei Männchen. Die Resultate der vorliegenden Arbeit wurden diskutiert anhand der Modelle von Margules (1973) und von Routtenberg (1968, 1971), sowie anhand gehirnchemischer Befunde aus der Literatur (Unterschiede in der Funktion verschiedener Transmittersysteme).

SUMMARY

In the investigation of exploratory behavior in the rat, little work has been done in the last 20 years using complex mazes. In most of the studies available, simple activity measurements and/or direct behavioral observations have been used (spontaneous alternation behavior, trough- and hole board investigation with rats). In the present study, 9 experiments were conducted, using several maze arrangements (symmetrical and asymmetrical, complex and simple, daily changed and daily unchanged mazes), to investigate the effects of nicotine, amphetamine and of alpha-methyl-para-tyrosine (α MT) on the exploratory behavior of rats. The behavioral parameters measured were indicative for the locomotion of the rats in the maze (activity, U-turns, locomotion complexity), for the efficiency of exploratory behavior (inspection time, inspection activity), and for the distribution of exploratory behavior in several maze areas (activity, decision frequencies).

It could be demonstrated that nicotine improves exploratory efficiency if the testing situation is still novel to the animal from day to day (if the maze arrangement varies from day to day). On the other hand, amphetamine impairs exploratory efficiency. If the rats were run daily in the same maze arrangement, nicotine exerted, after an initial stimulating effect, an inhibitory effect on exploratory efficiency as seen with amphetamine, but the nicotinic impairment was less pronounced compared to amphetamine.

The pronounced nicotinic stimulation of locomotor activity and the differential effect of this drug on the behavior in two selectively-bred rat strains (Roman High Avoidance strain, RHA; Roman Low Avoidance strain; RLA), found in complex maze arrangements, disappeared if the rats were run in a monotonic maze arrangement which approached conventional photocell activity cage methods (an hexagonal alley without branchings being used with the rats tested only after several habituation sessions).

It could be further demonstrated that the effects of nicotine and amphetamine were dependent on the rat's familiarity with the test situation, and that neither nicotine- nor amphetamine-withdrawal had a long-lasting effect on the rats behavior. Development of tolerance to the effects of nicotine was not found, but was indicated to the effects of amphetamine.

The effects of amphetamine, nicotine and α MT were different in respect to the two rat strains used: The rats of the RHA-strain were found to be more sensitive to drug treatment than the rats of the RLA-strain. α MT had not only quantitatively different effects on the behavior of the two rat strains, like nicotine and amphetamine, but differed also qualitatively (inhibitory effects in the RHA-strain, stimulating effects in the RLA-strain). The effects of nicotine on the exploratory behavior of the two sexes in the RHA-strain was in agreement with previous findings in the literature, namely, a stronger nicotinic stimulation in the females than in the males.

The results of the present study are discussed in relation to the hypothesis of Margules and Margules (1973) and Routtenberg (1968, 1971). In addition, some literature concerning brain chemistry is included.