

EINFLUSS VON HASCHISCHWIRKSTOFFEN  
AUF DAS AGGRESSIONSVERHALTEN UND  
DAS LERNEN VON DEFENSIVEM VERHALTEN  
DER HAUSMAUS MUS MUSCULUS

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
der  
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZUERICH

vorgelegt von  
MONIKA M. SCHILLER-KNECHT  
eidg.dipl. Apothekerin  
geboren am 9.2.1954  
von Winterthur ZH

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. P.G. Waser, Referent  
Prof. Dr. X. Perlia, Korreferent

Zürich 1983

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der Einfluss von Haschisch auf das Aggressionsverhalten und das Lernen von defensivem Verhalten von männlichen Mäusen des Stammes C3H/He untersucht. Für beide Experimente war die Basis des Versuchsmodells das agonistische Verhalten und die Testsituationen entsprachen nachgeahmten natürlichen, sozialen, biologisch-signifikanten Konfliktsituationen.

Experiment I: In einem modifizierten "Resident-Intruder" Versuchsmodell konnte spontane Aggression von C3H-Mäusen gezeigt werden. Es wurde das aggressive Verhalten einer dominanten oder untergeordneten "Resident" C3H-Maus, und die offensive, aggressive und defensive Rollenverteilung im agonistischen Verhalten mit einer zwei Wochen isolierten "Intruder" C3H-Maus untersucht. Haschischextrakt mit 20 mg/kg  $\Delta^9$ -THC, p.o., nach subchronischer Applikation bewirkte eine signifikante Erniedrigung des aggressiven Verhaltens und damit korreliert eine signifikante Erhöhung des defensiven Verhaltens und des sozialen Kontakts, sowohl für dominante, als auch für untergeordnete C3H-Test-Mäuse. Dabei verhielten sich dominante C3H-Mäuse (Haschisch) wie untergeordnete Kontroll-Mäuse. Dominante, sowie auch untergeordnete C3H-Mäuse (Haschisch) und untergeordnete Kontroll-Mäuse waren gegenüber der "Intruder" C3H-Maus die unterlegenen Mäuse, während dominante Kontroll-Mäuse dem "Intruder" überlegen waren.

Experiment II: In einem Lernmodell wurden C3H-Kontroll-Mäuse mit aggressiven DBA-Mäusen bekämpft (Lern-Test) und verhielten sich defensiv. Am darauffolgenden Tag (Wiederholungs-Test) bei Konfrontation mit nicht-aggressiven DBA-Mäusen zeigten sie gelerntes defensives Verhalten. C3H-Mäuse mit einmaliger Applikation von Haschischextrakt mit 1, 5 und 10 mg/kg  $\Delta^9$ -THC vor dem Lern-Test zeigten beim Wiederholungs-Test signifikant weniger defensives Verhalten wie Kontroll-Mäuse ohne signifikante Unterschiede für die drei Dosierungen von Haschisch. Zusatzexperimente führten zu Resultaten, die unter den Aspekten des Lernprozesses diskutiert werden. Das Erlernen von defensivem Verhalten wird von Haschisch nicht beeinträchtigt. Applikation von Haschisch vor dem Wiederholungs-Test hat auch keinen Einfluss auf das Erinnern. Bei Applikation von Haschisch vor Lern- und Wiederholungs-Test ergibt sich keine Veränderung des Lerndefizits, das heißt der Effekt ist nicht "state-dependent". Die Resultate lassen vermuten, dass die Trans-

formation der Erfahrung vom Kurzzeit- zum Langzeitgedächtnis durch Haschisch gestört war.

## SUMMARY

In this study agonistic behaviour of male mice of the C3H/He strain was chosen to investigate the influence of hashish on aggressive behaviour and learning of defensive behaviour in the context of a socially, biologically meaningful situation.

Experiment I: To elicit spontaneous aggression a modified "resident-intruder" paradigm was used. The agonistic behaviour of dominant and subordinate "resident" C3H-mice towards a two weeks isolated "intruder" was investigated. Hashishextract administered subchronically (20 mg/kg  $\Delta^9$ -THC, p.o.) has considerable anti-aggressive qualities. The significant decrease of aggression was correlated with an increase of defensive behaviour and a decrease of social contact for the dominant mouse, as well as for the subordinate one. Dominant as well as subordinate mice treated with  $\Delta^9$ -THC behaved like subordinate control mice in that they were inferior to the "intruder", while dominant control mice were superior to the "intruder".

Experiment II: The data of the learning model showed, that C3H-mice (controls), which displayed defensive postures after a series of attacks in a single encounter with a DBA/2 aggressor (learning-trial) recalled defensive behaviour the next day (retest-trial) when confronted with a non-aggressive DBA-mouse. The present model was useful to investigate various basic aspects of learning as well as their manipulation by hashish. C3H-mice acutely treated with hashishextract (1, 5 and 10 mg/kg  $\Delta^9$ -THC, p.o.) before learning-trial showed significant less defensive behaviour in the retest-trial when compared to controls. There were no significant differences for the three different doses of  $\Delta^9$ -THC. The retention decrement of mice treated with  $\Delta^9$ -THC was neither due to a failure in acquisition, nor to state dependency. Administration of the drug before retention testing had no effect on recall of defensive behaviour. It is suggested that hashish impairs the transformation from the short-term to the long-term memory.