

**Inter-Individuelle Unterschiede in der räumlichen Lern- und
Navigationsleistung bei adulten und alten Ratten:
behaviorale und neurochemische Korrelate**

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Bianca Topic

aus Geldern

Düsseldorf

2005

Aus dem Institut für Physiologische Psychologie I
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Leiter: Prof. Dr. Joseph P. Huston)

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Joseph P. Huston
Korreferent: PD Dr. Oliver T. Wolf

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2005

Danksagung

Zunächst einmal möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. J.P. Huston, für seine wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung in jeder Phase dieses Projektes, für die Freiheit eigene Ideen zu verfolgen und verwirklichen zu können, für seine Geduld und sein Verständnis in sämtlichen Belangen im Rahmen dieses Projektes.

Herrn Dr. Oliver T. Wolf danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Angelica De Souza Silva für ihre stete Hilfsbereitschaft und Unterstützung, für die fruchtbare Kooperation und Durchführung der post-mortem Neurochemie im Rahmen dieses Projektes und ihr Interesse an dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich auch bei Frau Emriye Kart, Herrn Gerhard Jocham, sowie Herrn Dr. Ekrem Dere und Herrn Dr. Christian Müller für die zahlreichen Diskussionen, die gute Zusammenarbeit am Institut für Physiologische Psychologie I und hilfreiche moralische und wissenschaftliche Unterstützung danken, sowie Herrn Günther Abel, der mir meine Arbeit in vielen Bereichen erleichterte.

Diese Arbeit ist meinen Eltern und Geschwistern gewidmet.

Zusammenfassung

Das Morrische Wasserlabyrinth ist eines der am häufigsten verwendeten Verhaltensparadigmen zur Evaluation räumlicher Lern- und Navigationsleistungen in der tierexperimentellen Forschung. In seiner Standardprozedur wird dabei die durchschnittliche gezeigte Leistung, wie die benötigte Suchzeit oder Schwimmstrecke bis zum Erklimmen einer unsichtbaren Plattform, über verschiedene Akquisitionstage hinweg als Indikator für räumliches Lernen, das als hippocampal-mediiert betrachtet wird, verwendet. Verschiedene Forschungslinien allerdings weisen darauf hin, dass das räumliche Lernen ein komplexes Konstrukt umschreibt, dessen Verhaltensexpression keine einheitliche Entität darstellt, durch eine Vielzahl verschiedener Determinanten beeinflusst und unterschiedlicher Gehirnstrukturen moduliert werden kann. Focus der vorliegenden Arbeit war die detaillierte Evaluation inter- individueller Unterschiede in der räumlichen Lern- und Navigationsleistung von adulten und alten Wistar-Ratten in dieser Aufgabe und seiner behavioralen und neurochemischen Korrelate.

Auf einer ersten Ebene wurde dazu das Lernverhalten von alten und adulten Wistar-Ratten im Rahmen einer detaillierten Analyse in verschiedenen Phasen des Wasserlabyrinthes erfasst. Auf Basis ihrer gezeigten Lernleistung, indiziert durch die durchschnittlich benötigte Suchzeit bis zum Auffinden der unsichtbaren Plattform während der Akquisition, wurden beide Altersgruppen in Sub-Gruppen mit unterschiedlicher Lernleistung, nach superior, moderat und inferior klassifiziert. Die Ergebnisse lieferten eine Reihe von aufschlussreichen Informationen über Alternativerklärungen für eine veränderte Lernleistung. Unter anderem zeigte sich, dass sowohl bei alten als auch adulten Tieren die Lernleistung in einem engen Zusammenhang mit der Präferenz, sich in der Peripherie des Wasserbeckens auf zu halten, steht. Inferiore alte und adulte Tiere wiesen einen höheren Grad an Thigmotaxis auf als die entsprechenden superioren Tiere. Die Konsistenz dieses Befundes bei beiden Altersklassen über verschiedene Phasen der Aufgabe hinweg deutet darauf hin, dass die Tendenz zur Thigmotaxis Ausdruck einer Prädisposition sein könnte, und verschiedene Ausprägungen dieser Prädisposition die räumliche Lernleistung mit determinieren invariant über verschiedene Altersstufen hinweg.

In einem zweiten Schritt wurden die Tiere einer Reihe von weiteren Verhaltenstests unterzogen, um die Verhaltensfunktion der im Wasserlabyrinth erhobenen Variablen auf zu schlüsseln. Die Testung im Offenfeld und der Objektexploration konnte aufzeigen, dass die inter-individuellen Unterschiede in der Lernleistung im Wasserlabyrinth unterschiedlicher

Altersklassen mit individuellen Unterschieden im Offenfeldverhalten und der Objektexploration einhergingen. Die Korrelationsanalyse offenbarte, dass das exploratorische Verhalten im Offenfeld und der Objektexploration insbesondere einen engen Zusammenhang zum thigmotaktischen Verhalten im Wasserlabyrinth aufwies. Auch hier waren die Befunde konsistent für beide Altersklassen und deuten darauf hin, dass die Thigmotaxis im Wasserlabyrinth einer exploratorischen Funktion unterliegen könnte und diese Verhaltensweisen Manifestationen ein und derselben Prädisposition darstellen. Da Thigmotaxis oftmals aber auch mit Emotionalität in Verbindung gebracht wird und auch das Wasserlabyrinth eine aversive Komponente besitzt, wurden die Tiere zusätzlich verschiedenen Emotionalitätstests unterzogen. Entsprechend der Annahme konnten keine übereinstimmenden individuelle Unterschiede in der Emotionalität im Elevated Plus-Maze gefunden werden, die in einem engen Zusammenhang zur Thigmotaxis im Wasserlabyrinth standen. Obwohl es zu Sub-Gruppenunterschieden bei den adulten Tieren auch in der gezeigten Ängstlichkeit kam, so stand dies eher mit Parametern der Wasserlabyrinthakquisition im Zusammenhang, die eher die Veränderungsrate der Lernleistung beschreiben. Interessanterweise konnte die Korrelationsanalyse auch hier aufzeigen, dass exploratorische Verhaltensweisen während der Testung auf Emotionalität bei beiden Altersgruppen mit der Thigmotaxis im Wasserlabyrinth korrelierten.

In einem letzten Schritt wurden die erhobenen Variablen in Beziehung zu verschiedensten neurophysiologischen Parametern gesetzt, bei denen es sich unter anderem um den Transmittergehalt von Serotonin und Acetylcholin in definierten Gehirnstrukturen, denen eine Beteiligung an Lern- und Gedächtnisprozessen zugesprochen wird, handelte. Darüber hinaus wurden diverse relative Anteile der Transmitterkonzentrationen bestimmt und mit den erhobenen Verhaltensvariablen zur Aufdeckung möglicher Interaktionen korreliert. Die Ergebnisse wiesen bei beiden Altersgruppen auf individuelle Unterschiede im serotoninen Konzentrationenverhältnis zwischen dem Hippocampus und dem Neostriatum hin. Interessanterweise zeigte die Korrelationsanalyse, dass weniger der alleinige Transmittergehalt mit den erhobenen Variablen korrelierte, sondern zumeist die berechneten Konzentrationsverhältnisse zwischen verschiedenen Gehirnstrukturen. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung multipler neuronaler Gedächtnissysteme an der gezeigten Leistung im Wasserlabyrinth.

Insgesamt lieferten die Ergebnisse einen tiefen Einblick in die Komplexität der Wasserlabyrinthaufgabe sowie seiner behavioralen und neuronalen Korrelate. Sie bilden die Grundlage für die Entwicklung weiterer Hypothesen zur Evaluation der Interaktion multipler Gedächtnissysteme an der Lernleistung und seiner altersabhängigen Veränderungen.

Inhaltsverzeichnis

I.	Theoretischer Teil	1
1	Einleitung	1
1.1	Einführende Vorbemerkungen	1
1.2	Lernen, Gedächtnis und Verstärkung	2
1.3	Der Hippocampus als zentrales gedächtnismediierendes Substrat	4
1.3.1	Die Langzeitpotenzierung (LTP)	4
1.3.2	Die ‚kognitive‘ oder ‚räumliche‘ Landkarte nach O’Keefe und Nadel	5
1.3.3	Verhaltensparadigmen zur Messung räumlicher Lernleistungen	7
2	Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia	8
2.1	Die Standardprozedur	9
2.1.1	Variationen der Standardprozedur	11
2.2	Faktoren, die die Lernleistung im Wasserlabyrinth determinieren	12
2.2.1	Unterschiede in der verwendeten Spezies und Stamm	12
2.2.2	Geschlechtsunterschiede	14
2.2.3	Ontogenese	15
2.2.4	Navigations-Strategien	17
2.2.5	Assoziative Prozesse im Wasserlabyrinth	21
3	Neuroanatomische Korrelate räumlicher Lern- und Navigationsleistungen im Wasserlabyrinth	23
3.1	Hippocampus	23
3.2	Das Striatum	26
3.2.1	Das Neostriatum	27
3.2.2	Das ventrale Striatum	30
3.3	Amygdala	32
3.4	Frontalcortex	34
3.5	Weitere neuroanatomische Strukturen	35
3.6	Multiple Gedächtnis- und Navigationssysteme: Interagierende, kooperierende, oder parallele Informationsverarbeitung?	35
4	Neurochemische Korrelate der räumlichen Lern- und Navigationsleistung im Wasserlabyrinth	37

4.1	Acetylcholin	38
4.2	Serotonin	40
4.3	Interaktionen zwischen dem cholinergen und serotoninergen Transmittersystemen und ihre Bedeutung für die räumliche Lern- und Navigationsleistung.....	41
5	Ein spezifischer Anwendungsbereich: individuelle Unterschiede	42
6	Ziele der vorliegenden Arbeit.....	45
II.	Empirischer Teil.....	48
7	Allgemeine Methoden	48
7.1	Versuchstiere und Haltung	48
7.2	Ablauf der experimentellen Testungen	48
7.2.1	Reihenfolge der experimentellen Testungen.....	48
7.3	Verhaltensmessungen.....	50
7.3.1	Allgemeine Prozeduren	50
7.4	Datenauswertung und Statistik.....	51
7.4.1	Mortalität.....	51
7.4.2	Bestimmung der Versuchsgruppen	51
7.4.3	Statistische Auswertung	52
8	Teilprojekt 1: Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth	54
8.1	Methoden.....	54
8.1.1	Apparatur.....	54
8.1.2	Durchführung	54
8.1.2.1	Adaptationsphase	55
8.1.2.2	Akquisitionsphase	55
8.1.2.3	Extinktionsphase.....	56
8.1.2.4	„Cued“-Phase – Test mit sichtbarer Plattform.....	57
8.1.3	Analyse der Verhaltensdaten aus dem Wasserlabyrinth	57
8.2	Ergebnisse	58
8.2.1	Adaptationsphase	58
8.2.2	Akquisition	59
8.2.2.1	Veränderung der Performanz während der Akquisition	59
8.2.2.2	Unterschiede im Performanzniveau.....	63
8.2.3	Extinktion.....	64
8.2.3.1	Anzahl der „Eintritte“ in den ehemaligen PFQ.....	64
8.2.3.2	Aufenthaltszeit in Sekunden im ehemaligen Plattformquadranten	66
8.2.3.3	Dauer des thigmotaktischen Verhaltens.....	69
8.2.3.4	Geschwindigkeit (cm/Sek.).....	71
8.2.3.5	Immobilität	74

8.2.4	Test mit sichtbarer Plattform.....	78
8.3	Diskussion	80
8.3.1	Die Akquisition im Morrischen Wasserlabyrinth	81
8.3.2	Die Extinktion im Morrischen Wasserlabyrinth	87
8.3.3	Der Test mit sichtbarer Plattform.....	89
9	Teilprojekt II: Behaviorale Korrelate	92
9.1	Teilprojekt IIa: Behaviorale Korrelate im Offenfeld	92
9.1.1	Methoden.....	92
9.1.1.1	Apparatur.....	92
9.1.1.2	Versuchsablauf	92
9.1.1.3	Datenanalyse.....	93
9.1.2	Ergebnisse	93
9.1.2.1	Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth und das Verhalten im Offenfeld	93
9.1.3	Korrelationen zwischen dem Offenfeld und dem Wasserlabyrinth	97
9.1.3.1	Das Offenfeld und die Adaptation an das Wasserlabyrinth	97
9.1.3.2	Das Offenfeld und die Akquisition im Wasserlabyrinth.....	97
9.1.3.3	Das Offenfeld und die Extinktion im Wasserlabyrinth.....	98
9.1.3.4	Das Offenfeld und der Test mit sichtbarer Plattform im Wasserlabyrinth.....	99
10	Teilprojekt IIb: Behaviorale Korrelate.....	102
10.1	Teilprojekt IIb: Behaviorale Korrelate mit der Objektexploration	102
10.1.1	Methoden.....	102
10.1.1.1	Apparatur.....	102
10.1.1.2	Versuchsdurchführung.....	102
10.1.2	Ergebnisse	103
10.1.2.1	Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth und die Objektexploration	103
10.1.2.2	Korrelationen zwischen der Objektexploration und dem Wasserbecken.....	104
10.1.3	Diskussion.....	107
10.1.4	Überleitung zum Test auf Emotionalität	113
11	Teilprojekt IIc: Behaviorale Korrelate	114
11.1	Teilprojekt IIc: Behaviorale Korrelate in der Emotionalität	114
11.1.1	Methoden.....	114
11.1.1.1	Apparatur: Das Elevated Plus Maze	114
11.1.1.2	Durchführung.....	114
11.1.1.3	Datenanalyse.....	115
11.1.2	Ergebnisse	116
11.1.2.1	Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth und Emotionalität	116
11.1.2.2	Korrelationen zwischen dem Elevated Plus Maze und dem Wasserlabyrinth	121
11.1.3	Diskussion.....	128

12	Teilprojekt III: Biochemische Korrelate: post-mortem Neurochemie.....	132
12.1	Methoden.....	132
12.1.1	Probengewinnung.....	132
12.1.2	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion ..	133
12.1.2.1	Monoamine und ihre Metaboliten.....	133
12.1.2.2	Acetylcholin und Cholin.....	134
12.1.3	Datenanalyse ..	135
12.2	Ergebnisse ..	136
12.2.1	Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth und Neurotransmitter.....	136
12.2.1.1	Serotonin.....	136
12.2.1.2	Acetylcholin.....	140
12.2.1.3	Das Konzentrationsverhältnis von Acetylcholin und Serotonin ..	145
12.2.2	Korrelationen zwischen dem Wasserlabyrinth und der Neurochemie ..	147
12.2.2.1	Adaptation ..	147
12.2.2.2	Akquisition ..	148
12.2.2.3	Extinktion ..	150
12.2.2.4	Test mit sichtbarer Plattform ..	158
12.2.3	Diskussion ..	161
12.2.3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	161
12.2.3.2	Die Akquisition im Wasserlabyrinth und Neurochemie ..	163
12.2.3.3	Die Extinktion im Wasserlabyrinth und Neurochemie ..	168
III.	Literaturverzeichnis.....	174
IV.	Anhang	Fehler! Textmarke nicht definiert.

I. Theoretischer Teil

1 Einleitung

1.1 Einführende Vorbemerkungen

Die hier vorliegende Arbeit ist durch ihre Fragestellungen und Methoden der Physiologischen Psychologie zu zuordnen. Physiologische Psychologie wird dabei als eine Wissenschaft verstanden, die die Beziehungen zwischen dem Verhalten, hier komplexer Art, einerseits und physiologischen Parametern andererseits analysiert. Im engeren Sinne heißt das hier im Tiermodell: können eine oder mehrere definierte Verhaltensweisen oder Reizkonstellationen mit bestimmten physiologischen Parametern korreliert werden?

Die Vorgehensweise war eher exploratorischer Natur: Zunächst wurde das Verhalten von adulten und alten Wistar-Ratten in unterschiedlichen Versuchsanordnungen detailliert analysiert. Schwerpunkt der Verhaltensanalyse bildete das Morris Wasserlabyrinth, ein Verhaltenstest, der die räumliche Lern- bzw. Navigationsleistung der Tiere erfasst. Die Komplexität dieser Aufgabe involviert eine Vielfalt unterschiedlicher Möglichkeiten zur Lösung dieser Aufgabe, und erfordert die genaue Eruierung des Tierverhaltens zur Identifizierung des zugrunde liegenden individuellen Lernverhaltens. Des weiteren wurden diese Verhaltensparameter aus dem Morris Wasserlabyrinth mit Parametern aus anderen Verhaltenstests korreliert, um die mögliche zugrunde liegende Funktion des gezeigten Verhaltens bestimmen zu können. Anschließend wurden diese Variablen in Beziehung zu neurophysiologischen Parametern, unter Verwendung einer ausführlichen Korrelationsanalyse, gesetzt. Bei den neurophysiologischen Parametern handelte es sich um den Transmittergehalt von Serotonin und Acetylcholin in definierten Gehirnstrukturen, denen eine Beteiligung an Lern- und Gedächtnisprozessen zugesprochen wird. Darüber hinaus wurde das Verhältnis der Transmitterkonzentrationen zwischen diesen Gehirnstrukturen bestimmt und mit den erhobenen Verhaltensvariablen zur Aufdeckung möglicher Interaktionen korreliert. Die Verwendung zweier unterschiedlicher Altersklassen sollte sowohl Aufschluss über mögliche alterungsbedingte Veränderungen in spezifischen Verhaltensweisen und ihren zugrundeliegenden neurophysiologischen Korrelaten bringen als auch mögliche Invarianzen im individuellen Tierverhalten über verschiedene Altersklassen hinweg aufdecken.

Die weitere theoretische Einleitung ist folgendermaßen gegliedert: zuerst erfolgt eine kurze Erläuterung der Konzepte von Lernen und Gedächtnis und ihr Zusammenhang zu Verstärkung, sowie eine kurze Erläuterung des allgemein hin angenommenen neuronalen Substrates. Darauf folgt eine ausführliche Beschreibung des zur Zeit am meisten verwendeten Verhaltensparadigmas der räumlichen Lern- bzw. Navigationsleistung bei Nagetieren, dem Wasserlabyrinth nach Morris und seiner theoretischen Grundlagen. Anschließend werden eine Reihe von bisherigen Untersuchungen der neuroanatomischen und neurochemischen Korrelate der gezeigten Lernleistung im Wasserlabyrinth referiert. Diesem Abschnitt folgt eine Beschreibung eines spezifischen Anwendungsbereiches des Wasserlabyrinths, der Untersuchung individueller Unterschiede räumlicher Lernleistung bei alten Ratten.

1.2 Lernen, Gedächtnis und Verstärkung

Ein Schwerpunkt der experimentellen psychologischen Forschung liegt in der Aufdeckung neurophysiologischer Grundlagen von Lern- und Gedächtnisprozessen, wobei Lernen als eine relativ überdauernde Verhaltensänderung auf der Grundlage von Erfahrung betrachtet wird. In der experimentellen Forschung sind Lernen und Gedächtnis theoretische Konstrukte, die auf Basis eines definierten Verhaltens bzw. seiner Änderung erfasst werden. Auf Grundlage einer Leistungs- bzw. Verhaltensänderung (d.h. Quantität oder Qualität) des erhobenen Verhaltensmasses wird der Rückschluss auf einen zugrunde liegenden Lernprozesses geschlossen. Der Lernprozess an sich ist nicht beobachtbar und man geht davon aus, dass Lernen die gezeigte Leistung bestimmt und somit Leistung als der verhaltensmäßige Ausdruck von Lernen betrachtet werden kann (Tarpy, 1979). Allerdings konnte schon sehr früh gezeigt werden, dass die beiden Ausdrücke Lernen und Leistung nicht synonym verwendet werden sollten, da Lernen auch ohne eine sichtbare Leistungsveränderung stattfinden kann. Tolman war einer der ersten Wissenschaftler, der für eine klare Trennung zwischen Lernen und Leistung plädierte. Er konnte in einem Experiment zum ‚latenten Lernen‘ nachweisen, dass hungrige Tiere, die einem Labyrinth mehrfach ausgesetzt wurden ohne eine Futterbelohnung zu erhalten, bei plötzlichem Erhalt einer Futterbelohnung in diesem Labyrinth im darauf folgenden Durchgang nicht mehr Fehler machten, als Tiere, die von Beginn des Trainings an futterbelohnt wurden. Dies weist darauf hin, dass auch die nicht belohnten Tiere bereits während des Trainings gelernt hatten, dieses aber nicht zeigten und die korrekte Verhaltensexpression, bis zum Beginn eines entsprechenden Anreizes, geruht hat (Tolman und Honzik, 1930).

Gedächtnis hingegen kann als die Fähigkeit definiert werden, individuell gesammelte Informationen wieder abrufbar zu speichern. Der Prozess der Lern- und Gedächtnisbildung

kann dabei in verschiedene Teilaspekte gegliedert werden. Zum Einen in die Aufnahme und Selektion von Informationen aus der Umwelt (Akquisition), der Konsolidierung und dauerhaften Speicherung dieser Informationen (Engrammbildung, ‚Storage‘), aber auch in Aspekte des Behaltens (‚retention‘) und des Wiederabrufs (‚retrieval‘).

Das Konzept von Lernen und Gedächtnis ist eng an Verstärkungsmechanismen geknüpft. Schon Thorndike’s „Gesetz der Auswirkung“ (‚Law of effect‘) besagt, dass sich die Auftretswahrscheinlichkeit eines Verhaltens erhöht, wenn dieses Verhalten verstärkt wird, d.h. wenn dem Verhalten ein lustbetonter Zustand folgt oder aversive Reize vermieden werden können. Dementsprechend werden Verstärker als Reize definiert, die die Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte Verhaltensexpression erhöhen. Thorndike’s „Gesetz der Auswirkung“ gilt dabei als Grundprinzip der instrumentellen Konditionierung bzw. des operanten Lernens.

Die Wechselwirkung zwischen Lernen, Gedächtnis und Verstärkung wird in der „Reinforcement Theory of Memory Consolidation“ (Huston et al., 1977; Huston und Mondadori, 1977) beschrieben. Nach dieser Theorie entsteht bei Zusammentreffen einer oder mehrerer Reize und einer Reaktion eine Immediat-Gedächtnisspur, die sich schnell abschwächt (‚fading‘), wenn keine Verstärkung auf die Reaktion erfolgt, die wiederum die Immediat-Gedächtnisspur in eine Kurzzeitgedächtnisspur überführt. Je kürzer dabei das Intervall zwischen der Reaktion und dem Auftreten der Verstärkung, desto wirksamer die Hemmung der Abschwächung der Gedächtnisspur und desto länger wird sie aufrechterhalten (Huston und Mueller, 1978; Huston und Oitzl, 1989). Darüber hinaus sind Verstärker in der Lage die Überführung der labilen Kurzzeitgedächtnisspur ins Langzeitgedächtnis zu fördern, wobei das Erlernete als permanentes Engramm bzw. Gedächtnisinhalt niedergelegt wird (Cahill und McGaugh, 1996). Der experimentelle Nachweis für die zentrale Annahme dieser Theorie konnte in einer Reihe von Experimenten nachgewiesen werden, bei denen z.B. futterdeprivierte Mäuse eine verbesserte Retentionsleistung zeigten, wenn sie nach dem Erlernen einer inhibitorischen Vermeidungsaufgabe gefüttert wurden (Huston et al., 1977) oder verstärkende Substanzen, wie eine Zuckerlösung (Messier und Destrade, 1988) oder Substanz P (Huston und Oitzl, 1989) erhielten.

1.3 Der Hippocampus als zentrales gedächtnismediierendes Substrat

Lern- und Gedächtnisprozesse gehen mit Veränderungen in spezifischen Bereichen des zentralen Nervensystems einher. Die hippocampale Formation wird dabei als kritisches Substrat für die Gedächtnisbildung und Mediierung von Lern- und Gedächtnisprozessen betrachtet. Den Anstoß für diese Annahme und die darauf folgende intensive tierexperimentelle Forschung gaben Befunde in den 50-er Jahren, die zeigen konnten, dass Läsionen der hippocampalen Formation zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen in Lern- und Gedächtnisleistungen führen (Scoville und Milner, 1957). In diesem Zusammenhang nennenswert sind die klinischen Befunde des Patienten H.M., der aufgrund einer Läsion des medialen Temporallappens, schwerste Gedächtnisdefizite aufwies, in der Form, dass Informationen, die nach der Läsionsinduktion aufgenommen wurden, nicht mehr über einen längeren Zeitraum behalten werden konnten, wobei Gedächtnisinhalte, die vor der Läsion erworben wurden, unbeschadet blieben. Allerdings war dieser Patient, trotz der schweren Defizite im expliziten Gedächtnis, fähig visuomotorische Fähigkeiten (auch prozedurales oder implizites Gedächtnis genannt) zu verbessern, ohne sich an die Trainingsstunden zu erinnern. Dies weist darauf hin, dass der Hippocampus bzw. die hippocampale Formation weniger bedeutsam prozedurale Gedächtnisinhalte, d.h. motorische Programme, wie spiegelverkehrtes nachzeichnen, sondern vielmehr entscheidend für die Mediierung bestimmter räumlich-zeitlicher Gedächtnisinhalte, auch deklaratives Gedächtnis genannt, ist. Das deklarative oder auch explizite Gedächtnis beschreibt dabei den bewussten Erwerb und Wiederabruf von Fakten und Ereignissen in spezifischen Kontexten. Allerdings stellt der Hippocampus nicht den Speicherort der Gedächtnisinhalte dar, da Gedächtnisinhalte, die vor einer hippocampalen Schädigung erworben wurden, weiterhin präsent sind. Vielmehr scheint der Hippocampus die Verknüpfung von Informationen unterschiedlicher Modalitäten zu einer Konfiguration in Form eines Netzwerkes als Grundlage für die Gedächtnisbildung zu mediieren, und verantwortlich zu sein für die Transformation dieser Informationen in einen Langzeitgedächtniscode (Squire, 1992; Wiener et al., 1989).

1.3.1 Die Langzeitpotenzierung (LTP)

Unterstützung für die Bedeutung des Hippocampus als zentrales Gedächtniskorrelat erbrachten auch Befunde einer lang anhaltenden stimulusinduzierten Plastizität synaptischer Kommunikation im Hippocampus, der Langzeitpotenzierung („long-term potentiation“, LTP). LTP beschreibt dabei die Steigerung der Feuerungsrate postsynaptischer Zellen nach tetanischer Stimulation und Potenzierung der Reaktion von Pyramidenzellen auf

nachfolgende Stimuli, die bis zu Wochen anhalten kann (Bliss und Gardnrm, 1973; Bliss und Lomo, 1973). Diese Form der synaptischen Plastizität im Hippocampus besitzt eine Reihe von Eigenschaften, die für die Gedächtnisbildung geeignet erscheinen (siehe Bliss und Collingridge, 1993; Martin et al., 2000; Riedel et al., 2003). Man geht davon aus, dass die Glutamat-Rezeptor abhängige Form dieser synaptischen Plastizität im Hippocampus einen essentiellen neuronalen Mechanismus darstellt, der für die Induktion einer temporären Speicherung von Ereignissen verantwortlich ist. Obwohl eine eindeutige empirische Evidenz noch aussteht, wird diese Form der synaptischen Plastizität als kritische Komponente neuronaler Mechanismen, denen Lernen und Gedächtnis unterliegen, betrachtet (Überblick bei Morris et al., 2003).

1.3.2 Die ‚kognitive‘ oder ‚räumliche‘ Landkarte nach O’Keefe und Nadel

Neben der Entdeckung der LTP, und wesentlich relevanter waren für die vorliegende Arbeit Befunde, die zeigen konnten, dass der Hippocampus eine bedeutende Rolle an der Ausbildung von so genannten ‚räumlichen‘ oder ‚kognitiven Landkarten‘ spielt. Die Publikation von O’Keefe’s und Nadel’s Buch *„The hippocampus as a Cognitive Map“* (1978) generierte weniger Jahre später einen wahren Boom in der wissenschaftlichen Forschung zur Rolle des Hippocampus an räumlichen Lern- und Gedächtnisleistungen (Mackintosh, 2002). Diese Autoren griffen eine fast vergessene Theorie von Tolman auf: Tolman betrachtete Konditionierung als Akquisition neuen Wissens über die Welt. Wenn ein Tier durch ein Labyrinth rennt, erwirbt es eine Karte der räumlichen Beziehungen zwischen den Labyrintharmen, dem verstärkten Zielarm sowie diverser Landmarken. Er argumentierte, dass Ratten den korrekten verstärkten Zielarm aufgrund einer erworbenen kognitiven Karte, d.h. einer internen Repräsentation der räumlichen Umgebung, also des Experimentalraumes, erreichen und nahm an, dass sich eine räumliche Karte der Umgebung im Gehirn der Ratte etabliert (Tolman, 1948). Über die Existenz von so genannten ‚place cells‘ wurde der Hippocampus als neuronales Substrat dieser Karte identifiziert (O’Keefe und Dostrovsky, 1971). Bei diesen ‚place cells‘ handelt es sich um Pyramidenzellen, die als Platzzellen für bestimmte räumliche Umgebungen dienen. Wenn ein Tier sich in einer Umgebung bewegt, dann feuern diese Pyramidenzellen innerhalb des Hippocampus selektiv auf bestimmte Umgebungskonfigurationen. Sämtliche ‚place cells‘, die auf einen bestimmten Teil der Umgebung reagieren bilden dabei das ‚place field‘. Diese Zellen feuern auch dann, wenn die Umgebungsstimuli entfernt werden oder wenn sich das Tier in völliger Dunkelheit in der Umgebung befindet (Quirk et al., 1990). Des weiteren konnte gezeigt werden, dass nicht nur die räumliche Lokalisation, sondern auch andere Bedingungen, wie Geschwindigkeit oder

auch die Richtung der Bewegungen, die Feuerungsaktivität dieser Neurone mit determinieren (O'Keefe, 1983). Obwohl mittlerweile verworfen, postulierten O'Keefe und Nadel in ihrer ursprünglichen Theorie, dass es der Hippocampus sei, der diese räumliche Karte sowohl formiert als auch speichert. Dabei definierten sie die räumliche Karte als eine Repräsentation einer Gruppe von Plätzen, die teilweise auf Basis eines Sets von Regeln der räumlichen Transformation mit anderen Plätzen verknüpft sind, d.h. wenn ein Tier eine neue Umgebung betritt, dann bildet es eine interne Repräsentation der räumlichen Beziehung zwischen Landmarken (das sind Orientierungspunkte, die potentiell nützlich für eine Richtungsentscheidung sind) oder distalen Hinweisreizen, die es von seiner eigenen Position aus wahrnimmt. Diese Karte wird dabei ständig aktualisiert und neue ‚Platzrepräsentationen‘ werden in die Karte inkorporiert, wenn das Tier sich in der neuen Umgebung bewegt. Diese räumliche Karte wird dabei als unabhängig von einzelnen Hinweisreizen der Umgebung betrachtet. Wird ein Objekt aus dieser Umgebung entfernt, dann verändert es nicht die Karte. Informationen die in der räumlichen Karte gespeichert werden, werden als absolute, allozentrische räumliche Koordinaten betrachtet, die vom Tier verwendet werden, um eine spezifische Position im Raum aufzusuchen. Das ‚Lernen‘ folgt hier einem Alles-oder-Nichts Prinzip und wird als nicht-assoziatives Lernen betrachtet. Es impliziert die Formation und ständige Neuanpassung der kompletten Repräsentation der räumlichen Umgebung als Reaktion auf Neuheit und wird als ‚wahres räumliches Lernen‘ betrachtet (Chamizo, 2002). Neben diesem räumlichen Kartierungssystem, postulierten sie aber noch weitere Navigationssysteme, die sich in der Art und Weise der Informationsspeicherung und –änderung von der räumlichen Landkarte unterscheiden und unabhängig voneinander agieren. Neben dem lokalen Strategie-System zur räumlichen Navigation auf Basis der räumlichen Landkarte, dass eng mit dem Hippocampus assoziiert ist, postulierten sie ein ‚egozentrisches Orientierungssystem‘, auch ‚Taxon-System‘ genannt, das extra-hippocampal mediiert ist und wiederum in ein ‚Guidance-‘ und ein ‚Orientierungs-‘ System unterschieden wird (O'Keefe, 1983) (zur näheren Beschreibung dieser Strategien siehe Abschnitt 2.2.4).

Neben der Identifizierung hippocampaler ‚place cells‘, deren Feuerung die Lokalisation eines Tieres in einer räumlichen Umgebung reflektieren, trug ein weiterer Befund immens zur Popularität der Theorie von O'Keefe und Nadel bei: Der Nachweis, dass hippocampal lädierte Tiere keinerlei Schwierigkeiten haben ein Ziel in einem Wasserbecken zu erreichen, das sie sehen können, aber profunde Defizite aufweisen, wenn dieses Ziel verborgen ist, wurde als direkte Evidenz für die Beteiligung des Hippocampus an der Bildung einer räumlichen Karte sowie räumlichem Lernen betrachtet (Morris et al., 1982). Weitere Kontrollexperimente, die zeigen konnten, dass die räumliche Lokalisierung weder das

Vorhandensein lokaler Hinweisreize erfordert und unabhängig von der Navigation auf ganz spezifische distale Reize oder einer bekannten Startposition sind, unterstützen zusätzlich O'Keefe's und Nadel's Annahme einer Alles-oder-Nichts Ausformung der räumlichen Karte.

1.3.3 Verhaltensparadigmen zur Messung räumlicher Lernleistungen

Es existieren eine ganze Reihe von Verhaltensparadigmen zur Operationalisierung räumlicher Lernleistungen, wie die ‚Circular Platform task‘ nach Barnes (1979) oder das ‚Holeboard‘ nach Oades (1981). Neben dem Wasserlabyrinth, das im nächsten Abschnitt ausführlich dargestellt wird, hat sich ein Weiteres in der tierexperimentellen Forschung durchgesetzt, das Radiallabyrinth (Olton und Samuelson, 1976). Bei diesem Labyrinthtyp sind um eine runde Startposition mehrere Arme, in der Regel 8 (entsprechend der Benennung 8-Arm Radiallabyrinth), angeordnet. Es existieren aber auch Anordnungen mit weniger Armen, wie z.B. das Plus-Maze mit 4 oder das ‚T-Maze‘ mit 3 Armen. In dieser Aufgabe erhält das futterdeprivierte Tier in vorher definierten Armen (meist 4 von 8) bei erstmaliger Betretung dieses Armes eine Futterbelohnung. Ein erneutes Aufsuchen desselben Armes wird dagegen nicht mehr verstärkt. Aufgabe des Tieres ist es nun zu behalten, welchen Arm des Labyrinthes es bereits exploriert hat und welche Arme der Apparatur bereits in vergangenen Durchgängen belohnt wurden. Olton unterschied zwei Formen von Gedächtnis, die bei dieser Aufgabe zum tragen kommen. Innerhalb eines Durchganges muss das Tier behalten, welchen Arm es bereits aufgesucht hat, was Leistungen des Arbeitsgedächtnisses (‚working memory‘) erfordert. Von diesem Arbeitsgedächtnis sind Leistungen abzugrenzen, die über mehrere Durchgänge hinweg erlernt und behalten werden müssen, nämlich welche Arme in den bisherigen Durchgängen belohnt wurden. Dies sind Leistungen des Referenzgedächtnisses (‚reference memory‘), bei denen auch hier das Tier die räumlichen Relationen zwischen den Labyrintharmen und externen Hinweisreizen aus der Umgebung erlernen, behalten und erinnern muss. Im Gegensatz zu O'Keefe und Nadel allerdings postulierte Olton, dass der Hippocampus weniger ein ‚räumliches‘ System darstellt (Olton, 1979), sondern vielmehr Leistungen des Arbeitsgedächtnisses mediiert, da hippocampus-lädierte Tiere in dieser Aufgabe starke Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis, nicht aber im Referenzgedächtnis aufwiesen (Olton, 1983). Kritisch anzumerken ist, dass vielfach Befunde, die unter Verwendung des Radiallabyrinthes gewonnen wurden, einfach generalisiert werden und versucht wird, diese auf das Wasserlabyrinth zu übertragen. Dennoch darf nicht vergessen werden, dass, obwohl beide Aufgabentypen räumliche Lernleistungen messen, so erfolgt dies nicht auf dieselbe Art und Weise. Selbst nach völligem Ausgleich von beeinflussenden Faktoren, wie Motivation, Stress

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

und motorische Anforderungen existieren zwischen diesen Aufgabentypen unterschiedliche prozedurale Anforderungen an die Aufgabe, die eine unterschiedliche Strategieselection während des räumlichen Lernens verstärken (Astur et al., 2004; Hodges, 1996).

Bis heute wird über die spezifische Beteiligung des Hippocampus an Lern- und Gedächtnisprozessen kontrovers diskutiert. Neben den bereits erwähnten Theorien wurden eine ganze Reihe von theoretischen Konstrukten um den Hippocampus und seine Beteiligung an unterschiedlichen Lern- und Gedächtnisprozessen formuliert, wie z.B. das deklarative und relationale Gedächtnis (Squire, 1992), episodisches Gedächtnis (Tulving, 1983) oder auch der schnellen Akquisition und Verarbeitung kontextueller Assoziationen (Rudy und Sutherland, 1989; Sutherland und Rudy, 1989). Für weitere Theorien zur hippocampalen Funktion möchte ich auf folgende Überblicksartikel verweisen: Schmajuk (1984), Suzuki & Clayton (2000), Gluck & Myers (1997).

2 Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

Im Jahre 1981 stellte Dr. Richard G. M. Morris zum ersten Mal einen Verhaltenstest vor, mit dem er zeigen konnte, dass Ratten sehr schnell lernen können, ein Objekt, das sie weder sehen, hören noch riechen oder schmecken können, zu lokalisieren, vorausgesetzt dieses Objekt verbleibt in einer konstanten räumlichen Position in Relation zu externen Umgebungsreizen (Morris, 1981). Hierfür verwendete er ein mit Wasser gefülltes Becken, in dem sich eine Plattform, die sich unterhalb der Wasseroberfläche, und damit für die Tiere unsichtbar war, befand. Diese Veröffentlichung zusammen mit der ein Jahr späteren in der Zeitschrift ‚Nature‘ veröffentlichten Publikation, dass hippocampal lädierte Tiere, im Vergleich zu cortical-lädierten oder schein-operierten, nicht in der Lage seien, diese Leistung zu erbringen, wurde als Beleg für eine bedeutende, essentielle Rolle des Hippocampus an der Mediierung räumlicher Lernleistung betrachtet (Morris et al., 1982). Dies lieferte einen Grundstein für die Renaissance in der tierexperimentellen Forschung zur Untersuchung räumlicher Lern- und Gedächtnisleistungen. Mittlerweile besitzt diese Aufgabe in der Forschung eine außerordentliche Popularität, hat sich gegenüber anderen Paradigmen zur Untersuchung räumlicher Lernleistungen durchgesetzt und wird als Standardparadigma betrachtet. Abbildung 1 verdeutlicht, wie rasend schnell diese Aufgabe, bereits kurz nach seiner Einführung, die Vorherrschaft in der tierexperimentellen Forschung im Vergleich zu

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

einem weiteren bedeutendem, dem Radiallabyrinth, übernahm. Die Popularität dieser Aufgabe erklärt sich dabei durch die relative Einfachheit der Aufgabe und der bis heute noch teilweise andauernden Ignoranz der Anwender angesichts der vielen konfundierenden Einflussfaktoren, die das Verhalten der Tiere in dieser Aufgabe mit determinieren.

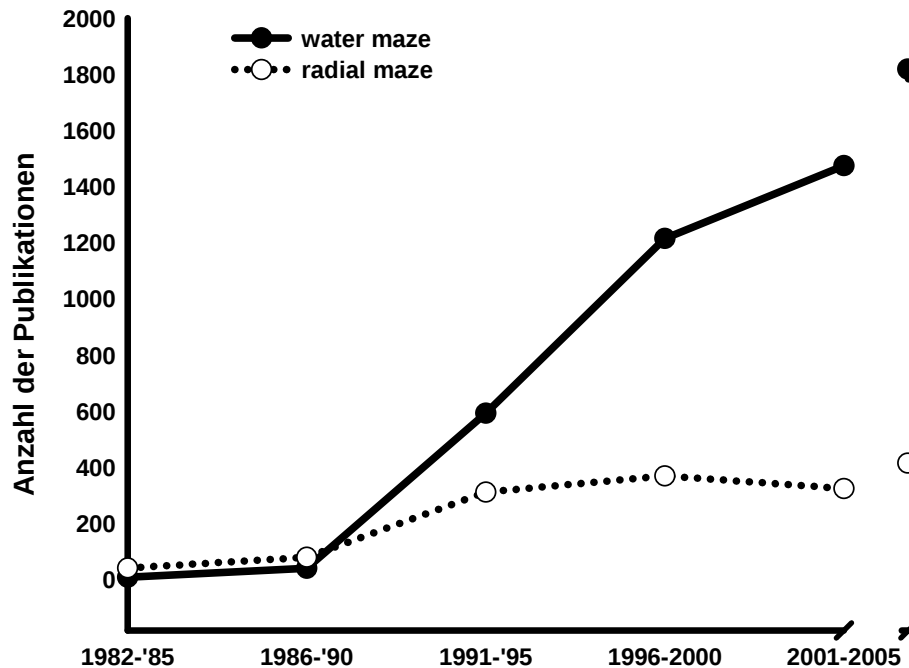


Abbildung 1: Anzahl der Publikationen, in denen das Wasserlabyrinth genannt wird im Vergleich zum Radiallabyrinth, aufgeführt in 5-Jahres Schritten (x-Achse). Basis war eine Recherche in der Publikationsdatenbank Pubmed. Suchbegriffe waren ‚water maze‘ und ‚radial maze‘. Die beiden Punkte nach der Unterbrechung der x-Achse, geben eine Hochrechnung bis Ende 2005 an (Anzahl der Publikationen von 2001 bis 2004 + (Anzahl der Publikationen Januar und Februar 2005 x 6)).

2.1 Die Standardprozedur

In seiner Standardausführung handelt es sich um ein großes (1-2 m) rundes, meist zu zweidrittel mit Wasser gefülltes, Becken, in dem sich eine relativ kleine ebenfalls runde Plattform befindet (10-20 cm Durchmesser). Diese Plattform befindet sich in der Mitte eines von 4 gleichgroßen Quadranten, zu dessen Zweck das Becken virtuell geteilt wird, unterhalb der Wasseroberfläche. Typischerweise wird das Wasser entsprechend der Farbe des Beckens gefärbt, so dass diese Plattform, wenn verborgen, nicht zu erkennen ist. Der Raum, in dem sich das Becken befindet sollte mit deutlichen externen Hinweisreizen ausgestattet sein. Das Tier wird an einem von 4 virtuellen Startpunkten mit dem Kopf zur Beckenwand eingesetzt, was den Beginn eines Durchganges signalisiert. Darauf hin hat das Tier innerhalb einer vorher festgelegten Zeitspanne (für gewöhnlich 60-120 Sek.) die Möglichkeit, die unsichtbare

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

Plattform aufzusuchen. Sollte das Tier innerhalb der festgelegten Zeit die Plattform nicht finden, wird es zu dieser hingeführt und das Tier hat nun die Möglichkeit für eine kurze Dauer (10-30 Sek.) auf der Plattform zu verweilen. Nach einem bestimmten Inter-Trial-Intervall wiederholt sich dieser Vorgang, wobei das Tier von einer anderen Startposition aus in das Becken gesetzt wird. Typischerweise durchlaufen die Tiere binnen eines Tages meist 4 oder 8 Durchgänge und das über mehrere Tage hinweg. Man geht dabei davon aus, dass für die Tiere das Wasserbecken aversiv ist und sie bestrebt sind, schnellstmöglichst eine Fluchtmöglichkeit aus dem Wasser zu finden. Normalerweise lernen die Tiere innerhalb weniger Durchgänge oder Tage, die Plattform sehr schnell und auf einem direkten Weg zu finden, wobei das Erklimmen der Plattform als erster Grad negativer Verstärkung (Beendigung des aversiven und anstrengendem Schwimmens) betrachtet werden kann, gefolgt von einem zweiten Grad negativer Verstärkung, der gänzlichen Wegnahme aus der aversiven Situation (Devan und McDonald, 2001). Klassischerweise wird die über sämtliche Durchgänge durchschnittlich benötigte Zeit bis zum Erreichen der Plattform oder die geschwommene Strecke als Maß für die räumliche Lern- und Gedächtnisleistung eines Tieres verwendet. Mit Einführung so genannter ‚Tracking-Systeme‘, wie des EthoVision Systems von Noldus oder des HVS Image Systems der Fa. HVS, die computergesteuert den Weg eines Tieres im Becken digitalisiert festhalten, wurden weitere Variablen zur Erfassung des Tierverhaltens etabliert, die, wie in späteren Abschnitten ausgeführt wird, dazu beigetragen haben, dass die eindeutige Interpretation von Unterschieden in den klassischen Parametern als Veränderungen in räumlichen Lern- und Gedächtnisprozessen kritisch diskutiert wird.

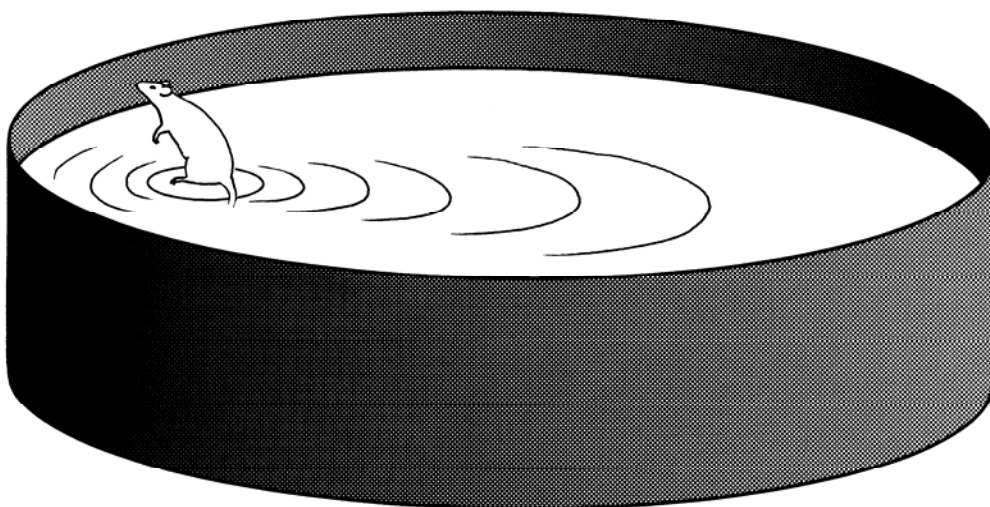


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Wasserlabyrinthes

Zur Überprüfung der räumlichen Lernleistung eines Tieres folgt dem Training mit der unsichtbaren Plattform ein so genannter ‚Transfer-Test‘ (‚probe trial‘), in dem das Tier dem Becken ausgesetzt wird ohne dass sich eine Plattform darin befindet. Eine gegenüber den anderen virtuellen Quadranten verstärkte Verweildauer im ehemaligen Plattformquadranten wird dabei als Indikator betrachtet, dass das Tier allein auf Basis der externen Hinweisreize eine räumliche Landkarte gebildet hat und unter Verwendung dieser weiß, in welchem Bereich des Beckens sich die Plattform vorher befand. Die Evidenz für die Notwendigkeit der räumlichen Karte in dieser Aufgabe wurde durch Einführung eines weiteren Testdurchganges erbracht, in dem die Plattform für die Tiere sichtbar gemacht wurde und sich oberhalb der Wasseroberfläche befand (‚cued trial‘), so dass die Ausbildung einer räumlichen Karte nicht notwendig erscheint. Bei dieser Aufgabe zeigten hippocampal-lädierte Tiere keinerlei Schwierigkeiten diese Plattform zu finden, hatten aber dennoch Defizite, wenn diese sichtbare Plattform nach einigen Durchgängen wieder verborgen wurde (Morris et al., 1982). Da sich diese Aufgabe von der mit der unsichtbaren Plattform spezifisch nur in einem einzigen Aspekt unterscheidet, nämlich, ob das Tier die Plattformposition in Relation zu den distalen Reizen der räumlichen Umgebung lernen muss oder nicht, bei gleichbleibenden Bedingungen bezüglich der Motorik, Motivation und Verstärkung, werden Unterschiede in dieser Aufgabe generell, aber mittlerweile auch nicht mehr unumstritten, als Veränderungen in der Sensu-Motorik oder Motivation eines Tieres interpretiert (Lindner, 1997; Sutherland und Hamilton, 2004).

Diese drei Testphasen, Test mit unsichtbarer Plattform, Transfer-Test und Test mit sichtbarer Plattform, bilden die Standardprozedur (Morris, 1984b; Stewart und Morris, 1993).

2.1.1 Variationen der Standardprozedur

Im Laufe der Jahre sind eine ganze Reihe von Varianten der Standardprozedur entstanden. Diese Variationen reichen von minimalen Veränderungen, wie einer täglich wechselnden Plattformposition zur Überprüfung von Leistungen des Arbeitsgedächtnisses (Morris, 1983), der Einführung mehrerer ‚Transfer‘-Testungen innerhalb der Trainingsphase zur Bestimmung eines spezifischen ‚Lernindex‘ (Gallagher et al., 1993), einer Reihe von Vorübungen (Whishaw et al., 1995) zum Erwerb der grundlegenden Fertigkeiten zur Lösung der Aufgabe, der Verwendung von mehr als 4 möglichen Plattform- und Startpositionen (Whishaw, 1985b), bis hin zu ganz erheblichen Veränderungen, wie der ‚On Demand‘ Plattform, die von dem Tier erst erreicht werden kann, wenn es sich für einen bestimmten Zeitraum in der Nähe der Plattformlokation aufhält (Buresova et al., 1985b), um ein zufälliges

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

Finden der Plattform zu verhindern, der Einführung einer zweiten instabilen Plattform (Morris et al., 1986) zur Dissoziierung räumlichen und nicht-räumlichen Diskriminationslernens oder eines Radiallabyrinthes in das Becken (Bolhuis et al., 1985; Buresova et al., 1985a), um die Schwierigkeiten eines futterbelohnten Radiallabyrinthes zu umgehen. Die Vielfalt der verwendeten Variationen erschwert natürlich eine Vergleich- und Generalisierbarkeit der gewonnenen Befunde. Eine ausführliche Beschreibung und Diskussion der Variationen kann im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgen. Der interessierte Leser sei hier auf einige hervorragende Überblicksartikel verwiesen: Brandeis et al. (1989), Hodges (1996); D’Hooge & De Deyn (2001).

2.2 Faktoren, die die Lernleistung im Wasserlabyrinth determinieren

Mit zunehmender Popularität des Wasserlabyrinth-Paradigmas, stieg auch die Anzahl identifizierter konfundierender Einflussvariablen, die eine spezifische Interpretation der gezeigten Leistung mit Bezug auf zugrunde liegende Lern- und Gedächtnisprozesse komplizieren. Allein schon die Rahmenbedingungen des experimentellen Umfeldes, wie die Anordnung der externen Hinweisreize, die Wassertemperatur, das gewählte Inter-Trial-Intervall oder auch die Dauer eines Durchganges, etc., haben profunde Effekte auf das Tierverhalten in der Wasserlabyrinthaufgabe, selbst unter Verwendung der Standardprozedur. Des weiteren konnten eine Reihe falscher Grundannahmen aufgedeckt werden, die bis heute noch kontrovers diskutiert werden. Letztendlich trugen sie aber auch zur Identifikation kritischer Komponenten neuronaler Kreisläufe für räumliche Lern- und Gedächtnisleistungen bei, die zwar den Hippocampus implizieren, aber nicht auf ihn beschränkt bleiben. Das Ausmaß und die Komplexität der neuronalen Kreisläufe, die das räumliche Lernen im Wasserlabyrinth medieren können, findet erst seit Kurzem in der experimentellen Forschung Beachtung. Dennoch wird auch heute noch vielfach die Komplexität dieser Aufgabe ignoriert und das ursprünglich, mittlerweile aber vielfach widerlegte, reduktionistische Modell angewendet.

2.2.1 Unterschiede in der verwendeten Spezies und Stamm

Ursprünglich wurde das Wasserlabyrinth zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Ratten konzipiert. Mit fortschreitender Entwicklung und Generierung transgener Mausmutanten erlangte dieses Paradigma auch in der Genforschung, insbesondere zum Zweck der Verhaltensphänotypisierung immense Bedeutung und wird derzeit als übliches Screeningverfahren eingesetzt. Weitere Tierspezies bei denen das Wasserlabyrinth

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

Anwendung findet sind darüber hinaus Wühlmäuse (Galea et al., 1994b; Kavaliers et al., 1998; Kavaliers und Galea, 1994) und Wüstenrennmäuse (Corbett et al., 1992; Zhou et al., 2001). Vor einiger Zeit wurde es auch für die Anwendung an Meerschweinchen validiert (Dringenberg et al., 2001). Bei Planung eines Experimentes mit dem Wasserlabyrinth-Paradigma sollte genau überlegt werden, welche Spezies und welcher Stamm verwendet werden soll, da erhebliche ‚Inter-Strain‘ und ‚Inter-Spezies‘ Unterschiede bestehen. So konnten z.B. ‚Inter-Strain‘ Vergleiche bei Ratten zeigen, dass der Stamm der ‚spontanen hypertensiven Ratte‘ (‚spontaneously hypertensive rat‘) eine bessere Lernleistung während der Akquisition im Wasserlabyrinth zeigten im Vergleich zu Wistar-Kyoto und Sprague-Dawley Ratten, die keine sichtbaren Unterschiede aufwiesen (Ferguson und Cada, 2004). Im Gegensatz dazu konnte eine frühere Studie allerdings Unterschiede in der ‚working memory‘ Aufgabe des Wasserlabyrinthes mit ständig wechselnder Plattformposition auf eine superiore Leistung der Sprague-Dawley Ratten im Vergleich zum Wistar-Kyoto Stamm hin weisen (Grauer und Kapon, 1993). Darüber hinaus scheint auch das Alter unterschiedlich bei diesen Stämmen mit der Lernleistung zu interagieren und deutet auf Stammesunterschiede im Grad der Verschlechterung der Lernleistung im Alter hin (Wyss et al., 2000). Weitere Leistungsunterschiede während der Akquisition im Wasserlabyrinth wurden zwischen Long Evans und Wistarratten, die auch unterschiedliche Veränderungen in der Lernleistung nach einer Behandlung aufwiesen (Hort et al., 2000) und auch zwischen wilden Ratten, ‚outbred‘ Wistar-, Dark-Agouti und verschiedenen ‚inbred‘-Stämmen (Harker und Whishaw, 2002; van der Staay und Blokland, 1996) gefunden. Diese Unterschiede werden dabei zum Teil auf schlechtere räumliche Lernleistungen oder aber auf unterschiedliche visuelle Fähigkeiten bei Albinostämmen zurück geführt.

Mäuse hingegen scheinen gegenüber Ratten eine schlechtere Lernleistung im Wasserlabyrinth auf zu weisen. Allerdings zeigen sie im Vergleich zu Ratten eine stärkere Tendenz, sich nahe der Beckenwand auf zu halten und äußern auch eine höhere Immobilitätsrate, was eine eindeutige Interpretation der inferioreren Lernleistung erschwert (Lipp und Wolfer, 1998; Pleskacheva et al., 2000; Wolfer et al., 1998). Im Allgemeinen werden diese Leistungsunterschiede aber nicht auf geringere räumliche Fähigkeiten zurückgeführt, da Mäuse vergleichbare Leistungen zu Ratten in anderen räumlichen Lernaufgaben, die keine aversive Motivation involvieren, zeigen (Whishaw und Tomie, 1996). Nach der Einführung der Gen-Targeting Technik und der Generierung einer Fülle unterschiedlicher Knock-Out Mausstämmen wurden viele im Wasserlabyrinth-Paradigma getestet. Neben der generellen Schwierigkeit der Interpretation einer Veränderung im

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

Tierverhalten im KO-Stamm, im Vergleich zum Wildtypen, als spezifisch durch das veränderte Gen verursacht, spielt der genetische Hintergrund eine bedeutende Rolle (Voikar et al., 2001). Eine ausführliche Diskussion dieser Problematik kann hier leider nicht erfolgen. Der interessierte Leser sei auf einige Überblicksartikel zu diesem Thema verwiesen (van der Staay et al., 2001; Wolfer und Lipp, 2000)

Mit fortschreitender Technik konnte das Wasserlabyrinthparadigma auch für den Humanbereich adaptiert werden (Astur et al., 2004; Astur und Constable, 2004), insbesondere zur Überprüfung der Generalisierbarkeit der auf Basis von Tierexperimenten gefundenen Ergebnisse auf den Humanbereich. Erste Hinweise eines Inter-Spezies Vergleiches zwischen Rodentia und dem Humanbereich deuten an, dass das Lernverhalten bei beiden Spezies vergleichbar zu sein scheint (Hamilton et al., 2002). Allerdings steckt die Forschung hierzu noch in den Anfängen, so dass nur vereinzelte Befunde zur Verfügung stehen, die in den entsprechenden Abschnitten angeführt werden.

2.2.2 Geschlechtsunterschiede

Neben Unterschieden zwischen verschiedenen Spezies und Stämmen, zeigen sich im Wasserlabyrinth aber auch Leistungsunterschiede zwischen männlichen und weiblichen Versuchstieren. Im Allgemeinen scheinen männliche Ratten (z.B. Beiko et al., 2004; Jonasson et al., 2004) und auch Mäuse (Berger-Sweeney et al., 1995; Gresack und Frick, 2003) gegenüber weiblichen Versuchstieren eine bessere räumliche Lernleistung zu zeigen. Allerdings scheint dies auch von der untersuchten Lernleistung abhängig zu sein. In Analogie zu den Tierexperimenten erwiesen sich auch männliche Versuchspersonen als superior gegenüber weiblichen Versuchspersonen im Auffinden einer unsichtbaren Plattform in einem virtuellen Analog zum Morrisschen Wasserlabyrinth, bei vergleichbaren Lernleistungen im Auffinden einer sichtbaren Plattform (Astur et al., 2004), wobei die bessere Lernleistung der männlichen Probanden in einem engen Zusammenhang zum zirkulierenden Testosteron stand und zwar unabhängig von einer generellen altersbedingten Abnahme der Lernleistung (Driscoll et al., 2005). In einem Wasser-Radial-Labyrinth konnten Bimonte und Mitarbeiter (2000) zeigen, dass weibliche Ratten und Mäuse bessere Leistungen im Arbeitsgedächtnis, aber schlechtere Leistungen im Referenzgedächtnis aufweisen, verglichen mit männlichen Versuchstieren, ein Befund, der sich im Humanbereich nicht bestätigen ließ (Astur et al., 2004). Neuere Studien weisen auch darauf hin, dass Geschlechtsunterschiede in der räumlichen Lernleistung bei den weiblichen Tieren möglicherweise auf Interaktionen mit der Phase im Menstruationszyklus zum Zeitpunkt der Testung zurück zu führen sind (Frick et al.,

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

2000). Daneben wurden auch Unterschiede in der Verwendung der distalen Hinweisreize oder Navigations-Strategien gefunden (Jiang et al., 2004; Jonasson et al., 2004; Kanit et al., 1998; Kanit et al., 2000; Roof und Stein, 1999). Es wird angenommen, dass Änderungen im cholinergen System möglicherweise eine Grundlage der Geschlechtsunterschiede in der räumlichen Lernleistung sein könnten. Selektive Läsionen des medialen Septums/vertikalen ‚Limb‘ des Diagonalbandes faszilierten die räumliche Referenzgedächtnisleistung bei weiblichen Long-Evans Ratten (Jonasson et al., 2004). Des weiteren gingen größere cholinerge Neurone des basalen Vorderhirns bei adulten männlichen Ratten mit einer besseren Gedächtnisleistung im Transfer-Test einher, wobei die Größe der cholinergen Neurone bei beiden Geschlechtern mit der Retentioneleistung korrelierte (Veng et al., 2003). Auch reagieren weibliche Ratten auf cholinerge Behandlungen sensitiver als männliche Ratten (Berger-Sweeney et al., 1995) und eine Applikation von Nikotin führte zu einer Veränderung der verwendeten Navigations-Strategie. Weibliche Kontrollratten schwammen in einem Transfertest auf eine, in ihrer Position veränderten sichtbaren Plattform zu, während männliche Tiere und Nikotin-behandelte weibliche Ratten zuerst zu der Position schwammen, an der sich die Plattform während der Akquisitionsphase befand (Kanit et al., 1998). Weitere Informationen zu Geschlechtsunterschieden in räumlichen Lernaufgaben können einem erst vor Kurzem veröffentlichtem Überblicksartikel von Jonasson (2005) entnommen werden.

2.2.3 Ontogenese

Obwohl das Wasserlabyrinth-Paradigma in der tierexperimentellen Forschung eine breite Anwendung gefunden hat, so existieren kaum Befunde zur ontogenetischen Entwicklung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia. Das Bild wird dabei noch durch die Verwendung unterschiedlicher Rattenstämme verkompliziert. Eine der ersten Publikationen zur Untersuchung der Entwicklung räumlicher Lernleistungen im Wasserlabyrinth verwendete Ratten vom ‚Hooded‘ Stamm. Die Versuchstiere waren dabei zwischen 21 und 64 Tage alt. In dieser Studie waren Tiere ab einem Alter von 40 Tagen erst in der Lage eine vergleichbare Lernleistung zu adulten Tieren zu zeigen, wobei es den Anschein hatte, dass eine Ausbildung dieser Lernleistung bereits mit einem Alter von 35 Tagen einsetzte (Schenk, 1985). Wenige Zeit später wiesen andere Autoren nach, dass Long-Evans Ratten in einem Alter von 17 Tagen fähig waren einen proximalen Reiz für die Plattformlokation zu verwenden, aber noch unfähig, distale räumliche Hinweisreize zu nutzen. Diese Fähigkeit schien mit einem Alter von 19 Tagen langsam ein zu setzen und war bei einem Alter von 22-23 Tagen voll ausgebildet, was sie auf unterschiedliche Entwicklungsstadien des

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

Hippocampus und neuroanatomisch verwandter Strukturen zurückführten (Rudy et al., 1987). Vergleichbare Lernleistungen zu adulten Tieren ab einem Alter von 22 Tagen konnten auch in C57/BL6 (Chapillon und Roulet, 1996) und Feldmäusen (Galea et al., 1994a) nachgewiesen werden. Allerdings existieren auch Hinweise darauf, dass die Lernleistung der jungen Versuchstiere von den experimentellen Bedingungen stark abhängig sind (Brown und Whishaw, 2000; Carmann und Mactutus, 2001; Kraemer und Randall, 1995). Bis heute kontrovers diskutiert wird immer noch die Frage, ob sich die verwendeten Strategien der Tiere zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt entwickeln. Während die früheren Studien darauf hindeuteten, dass sich die taxon-bezogene Navigation, d.h. auf einen proximalen Hinweisreiz hin, wie eine sichtbare Plattform vor einer orts-bezogenen Navigation entwickeln, gibt es auch divergierende Befunde. In einer sehr gut kontrollierten Studie von Brown & Whishaw (2000), die neben den klassischen Leistungsparametern, wie der benötigten Zeit bis zum Erklimmen der Plattform, noch zusätzliche Variablen erhoben, wies darauf hin, dass beide Navigationsformen abrupt und scheinbar simultan im Entwicklungsverlauf einsetzen, wobei die Entwicklung sowohl der orts-bezogenen als auch taxon-bezogenen Navigation mit einem Alter von 19 Tagen bei Long Evans Ratten vollendet schien.

Mit zunehmendem Alter verschlechtern sich unter anderem räumliche Lern- und Gedächtnisleistungen, was bereits in einer Fülle von Experimenten mit unterschiedlichen räumlichen Lernaufgaben nachgewiesen werden konnte (Barnes, 1979; Rapp et al., 1987; Wallace et al., 1980). Dabei hat sich auch das Morrissche Wasserlabyrinth als sensitiv für alterungsbedingte Beeinträchtigungen in räumlichen Lern- und Gedächtnisleistungen erwiesen (Algeri et al., 1991; Frick et al., 1995; Gallagher und Pelleymounter, 1988a; Topic et al., 2002). Obwohl alte Tiere Beeinträchtigungen aufweisen, so konnte dennoch nachgewiesen werden, dass sie unter bestimmten Voraussetzungen, wie z.B. einem längeren Akquisitionstraining, die Position einer unsichtbaren Plattform erlernen können (Stoelzel et al., 2002). Alterungsbedingte Veränderungen der räumlichen Lernleistung gehen mit morphologischen (z. B. Perrot-Sinal et al., 1998; Steinbusch et al., 1990; Stemmelin et al., 2003), neurochemischen (z. B. Abdulla et al., 1995; BIRTHELMER et al., 2003b; BIRTHELMER et al., 2003a; Collier et al., 2004; Dournaud et al., 1996; Gallagher und Nicolle, 1993; Nicolle et al., 1996; Schweizer et al., 2003; Sirvio et al., 1994a; Stemmelin et al., 2000; Terry et al., 2000; Vallee et al., 1997) und elektrophysiologischen (z. B. Almaguer et al., 2002; Deupree et al., 1991; Rosenzweig et al., 1997; Rosenzweig und Barnes, 2003; Tombaugh et al., 2002; Zhao et al., 2004) Veränderungen im Gehirn einher, wobei der alternde Hippocampus als kritische Struktur für diese Veränderungen betrachtet wird (Überblick bei Geinisman et al.,

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

1995). Vergleichbare Zusammenhänge zwischen Beeinträchtigungen in virtuellen räumlichen Umgebungen und Veränderungen der hippocampalen Formation wurden auch im Humanbereich gefunden (Driscoll et al., 2003). Defizite in der räumlichen Lernleistung werden unter anderem begleitet von Veränderungen der visuellen Fähigkeiten (Lindner et al., 1997; Osteen et al., 1995), der Thermoregulation (Lindner und Gribkoff, 1991), motorischen Fähigkeiten (Gage et al., 1989) oder auch Emotions-, Verstärkungs- und Motivationsprozessen (Rowe et al., 1998), die von spezifischen Effekten auf die räumliche Lern- und Navigationsleistung dissoziiert werden müssen, was in den meisten Fällen unter Verwendung des Testes mit sichtbarer Plattform geschieht. Alte Ratten weisen im Wasserlabyrinth ganz spezifische Verhaltensmuster auf, die denen von hippocampal-lädierten Tieren sehr ähneln. Sie halten sich vermehrt in der Peripherie des Wasserbeckens auf und schwimmen große Kreise in einem bestimmten Abstand zur Beckenwand. Neuere Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass alte Tiere eher proximale Hinweisreize zur Lösung der Wasserlabyrinthaufgabe verwenden und es im höheren Lebensalter zu einer Verschiebung der präferierten Lösungsstrategie kommt (Kikusui et al., 1999a; Nicolle et al., 2003).

2.2.4 Navigations-Strategien

Wie bereits erwähnt existieren eine Fülle von Möglichkeiten, auf welche Art und Weise das Tier die räumliche Position der Plattform lernt. Obwohl gemeinhin angenommen wird, dass das Tier eine räumliche Karte während des Trainings ausbildet und anwendet, konnte eine Reihe von Experimenten nachweisen, dass das Tier unterschiedliche Strategien simultan (Whishaw und Mittleman, 1986) oder sukzessiv ausführt (Packard und McGaugh, 1996). Im Jahre 1999 veröffentlichte A.D. Redish ein Buch, in dem er auf Basis einer hohen Anzahl von Forschungsergebnissen über mögliche Mechanismen der räumlichen Navigation 5 Strategieklassen zur einer Taxonomie des Navigationsverhaltens bei Rodentia zusammenfasste. Es ist jedoch anzumerken, dass diese Strategieklassen nicht isoliert voneinander zu betrachten sind, sondern in Abhängigkeit der experimentellen Bedingungen zur Anwendung kommen. Darüber hinaus beziehen sich diese Strategien nicht ausschließlich auf das Navigationsverhalten im Wasserlabyrinth, sondern finden auch bei anderen räumlichen Lern- und Labyrinthaufgaben Anwendung.

1. Strategie: zufälliges Navigationsverhalten

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

Wird ein Tier einer neuen Umgebung ausgesetzt, dann besitzt es keinerlei Informationen über die räumliche Umgebung und damit auch nicht über eine mögliche geforderte Zielposition oder –lokation. Diese wird auf Basis der Exploration der räumlichen Umgebung, d.h. ähnlich einer Form von ‚Versuch-und-Irrtum‘ Strategie erworben bzw. zufällig entdeckt (‚random navigation‘, ‚exploration‘).

2. Strategie: taxon-bezogene Navigation

In Anlehnung an O’Keefe und Nadel spricht man von einer taxon-bezogenen Navigation, wenn das Tier einen ganz spezifischen salienten Hinweisreiz zur Navigation verwendet, der unmittelbar Informationen über die zu erreichende Zielposition gibt. Folglich kann das Ziel allein auf Basis einer motorischen Reaktion direkt angesteuert werden. Es findet eine egozentrische Orientierung statt, d.h. entscheidend ist die Relation zwischen einem Teil des eigenen Körpers und dem Hinweisreiz, bei dem es sich oftmals um einen sensorischen proximalen Stimulus handelt, wie Geruch. Abhängig vom theoretischen Hintergrund erfolgt die Verwendung der Begriffe ‚beaconing‘, ‚guidance‘ (O’Keefe und Nadel, 1978) oder auch ‚piloting‘ (Gallistel, 1990) als Synonym. Im Wasserlabyrinth kommt die Anwendung dieser Strategie während der Phase des Testes mit sichtbarer Plattform zum Tragen, da hier die Plattformposition durch einen proximalen visuellen Reiz indiziert wird, wobei dieser Reiz als Landmarke verwendet und direkt angesteuert werden kann. Zum Teil gibt es auch Anordnungen, in denen dem Tier die unsichtbare Plattform angezeigt wird, indem eine Lampe oder ähnliches über der Plattform angebracht ist (Pearce et al., 2001).

3. Strategie: praxie-bezogene Navigation

Bei der praxie-bezogenen Navigation wird die Position im Raum allein auf der Grundlage von Informationen bestimmt, die durch eigene Bewegungen generiert werden. Auch bei dieser Strategie handelt es sich um eine egozentrische Orientierung auf Basis der Relation der Bewegungen und Wendungen des eigenen Körpers und ist damit völlig unabhängig von externen Hinweisreizen oder räumlichen Umgebungsstimuli. Dieses Verhalten wird auch als ein Reiz-Reaktions-Verhalten (‚stimulus-response‘) betrachtet, bei dem die Reaktionen, hier in Form komplexer motorischer Reaktion im Sinne einer automatischen stereotypen Bewegungssequenz, durch das Einsetzen in das Wasserlabyrinth, welches den Stimulus bildet, initiiert wird. O’Keefe und Nadel verwendeten für diese Art der Navigation den Begriff ‚orientation‘ (O’Keefe und Nadel, 1978). Darüber hinaus wird aber auch der Begriff ‚kinästhetische‘ Strategie oder ‚Habitformation‘ (Gewohnheit) als Synonym verwendet. Es erscheint offensichtlich, dass diese Strategie nicht als alleinige eingesetzt

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

werden kann, sondern wahrscheinlich erst mit zunehmendem Training, nach Verwendung von visuellen, akustischen oder olfaktorischen Informationen, zum Tragen kommt. Der Aufbau dieser Strategie in stereotype Bewegungsmuster kann nicht auf einer bestimmten Sequenz von Muskelaktivierungen beruhen, da der Transfer zwischen unterschiedlichen Formen der Lokomotion vollzogen werden kann, wie vom Schwimmen auf Laufen (MacFarlane, 1930). Essentiell für die praxie-bezogenen Navigation ist die Fähigkeit bei Bewegungsänderungen sowohl die Entfernung als auch den Richtungs- bzw. Veränderungswinkel zu erfassen. Dieser Spezialfall der Verarbeitung propriozeptiv-vestibulärer Informationen zu Richtungsvektoren wird auch als ‚idiothetische‘ Orientierung oder ‚dead reckoning‘ bezeichnet. Ein weiterer Spezialfall ist die Pfadintegration („path integration“), die die Fähigkeit eines Individuums beschreibt, von jeder beliebigen, erreichten Position in einer Umgebung, wieder auf direktem Wege zurück zum Ausgangspunkt zu finden. Im Gegensatz zur kinästhetischen, ist diese Form wiederum gänzlich unabhängig von der Existenz von Hinweisreizen. Pfadintegration bezieht sich dabei auf den Prozess, durch den das Tier seine gegenwärtige Position in Relation zu einer bekannten Position unter Verwendung interozeptiver Stimuli nachgeht, d.h. Informationen die auf der eigenen Bewegung basieren. Hierzu muss es kontinuierlich Informationen über Veränderungen in der Distanz und Richtung an verschiedenen Punkten des Weges verarbeiten (Rodrigo, 2002).

4. Strategie: routen-bezogene Navigation

Hierbei handelt es sich um eine Kombination von taxie- und praxie-bezogenen Strategien, bei der spezifische sensorische Informationen als auslösende Stimuli beide Strategien zu einer Verhaltenssequenz verknüpfen. Bei den sensorischen Informationen handelt es sich zumeist um saliente externe Hinweisreize, die in Form von Anker- oder Orientierungspunkten, eine begrenzte räumliche Information mit einer Handlungsweise verbinden, z.B. „Bei Erreichen der Kreuzung gehe nach links bis zur nächsten Gabelung und dort wieder rechts“. Die Abfolge dieser verschiedenen Ankerpunkte bildet die Route. Diese Form der Navigation beruht auf einer egozentrischen Repräsentation der Umwelt und ist zeitlich organisiert.

5. Strategie: orts-bezogene Navigation

Bei dieser Navigationsstrategie handelt es sich um die bereits erwähnte ‚räumliche Landkarte‘, bei der es zur Ausbildung einer mentalen Repräsentation der Umwelt kommt und eine allozentrische räumliche Kodierung der Relation zwischen verschiedenen Hinweisreizen darstellt. Diese kartenartigen Repräsentationen der räumlichen Umwelt erlauben die mentale

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

Einnahme beliebiger Blickpunkte, ohne dass eine physikalische Änderung der eigenen Position im Raum notwendig ist. Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Navigationsstrategien ist diese äußerst flexibel, da nicht einzelne Hinweisreize für sich genommen für die räumliche Karte entscheidend sind, sondern vielmehr das räumliche Bezugssystem mehrerer Hinweisreize zueinander. Die Elimination einzelner Hinweisreize bleibt dabei ohne große Konsequenzen für die Navigation zum Ziel, während eine Veränderung der Relation dieser Hinweisreize zu Beeinträchtigungen der Navigationsleistung führen.

Wie bereits ersichtlich handelt es sich beim räumlichen Lernen um ein komplexes Konstrukt, dessen Verhaltensexpression keine einheitliche Entität darstellt und durch eine Vielzahl unterschiedlicher Determinanten bedingt sein kann. Die Analyse der zugrunde liegenden Prozesse der Informationsverarbeitung steckt dabei noch in den Anfängen. Fest steht allerdings mittlerweile, dass die Interpretation einer veränderten Expression des Lernverhaltens während der Akquisition im Wasserlabyrinth angezeigt durch eine Veränderung in den klassischerweise verwendeten Parametern, wie der durchschnittlichen Suchzeit oder benötigten Distanz zur Zielplattform, durch eine Vielzahl verschiedener Determinanten und damit unterschiedliche Lernprozesse bedingt sein kann.

Entgegen der ursprünglichen Annahme, dass das räumliche Lernverhalten in der Standardprozedur des Wasserlabyrinthes auf Basis einer allozentrischen räumlichen Landkarte erfolgt, wobei der Hippocampus eine zentrale Rolle dabei spielt, gehen neuere Theorien sowohl von multiplen Navigations- als auch Gedächtnissystemen mit distinkten zugrunde liegenden neuronalen Strukturen aus, die bei der Expression der räumlichen Lernleistung eine Rolle spielen. Neben der Beteiligung diverser neuroanatomischer und – chemischer zentraler Substrate (siehe Abschnitte 3 und 4), konnte mittlerweile auch nachgewiesen werden, dass die Bildung der räumlichen Landkarte keinem ‚Alles-oder-Nichts‘ Prinzip unterliegt, sondern dass assoziative Lernprozesse durchaus an der Bildung dieser Karte beteiligt sind (siehe Abschnitt 2.2.5), obwohl O’Keefe und Nadel dies negierten. Des weiteren werden von den Tieren im Verlauf der Akquisition im Wasserlabyrinth verschiedene Navigationsstrategien sowohl simultan als auch sukzessiv angewendet. So konnte erst vor Kurzem durch Hamilton und Mitarbeiter (Hamilton et al., 2004) nachgewiesen werden, dass die Tiere sogar innerhalb eines Schwimmdurchganges, auf ihrem Weg zur Zielplattform, sequentiell unterschiedliche Strategien verwenden. Durch eine detaillierte Analyse des Schwimmweges, in dem Veränderungen im Schwimmverhalten von einem Moment zum nächsten erhoben wurden, konnten diese Autoren nachweisen, dass Ratten

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

unmittelbar nach dem Einsetzen in das Schwimmbecken zunächst einen akkuraten Weg auf Basis der distalen räumlichen Hinweisreize einschlagen, der von einer Navigation auf Basis von taxon-Reizen durch die Zielplattform abgelöst wird. Zur Identifikation der von den Tieren verwendeten Lösungsmöglichkeiten wurde eine ganze Reihe weiterer Verhaltensparameter konzipiert, die allerdings nur zum Teil von verschiedenen Arbeitsgruppen übernommen wurden, wobei eine je nach theoretischem Hintergrund unterschiedlich verwendete Terminologie das gewonnene Bild verkomplizieren. Des weiteren wird die Verhaltensfunktion dieser konzipierten Variablen meist spekulativ/ableitend interpretiert, ohne direkte Evidenz und dichotom unterschiedlichen Strategien generalisierend zugeordnet, wie z.B. räumliche vs. prozedurale Strategie, allothetische vs. idiothetische oder allozentrische vs. egozentrische Strategie (für eine kritische Diskussion der Verwendung dieser Dichotomien siehe Sutherland und Hamilton, 2004).

2.2.5 Assoziative Prozesse im Wasserlabyrinth

O'Keefe und Nadel nahmen in ihrer Theorie zur kognitiven Landkarte an, dass Tiere, wenn sie eine räumliche Umgebung wahrnehmen, gespeicherte Informationen über die topographischen Beziehungen zwischen externen Hinweisreizen automatisch aktualisieren und dass die Ausformung bzw. das Erlernen dieser Landkarte unabhängig von Prozessen der klassischen Lerntheorien erfolgt. Allerdings ergibt sich damit die Frage, welche Mechanismen für den Erwerb dieser kognitiven Landkarte verantwortlich sind. Eine Reihe von Experimenten konnte mittlerweile zeigen, dass der Erwerb dieser räumlichen Karte und die gezeigte Lernleistung sehr wohl assoziativen Prozessen unterliegen. Viele der Phänomene, die in Experimenten zur klassischen und instrumentellen Konditionierung gefunden wurden, können auch beobachtet werden, wenn die Tiere im Wasserlabyrinth die Zielplattform unter Verwendung von zwei oder mehr distalen Hinweisreizen finden müssen. Die hier angesprochenen Phänomene sind insbesondere zur Akquisition der Wasserlabyrinthaufgabe untersucht und nachgewiesen worden, wie ‚Overshadowing‘ (wenn einige distale Hinweisreize für die Verhaltenskontrolle bedeutender sind, als andere) (Sanchez-Moreno et al., 1999), ‚Blocking‘ (wenn bereits erlernten distalen Hinweisreizen, neue hinzugefügt werden, erlangen diese neu hinzugefügten weniger Kontrolle über das Verhalten) (Rodrigo et al., 1997), latente Hemmung (Devan et al., 2002; Prados et al., 1999) oder auch die Abhängigkeit der gezeigten Lernleistung von unterschiedlichen Verstärkerplänen (Devan und McDonald, 2001; Gonzalez et al., 2000). Diese Ergebnisse konnten bereits auch zum Teil im Humanbereich in virtuellen Adaptationen des Wasserlabyrinthes nachgewiesen werden, wie

Theoretischer Teil / Das Morrissche Wasserlabyrinth: Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Lernleistungen bei Rodentia

‚Blocking’ (Hamilton und Sutherland, 1999) oder auch ‚Overshadowing’ (Chamizo et al., 2003) und weist darauf hin, dass auch im Humanbereich das Erlernen räumlicher Landkarten assoziativen Prozessen unterliegen. Weitere Experimente und Befunde zur Bedeutung bzw. der Rolle assoziativer Lernprozesse an der räumlichen Lern- bzw. Navigationsleistung und damit auch einer kritischen Diskussion der Theorie von O’Keefe und Nadel können folgenden Überblicksartikeln entnommen werden: Chamizo, 2002; Chamizo, 2003; Mackintosh, 2002; Sutherland und Hamilton, 2004.

Aber nicht nur die Akquisitionsphase sondern auch der Transfer-Test unterliegt assoziativen Prozessen. Nur wenige Autoren haben der Dauer des Transfer-Testes zur Überprüfung der räumlichen Lernleistung bisher intensive Aufmerksamkeit geschenkt. Im Vergleich zum Ende der Akquisitionsphase, in der normale Tiere die unsichtbare Plattform innerhalb weniger Sekunden gefunden und erreicht haben, erscheint der Transfer-Test mit einer Dauer von oftmals 60 Sekunden sehr lang. Das Ausbleiben der negativen Verstärkung (dem Erreichen der Zielplattform und damit der Flucht vor dem aversiven Wasser), stellt im Sinne klassischer Lerntheorien einen Extinktionsdurchgang dar, der die Löschung des verstärkten Verhaltens (dem direkten zuschwimmen auf die Zielplattform) beinhaltet. Obwohl Richard Morris bereits sehr früh auf Extinktionseffekte hinwies (Morris, 1984a), sind diese während des Transfer-Testes weitestgehend ignoriert worden. Dennoch erscheint es plausibel, dass, wenn ein Tier während des Transfer-Testes die Zielplattform nicht am vermuteten Ort findet, es diese in anderen Bereichen des Wasserbeckens sucht bzw. es zu einer Änderung des Verhaltens kommt, was somit klassische Leistungsparameter, wie die Verweildauer im ehemaligen Plattformquadranten beeinflusst. Erst in jüngster Zeit wird diesem Phänomen Beachtung geschenkt. Um mögliche Veränderungen des Tierverhaltens während dieser Phase aufdecken zu können, unterteilten einige Autoren die Dauer des Transfer-Testes in verschiedene Intervalle und analysierten das Tierverhalten für jedes Intervall separat (Blokland et al., 2004; Devan et al., 2002; Devan et al., 2003). So konnte z.B. gezeigt werden, dass sich die Präferenz in einem bestimmten Radius um die ehemalige Plattformposition aufzuhalten, schon innerhalb eines 60 sekündigen Transfer-Testes reduziert, bei gleichbleibender Präferenz für den ehemaligen Plattformquadranten (Blokland et al., 2004). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Tiere, die während der Akquisition einem gelegentlichen Verstärkerplan ausgesetzt waren, nicht nur Beeinträchtigungen in der Akquisition sondern auch im Transfer-Test zeigten, wenn das gesamte Intervall zur Analyse verwendet wurde. Allerdings war diese Beeinträchtigung nicht im Initialintervall des Transfer-Tests nachweisbar sondern erst in späteren Phasen, so dass Veränderungen im

Theoretischer Teil / Neuroanatomische Korrelate räumlicher Lern- und Navigationsleistungen im Wasserlabyrinth

Tierverhalten, auf Basis von Extinktionsmechanismen die räumliche Lernleistung schon innerhalb eines einzigen Durchganges maskierten konnten (Devan et al., 2003). Des weiteren konnten auch diverse Phänomene der Extinktion, wie Spontanerholung oder Erneuerung des gelernten Verhaltens, im Wasserlabyrinth unter Verwendung multipler Transfer-Tests bzw. Extinktionsdurchgänge sowohl bei Mäusen (Lattal et al., 2003) als auch bei Ratten (Prados et al., 2003) vor Kurzem nachgewiesen werden. Allerdings stehen Befunde aus einer detaillierten Analyse des Tierverhaltens während multipler Extinktionsdurchgänge im Wasserlabyrinth noch aus.

In Anbetracht der dargestellten Befunde wird die enge Verzahnung zwischen räumlicher Lernleistung, assoziativen Lernprozessen und auch Verstärkungsmechanismen offensichtlich. Die im folgenden Abschnitt dargestellten Befunde zu neuronalen Korrelaten der räumlichen Lernleistung unterstreichen dabei die Komplexität des Zusammenspiels unterschiedlicher funktionaler Systeme an räumlichen Lernprozessen und verdeutlichen, dass nur eine detaillierte Analyse des Tierverhaltens in jeder Phase des Wasserlabyrinthes Aufschluss darüber geben kann, welcher zugrunde liegende Lern-Mechanismus an dem individuell gezeigten Verhalten beteiligt ist bzw. welche Aspekte der räumlichen Lernleistung moduliert werden. Darüber hinaus deuten sie darauf hin, dass räumliches Lernen im Allgemeinen und die Lernleistung im Morrischen Wasserlabyrinth im Speziellen von der koordinierten Aktion verschiedener Gehirnstrukturen abhängig ist, die zusammen ein integriertes funktionales neuronales Netzwerk bilden.

3 Neuroanatomische Korrelate räumlicher Lern- und Navigationsleistungen im Wasserlabyrinth

3.1 Hippocampus

Seit dem Befund von R.G. Morris, dass hippocampal lädierte Ratten Schwierigkeiten haben eine im Wasserlabyrinth verborgene Plattform zu finden, aber problemlos eine sichtbare Plattform aufsuchen können, ist der Hippocampus bzw. die hippocampale Formation unweigerlich mit räumlichen Lern- bzw. Navigationsleistungen im Wasserlabyrinth verbunden (Morris et al., 1982). Dieser Befund wurde als direkte Evidenz für die Existenz und einer essentiellen Beteiligung des Hippocampus an der Bildung und Speicherung der räumlichen Landkarte betrachtet. Darauf folgende weitere Experimente, die

Theoretischer Teil / Neuroanatomische Korrelate räumlicher Lern- und Navigationsleistungen im Wasserlabyrinth

unterschiedlichste Techniken zur Ausschaltung des Hippocampus sowie distinkter Subregionen verwendeten stützen diese Annahme (Cassel et al., 1998; Gilbert et al., 2000; Micheau et al., 2004; Morris et al., 1990; Riekkinen et al., 1999). Neueren Studien allerdings zufolge, sind hippocampal lädierte Tiere dennoch in der Lage räumliche Lernleistungen zu erbringen. So konnten zum Beispiel Eichenbaum und Mitarbeiter (Eichenbaum et al., 1990) als einer der ersten Forschungsgruppen zeigen, dass Ratten mit Läsionen der Fimbria-Fornix bei konstanter Startposition während der Akquisition, aber veränderten distalen Hinweisreizen während des Transfer-Testes vergleichbare Lernleistungen zu Kontrolltieren in beiden Aufgaben zeigten und betrachteten dies als Beleg dafür, dass auch hippocampal lädierte Tiere distale Hinweisreize zur Navigation verwenden. Weitere Studien, die unterschiedliche Variationen der Standardprozedur verwendeten, wie ein ausgiebiges Vortraining (Whishaw et al., 1995; Whishaw und Jarrard, 1996) oder aber auch eine sich ständig verkleinernde Plattform (Day et al., 1999); erbrachten erneute Evidenz dafür, dass hippocampal lädierte Tiere fähig sind distale Hinweisreize zur räumlichen Navigation zu nutzen, wobei die Interpretation der Befunde divergierte. Während Whishaw und Mitarbeiter den Hippocampus mit der Navigationsstrategie der Pfadintegration unter Verwendung idiothetischer Reize in Verbindung brachten, so sprachen Day und Mitarbeiter dem Hippocampus eher eine Rolle an ‚voluntarischen‘/spontanen Bewegungen zu. Diese und andere Befunde führten zu unterschiedlichen theoretischen Konzeptionen über die Beteiligung des Hippocampus an Lern- und Gedächtnisprozessen, die von einer eher spezifischen Beteiligung an bestimmten Gedächtnisformen unabhängig vom zu verarbeitenden Informationstypus, wie deklaratives, Arbeits-, temporäres Gedächtnis oder konfigurales Lernen, bis hin zu Positionen reicht, die dem Hippocampus eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung eines spezifischen Informationstyps, wie räumliche Informationen zu schreiben. Neuere Theorien zur räumlichen Navigationsleistung im Wasserlabyrinth postulieren drei verschiedene Navigationssysteme; das lokale, das taxon-bezogene und das routen-bezogene System. Der Hippocampus spielt laut dieser Theorie eine duale Rolle im Erlernen der Wasserlabyrinthaufgabe: Zum Einen ist er beteiligt an der Selbst-Lokalisation, das die Fähigkeit der Bestimmung der eigenen Position im Raum in Relation zu einem Ziel beschreibt, zum Anderen der Routen-Wiederholung, das einen Gedächtnisprozess beschreibt, der es dem Tier erlaubt, die vorher verwendete Route nach zu gehen, ein Prozess, der während des Schlafes erfolgt (Redish und Touretzky, 1998). Trotz der Versuche die diversen theoretischen Konzeptionen zu integrieren, ist die präzise Rolle des Hippocampus an der räumlichen Lern- und Navigationsleistung noch weitestgehend ungeklärt. Ungeachtet der unterschiedlichen Positionen, erscheint mittlerweile allerdings

Theoretischer Teil / Neuroanatomische Korrelate räumlicher Lern- und Navigationsleistungen im Wasserlabyrinth

anerkannt, dass das gezeigte Verhalten hippocampal-lädierter Tiere im Wasserlabyrinth sich sowohl qualitativ als auch quantitativ von dem normaler Kontrolltiere unterscheidet. Insbesondere in klassischen Lernparametern der Akquisition, wie der durchschnittlich benötigten Zeit zum Auffinden der unsichtbaren Plattform, weisen diese Tiere zum Teil erhebliche Beeinträchtigungen auf, obwohl sich ihre Lernleistung über die Durchgänge hinweg verbessert. Zum Teil konnten auch Präferenzen für den ehemaligen Plattformquadranten während des Transfer-Tests nachgewiesen werden. Doch eine detaillierte Analyse des Tierverhaltens konnte zeigen, dass die Tiere weniger häufig die exakte ehemalige Plattformposition passierten. Es existieren Hinweise darauf, dass hippocampal-lädierte Tiere zwar fähig sind ein effizientes behaviorales Repertoire zur Lösung der Wasserlabyrinthaufgabe unter bestimmten experimentellen Bedingungen aufzubauen, sich dieses aber grundlegend in den von den normalen Kontrolltieren genutzten Strategien unterscheidet. Auf Basis einer detaillierten Analyse des Transfer-Testes, bei dem der Durchgang in verschiedene Intervalle unterteilt wurde, konnten Pouzet und Mitarbeiter (2002) zeigen, dass Ratten mit elektrolytischen Läsionen des dorsalen Hippocampus andere Suchstrategien anwendeten, als ‚schein-operierte‘ Tiere. Während die Kontrolltiere einen direkten Weg zur ehemaligen Plattformposition aufwiesen, schwammen hippocampal-lädierte Tiere eher ‚kreisförmig‘ im Becken herum (siehe Abbildung 3). Die Analyse der Intervalle des Transfer-Tests deuteten dabei darauf hin, dass hippocampal lädierte Tiere eher idiozentrische Strategien anwendeten. Dieses Schwimmverhalten der hippocampal lädierten

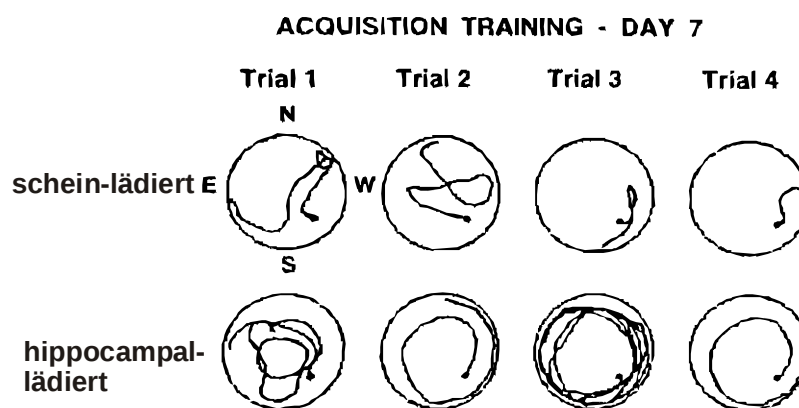


Abbildung 3: Repräsentative Such-Strategien von schein-lädierten (obere Reihe) und hippocampal-lädierten (untere Reihe) während der 4 Durchgänge an Tag 7 der Akquisition im Wasserlabyrinth. Die 4 Startpositionen sind durch ‚N‘, ‚S‘, ‚W‘ und ‚O‘ gekennzeichnet (leicht verändert nach (Pouzet et al., 2002))

Tiere ähnelt dabei sehr stark demjenigen, dass alte Tiere im Morrischen Wasserlabyrinth

zeigen, so dass Hippocampusläsionen an adulten Tieren als ein Tiermodell für Alterungsprozesse betrachtet werden (Gallagher und Rapp, 1997; Stoelzel et al., 2002).

Obwohl diese Befunde zeigen, dass der Hippocampus eine zentrale Rolle an der Modulation der räumlichen Lernleistung besitzt, ist eine Lösung der Aufgabe dennoch auch ohne diese zentrale Struktur möglich und weist daraufhin, dass verschiedene extra-hippocampale neuronale Strukturen diese residualen räumlichen Fähigkeiten vermitteln.

3.2 Das Striatum

Das Striatum bildet den Hauptanteil der Basalganglien, die darüber hinaus noch den Nucleus subthalamicus, den Globus pallidus sowie die Substantia nigra umfassen (Überblick bei Bolam et al., 2000). Es lässt sich in einen dorsalen und ventralen Anteil unterscheiden. Nucleus caudatus und Nucleus putamen, die durch kortikofugale und -petale Fasern der Capsula interna getrennt sind, wobei diese beiden Sub-Strukturen bei der Ratte nicht voneinander unterschieden und als Caudate-Putamen (CPu) bezeichnet werden, bilden das Neostriatum (NS), auch dorsales Striatum genannt. Die verbleibenden Anteile, das sind im wesentlichen Nucleus accumbens (NAcc) sowie das olfaktorische Tuberkel und ventromediale Anteile des Nucleus caudatus bilden das ventrale Striatum (VS). Eine weitere Einteilung des Striatums ergibt sich aus der sogenannten „Patch/Striosomen-Matrix Dichotomie“. Dieses Organisationsprinzip konnte erstmals im Jahre 1984 durch Herkenham und Mitarbeiter (Herkenham et al., 1984) in einer histochemischen Studie aufgezeigt werden, in der sich eine hohe Dichte von μ -Opiat Rezeptorbindungen bei gleichzeitiger niedriger Acetylcholinesterase-Markierung vor dem Hintergrund einer sie umgebenden Matrix, abhob. Diese Unterteilung der beiden Striatumeinheiten zeigt bei der Ratte, der Katze und bei Primaten eine ähnliche Organisation (Gerfen, 1992; Kemel et al., 1992). In der vorliegenden Arbeit wird das Striatum generell in das Neo- und ventrale Striatum unterschieden.

Die Neurone des Striatums sind zu 90-95% Projektionsneurone, die ‚medium spiny neurons‘, die als Neurotransmitter GABA verwenden, unter Ruhebedingungen nahezu stumm sind und deren Aktivität durch exzitatorische cortikale Afferenzen bestimmt wird. Diese Neurone sind grundsätzlich hemmender Art und Projektionen dieser Neurone bilden den striatalen Ausgang. Bei den verbleibenden 5-10% der vorhandenen Neurone handelt es sich um Interneurone, deren Dendriten glatt sind und die Acetylcholin produzieren.

Das gesamte Striatum mit seinen Substrukturen NS und VS ist eine äußerst heterogene Struktur, die sich nicht nur anatomisch, sondern auch funktional unterscheiden lässt.

3.2.1 Das Neostriatum

Auf Basis von Befunden der Involvierung des Neostriatums an klassischen Bewegungsstörungen, wie der Parkinsonschen oder Huntingtonschen Krankheit, wurde diese Struktur lange Zeit als ein Hauptbestandteil des ‚extrapyramidal motorischen Systems‘ betrachtet, mit einer prominenten Rolle an der Bewegungskontrolle. Neuere Untersuchungen allerdings schreiben dem Neostriatum darüber hinaus eine bedeutende Rolle als Modulator von assoziativen und limbischen Funktionen zu (Überblick bei Calabresi et al., 1997).

Neben Hippocampusläsionen führen auch Läsionen des NS zu Beeinträchtigungen räumlicher Lernleistungen. Allgemein wird angenommen, dass das NS in sogenannte Reiz-Reaktions-Verhaltensmuster (‚stimulus-response‘) und der Gewohnheitsbildung (‚habit formation‘) involviert ist, insbesondere da das Projektionssystem dieser Struktur (topographisch organisierte Afferenzen von unterschiedlichen Teilen des cerebralen Cortex sowie Efferenzen zum Globus pallidus und seinen assoziierten Strukturen im extrapyramidalen System) einen möglichen Mechanismus liefert, indem cortical verarbeitete sensorische Informationen mit motorischen Programmen, generiert durch das Pallidum, verknüpft werden können und somit der Reiz an die Reaktion gebunden werden kann, was die Gewohnheit konstituiert (Mishkin et al., 1984). In einer frühen Studie konnten Whishaw und Mitarbeiter (1987) bereits zeigen, dass Ibotensäureläsionen des medialen Caudate-Putamen die Akquisition der Wasserlabyrinthaufgabe mit unsichtbarer und sichtbarer Plattform verlangsamten und die Retention beider Aufgaben beeinträchtigten. Allerdings waren die verwendeten Strategien der lädierten Tiere nur in der Aufgabe mit sichtbarer Plattform von denen der Kontrolltiere unterscheidbar. Während die Kontrolltiere eine räumliche Strategie und distale visuelle Hinweisreize nutzten, um im Transfer-Test die Startpositionen wieder zu finden, so verwendeten die lädierten Tiere diese nur im Transfer-Test zur unsichtbaren Plattform. In der ‚Cue‘-Task allerdings nutzten sie taxon-bezogene Strategien, die aus einer Kombination aus proximalen Hinweisreizen und Positionsreaktionen bestanden (sie schwammen große Kreise im Wasserbecken). Es wurde angenommen, dass das mediale Caudate-Putamen an der Selektion alternativer Strategien bei räumlichen Navigationsaufgaben beteiligt ist. Andere Experimente wiederum deuteten auf einen selektiven Einfluß des CPu im Wasserlabyrinth bei der Aufgabe mit sichtbarer Plattform hin und wiesen eine Dissoziation zwischen hippocampal und NS-vermittelten Lernprozessen im Wasserlabyrinth hin. So führten post-training Injektionen von Amphetamin in den Hippocampus zu einer selektiven Verbesserung der Retentionsleistung im Test mit unsichtbarer Plattform, Amphetamininjektionen in den CPu allerdings selektiv im Test mit

sichtbarer Plattform führten (Packard et al., 1994). Weiterführende Untersuchungen, insbesondere durch Arbeitsgruppen um Norman M. White, R.J. McDonald und M.G. Packard, konnten die Rolle des NS in spezifische Aspekte der räumlichen Navigationsleistung durch verschiedene Variationen der Standardprozedur des Wasserlabyrinthes näher aufschlüsseln (Devan et al., 1996; McDonald und White, 1994; z.B. Packard und McGaugh, 1992; Packard und Teather, 1997; Setlow und McGaugh, 1999b). Für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse sind dabei Befunde eines erhöhten thigmotaktischen Verhaltens bei Ratten mit Caudate-Putamen Läsionen, d.h. eine längere Verweildauer nahe der Beckenwand. Ein hervorstechendes Merkmal des Schwimmverhaltens der Ratten mit Läsionen im NS (aber nicht nur des NS) ist eine gesteigerte Tendenz, sich länger in der Nähe der Beckenwand auf zu halten, insbesondere zu Beginn der Akquisitionsphase bevor sie in den mittleren Bereich des Wasserbeckens schwimmen, was zu Beeinträchtigungen der gezeigten Lernleistung führt, da diese Tiere länger benötigen, um zur Plattform zu kommen, was somit die durchschnittliche Suchlatenz erhöht. Da das NS aber auch mit Änderungen der Sensomotorik in Verbindung gebracht wird, galt es fest zu stellen, ob die NS-Läsionen spezifische Lernprozesse im Wasserlabyrinth beeinträchtigen, oder aber auf Veränderungen motivationaler, sensorischer oder motorischer Prozesse zurück zu führen sind. Anatomische Studien konnten zeigen, dass es sich beim NS um eine sehr heterogene Struktur handelt und auf Basis seiner Kompartimente, neurochemischer Aktivität oder aber aufgrund diverser Verhaltensstudien funktional differenziert werden kann, wobei das laterale CPu eher mit sensomotorischen Funktionen und S-R-Lernen in Verbindung gebracht wird (Reading et al., 1991), das mediale CPu allerdings in kognitiv-räumliche Aufgaben involviert zu sein scheint (Devan et al., 1996). Devan und Mitarbeiter (Devan et al., 1999) konnten unter Verwendung verschiedener Wasserlabyrinthprozeduren (Test mit unsichtbarer Plattform, Test mit sichtbarer Plattform, in einem Test in dem beide Formen in Konkurrenz zueinander gesetzt wurden) zeigen, dass diese gesteigerte Thigmotaxis durch Läsionen des medialen CPu bedingt und spezifisch für das Wasserlabyrinth sind, da keine Unterschiede in der Thigmotaxis in einem Offenfeld zu finden waren. Mehr noch, in dem Test mit konkurrierenden Plattformpositionen präferierten Tiere mit Läsionen des medialen CPu vermehrt die Position mit sichtbarer Plattform und schwammen auf diese zu, ungeachtet, dass sie in den vorherigen Durchgängen eine andere Plattformposition gelernt hatten. Die Gruppe der Kontrolltiere hingegen zeigte individuelle Unterschiede in der präferierten Plattform. Relativ gleichverteilt suchte ein Teil der Kontrolltiere zunächst die Position mit unsichtbarer Plattform auf (Verwendung der orts-bezogenen/räumlichen Strategie), während die andere

Hälfte der Kontrolltiere die sichtbare Plattform präferierten (Verwendung der ‚Cue-‘ oder taxon-bezogenen Strategie). Die Autoren interpretierten das Verhalten der Tiere mit medialen CPu Läsionen als ein Unvermögen kompetitive Reaktionen, wie das Schwimmen in die Mitte des Beckens zu initiieren, die die gezeigte Lernleistung zwar beeinflusst, aber nicht das Erlernen der Plattformposition verhindert. Vielmehr führt diese Läsion zu einer Verschiebung der Präferenzen, so dass die Verwendung lokaler Hinweisreize über distale dominiert, wenn zwischen diesen gewählt werden kann. Das Verhalten der Läsionstiere im medialen CPu ähnelte dabei stark dem Verhalten, dass Tiere mit Läsionen der Fimbria-Fornix zeigen (McDonald und White, 1994) und es wurde hypothetisiert, dass der mediale CPu über drei unterschiedliche Verbindungen mit der hippocampalen Formation (1. direkte Verbindung von der CA1 und dem Subiculum zum ventralen Striatum, wobei innerstriatale Verbindungen auch den medialen CPu erreichen; 2. hippocampale Efferenzen vom entorhinalen Cortex zum NAcc und medialen CPu; 3. hippocampale Projektionen zum medialen präfrontalen Cortex der wiederum zum ventralen Striatum und medialen CPu projiziert), an der Verhaltenskontrolle in räumlichen Lernsituationen beteiligt ist. Die dargestellten Befunde konnten in einer Nachfolgestudie, in der Ratten entweder mit lateralen oder medialen CPu Läsionen, oder aber Läsionen der Fimbria Fornix abwechselnd dem Test mit sichtbarer und unsichtbarer Plattform ausgesetzt waren und anschließend dem Test mit konkurrierenden Plattformpositionen, repliziert werden (Devan und White, 1999). Zudem konnten die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass asymmetrische Läsionen (unilateral Hippocampus und contralateral der mediale CPu) zu einer geringfügigen Beeinträchtigung der Lernleistung in der Akquisition beider Aufgaben führte und einer Präferenz für den lokalen Hinweisreiz im Konkurrenztest, was auf eine parallele und möglicherweise sogar unabhängige Informationsverarbeitung in beiden Sub-Regionen des NS hindeutete, wobei der mediale CPu eher nur einen Teil des räumlichen Lernsystems darstellt und an der Verhaltenskontrolle der räumlichen Informationsverarbeitung beteiligt ist. Interessant sind in diesem Zusammenhang Befunde in anderen Lernaufgaben, die auf eine Rolle des dorsomedialen Striatums an der Verhaltensflexibilität und an der Hemmung ehemals erlernter Verhaltensmuster zum Zweck des Erwerbs neuer Reaktionsmuster (Ragozzino et al., 2002a; Ragozzino et al., 2002b; Ragozzino, 2003), der flexiblen Adaptation an Veränderungen der räumlichen Umgebung (Ragozzino und Choi, 2004) hinweisen. Obwohl die dargestellten Befunde eine Rolle an der räumlichen Informationsverarbeitung und der Kontrolle der Verhaltensexpression im Wasserlabyrinth vermuten lassen, existieren doch auch Interpretationen, die ein wenig davon abweichen. In einer erst kürzlich veröffentlichten Untersuchung zu Effekten von

Ibotensäureläsionen des medialen Striatums im Wasserlabyrinth, konnten Shirakawa und Ichitani (2004) nachweisen, dass der Effekt der CPu Läsionen auf die Thigmotaxis nur noch marginal ist, wenn die Latenz bis zur Initiierung einer Reaktion direkt nach Einsetzen in das Wasserbecken abgezogen wird. Diese Autoren erhoben als zusätzliche Variable die Zeit, bis das Tier nach Einsetzen ins Becken beginnt zu schwimmen (Initiierungslatenz) und wiesen nach, dass nur Tiere mit Läsionen des medialen CPu bedeutsam länger brauchten, bevor sie mit dem Schwimmen begannen, als Tiere mit Läsionen der lateralen CPu oder Kontrolltiere. Dieser Effekt auf die Initiierungslatenz konnte durch eine systemische Verabreichung von Muscimol, einem Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)-Rezeptoragonisten, noch verstärkt werden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der mediale CPu zwar eine essentielle Rolle an der räumlichen Navigationsleistung im Wasserlabyrinth spielt, dies sich aber eher auf Prozesse der Bewegungspräparation, die der Bewegungskoordination vorangehen, bezieht (Shirakawa und Ichitani, 2004).

3.2.2 Das ventrale Striatum

Ursprünglich konzentrierte sich die Forschung auf die Rolle des Nucleus accumbens an der lokomotorischen Aktivität, Verstärkung, Sucht und Motivation (Mogenson et al., 1980; Robbins und Everitt, 1996; White, 1989). Seit Kurzem wird das ventrale Striatum, insbesondere der Nucleus accumbens aber auch in Bezug auf Lern- und Gedächtnisprozesse untersucht, wobei ihm eine Rolle an der Integration motivationaler Informationen für die Verhaltensselektion zugesprochen wird (Mogenson et al., 1980; Parkinson et al., 2000), insbesondere an der Modulation von Reaktionen, die den motivationalen Wert aversiver Ergebnisse reflektieren (Schoenbaum und Setlow, 2003). Darüber hinaus wird angenommen, dass der NAcc speziell in deklarative bzw. hippocampal abhängige Gedächtnisprozesse involviert und möglicherweise an der Mediierung von Akquisition und Konsolidierung nicht aber an der Langzeitspeicherung beteiligt ist (Überblick bei Setlow, 1997). Neuere Theorien zur räumlichen Lernleistung schreiben dem NAcc eine Rolle an der Aufrechterhaltung der Assoziation zwischen Lokationen, Zielen und Aktionen zu. Durch eine Integration räumlicher Informationen aus dem Hippocampus und Subiculum mit emotionalen Informationen aus der Amygdala und dem Hypothalamus, ist der NAcc in der Lage zielorientierte motorische Aktionen zu generieren (Brown und Sharp, 1995; Redish und Touretzky, 1997). Allerdings existieren kaum Untersuchungen zur Beteiligung des ventralen Striatums an der räumlichen Lern- und Navigationsleistung im Wasserlabyrinth und die Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich. So konnte gezeigt werden, dass

Theoretischer Teil / Neuroanatomische Korrelate räumlicher Lern- und Navigationsleistungen im Wasserlabyrinth

Ibotensäureläsionen des Nucleus accumbens zu erhöhten Suchzeiten und Fehlern im Richtungswinkel des Tierkörpers zur Zielplattform zu Beginn der Akquisition und des Transfer-Tests führen (Annett et al., 1989). Demgegenüber konnten Sutherland und Rodriguez zeigen, dass diese Beeinträchtigungen weder beim Test mit sichtbarer Plattform auftraten, noch wenn die Tiere vor der Läsion bereits ein Vortraining im Wasserlabyrinth absolviert hatten. Allerdings zeigten sich vergleichbare Defizite zu Tieren mit Läsionen der Fimbria-Fornix wenn es kein Vortraining gab (Sutherland und Rodriguez, 1989). Vereinzelte Befunde deuten darauf hin, dass innerhalb des Nucleus accumbens die dopaminerge Aktivität an der räumlichen Lernleistung während der Akquisition (Ploeger et al., 1994) aber auch an der Konsolidierung (Setlow und McGaugh, 1998) beteiligt ist, wobei die ‚Core‘- und ‚Shell‘-Region des NAcc verschiedene Aspekte der Retentionsleistung unterschiedlich affektieren. Eine Infusion eines Dopamin D₂-Rezeptorantagonisten in die ‚Shell‘-Region des NAcc, die unmittelbar nach einem Akquisitionstraining durchgeführt wurde, führte zu einer Beeinträchtigung der benötigten Schwimmzeit zur ehemaligen Plattformposition. Eine Infusion in die ‚Core‘-Region hingegen erhöhte die Verweildauer in der Peripherie des Beckens und reduzierte die Aufenthaltszeit in der Umgebung der ehemaligen Plattformposition (Setlow und McGaugh, 1999a). In Erweiterung dieser Befunde konnte vor Kurzem gezeigt werden, dass auch der glutamaterge NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat) innerhalb des NAcc die Retentionsleistung im Wasserlabyrinth beeinflusst, was auf eine spezifische Modulation der Konsolidierung räumlicher Informationen nicht aber einer ‚Guidance-‘ und somit einer taxon-bezogenen Strategie zurück geführt wurde (Sargolini et al., 2003). Obwohl die dargestellten Befunde insgesamt auf eine bedeutende Rolle des ventralen Striatums, insbesondere des NAcc, an räumlichen Lern- und Gedächtnisprozessen hin deuten, die durch weitere Befunde in anderen räumlichen Lernaufgaben als dem Wasserlabyrinth gestützt werden (Maldonadoirizarry und Kelley, 1995; Seamans und Phillips, 1994), existieren aber auch gegenteilige Befunde, die keinen modulatorischen Einfluß des NAcc auf die räumliche Lern- und Retentionsleistung im Wasserlabyrinth zeigen konnten (Floresco et al., 1996; Thifault et al., 1998). Allerdings fehlt es an Untersuchungen, die versuchen die genaue Rolle des ventralen Striatums in spezifische Aspekte der räumlichen Navigationsleistung sowie Verhaltensexpression und dessen zugrunde liegende Lernprozesse zu eruieren.

Auf Basis der Befunde einer Dissoziierung zwischen dem Hippocampus und dem NS an mnemonischen Funktionen in räumlichen Lernaufgaben, die zudem noch weitere

Unterstützung durch Befunde in anderen räumlichen Lernaufgaben, wie dem Radiallabyrinth (McDonald und White, 1993; Packard et al., 1989; Packard und White, 1990; Packard und White, 1991) erhalten, kam man zu dem Schluss, dass Hippocampus und NS Teile unabhängiger Gedächtnissysteme darstellen die sich in dem zu mediierenden Gedächtnistypus unterscheiden, aber in Bezug auf die Verhaltensexpression im Wasserlabyrinth auch komplementär sein können (Setlow und McGaugh, 1999b). Eine ähnliche Dissoziation zwischen dem Hippocampus und dem ventralen Striatum ist bis dato noch nicht untersucht worden, doch liegt schon allein auf Basis der anatomischen Verbindungen zwischen dem NS und dem VS die Vermutung nahe, dass auch hier eine Dissoziation vorliegen könnte. Alles in allem spricht man heute von unabhängigen, interagierenden und kompetitiven multiplen Gedächtnissystemen (siehe Abschnitt 3.6). Eine weitere Struktur, die im Rahmen dieser Theorien immer wieder Beachtung findet und deren Einfluss auf Lern- und Gedächtnisprozesse als bewiesen betrachtet werden kann, ist die Amygdala (McGaugh et al., 1993; McGaugh et al., 2002; McIntyre et al., 2003b; Pare, 2003; Sarter und Markowitsch, 1985).

3.3 Amygdala

Traditionsgemäß wird die Amygdala mit der Verarbeitung und Speicherung emotionaler Informationen (Cador et al., 1989) bzw. der Modulation von Emotionen in Verbindung gebracht oder als neurobiologisches Korrelat zur Emotion betrachtet (Kluver und Bucy, 1939), wobei die Amygdala Substanz-induzierte Angst reguliert (z.B. Sanders und Shekhar, 1991; Sanders und Shekhar, 1995a; Sanders und Shekhar, 1995b), an der Furchtkonditionierung involviert ist (LeDoux, 1992) sowie am Erwerb des Gedächtnisses für Stimulus-Verstärkungs-Assoziationen (Everitt et al., 1989). Nicht allein aufgrund der Aversivität der Aufgabe im Wasserlabyrinth erscheint eine modulatorische Rolle der Amygdala an der Verhaltensexpression in dieser Aufgabe möglich. Neben der Modulation von Emotionen ist die Amygdala auch eng mit den gedächtnismodulierenden Funktionen verschiedener Stresshormone verknüpft (Roozendaal et al., 2002; z.B. Roozendaal, 2002) und Läsionen der Amygdala blockieren eine durch Stress induzierte Verschlechterung der Retentionsleistung im Wasserlabyrinth (Kim et al., 2001). Im Gegensatz zum Hippocampus und den striatalen Regionen scheint eine alleinige Läsion der Amygdala oder ihrer Subregionen keinen Einfluss auf die Lernleistung im Wasserlabyrinth zu haben, weder beim Test mit unsichtbarer noch mit sichtbarer Plattform (Decker et al., 1995). Der modulatorische Einfluss dieser Struktur scheint erst bedeutsam zu werden, wenn weitere anatomische

Theoretischer Teil / Neuroanatomische Korrelate räumlicher Lern- und Navigationsleistungen im Wasserlabyrinth

Strukturen oder neurochemische Kreisläufe involviert werden. Wie bereits weiter oben beschrieben, führen Läsionen entweder des Striatums oder des Hippocampus zu selektiven Beeinträchtigungen in verschiedenen Aufgaben des Wasserlabyrinthes. Läsionen der Amygdala hingegen scheinen keinen Einfluss auf die gezeigte Lernleistung zu haben. Dennoch konnte gezeigt werden, dass Amphetamininjektionen in die Amygdala nach dem Training im Wasserlabyrinth die Retentionsleistung in beiden Aufgaben erhöht und das intrahippocampale Lidocaininjektionen diese verstärkte Retentionsleistung bei der Aufgabe mit unsichtbarer Plattform blockieren kann und beim Test mit sichtbarer Plattform dies allein intracaudate Injektionen von Lidocain vermögen, was darauf hinweist, dass die Amygdala sowohl auf den Hippocampus als auch das Striatum einen modulatorischen Einfluss ausübt (Packard und Teather, 1998). Leider fehlen noch Untersuchungen zur modulatorischen Rolle der Amygdala in der Wasserlabyrinthaufgabe, in der beide Strukturen bzw. Lernprozesse zueinander in Konkurrenz gesetzt werden, so dass keine Aussagen über die genaue Funktion der Amygdala an der Lernleistung im Wasserlabyrinth gemacht werden können. Eine einzige Studie, unter Verwendung des Radiallabyrinthes konnte eine dreifache Dissoziierung von Gedächtnisformen zwischen diesen Strukturen nachweisen (McDonald und White, 1993). Darüber hinaus existieren eine Reihe von Untersuchungen, die eine Interaktion zwischen der Amygdala und dem Hippocampus an der Verhaltensexpression im Wasserlabyrinth eruieren (Decker et al., 1995; Kim et al., 2001) aber kaum Untersuchungen zur Interaktion zwischen dem Hippocampus, der Amygdala und dem Striatum. Dennoch erscheint eine Interaktion dieser drei Strukturen schon allein auf Basis ihrer neuroanatomischen Verbindungen mit der Amygdala möglich. Diese erhält polymodale sensorische Informationen aus weiten Teilen des Cortex und Thalamus sowie viscerale und affektive Informationen von z.B. der ventralen tegmentalen Area, dem NAcc und dem Hypothalamus, sowie cholinergen Input vom basalen Vorderhirn, so dass Informationen von Strukturen, die sowohl verstärkende als auch aversive Reaktionen in der Amygdala konvergieren können. Afferente Projektionen gehen unter anderem zum Striatum, dem periaquäduktalen Grau, zum Hirnstamm, sowie zum ventralen Hippocampus, dem Subiculum und dem entorhinalen Cortex, der wiederum zum Hippocampus projiziert. Diese afferenten Verbindungen liefern somit die Basis der Transmission affektiver Informationen und somit die Modulation von diversen Lernprozessen durch den Output der Amygdala. Neuere Befunde auf Basis anderer Lernaufgaben, in denen anxiogene Substanzen verabreicht wurden, weisen zudem darauf hin, dass die Amygdala an der Modulation der Nutzung verschiedener Gedächtnissysteme involviert ist. So können periphere Injektionen anxiogener Substanzen die relative Verwendung verschiedener Systeme

in der Art beeinflussen, dass z.B. ein caudate-abhängiges Gewohnheitslernen über hippocampus-abhängige räumliche Lernprozesse favorisiert wird, wobei Injektionen in die Amygdala ausreichend sind diesen modulatorischen Einfluss zu induzieren (Packard und Wingard, 2004).

3.4 Frontalcortex

Neben den drei beschriebenen Strukturen scheint auch der Frontalcortex eine bedeutende Rolle an der Lern- bzw. Navigationsleistung im Wasserlabyrinth zu spielen. Wie der Nucleus caudatus scheint der Frontalcortex dabei weniger an der Verarbeitung räumlicher Informationen beteiligt zu sein, sondern vielmehr an der Ausbildung egozentrischer Navigationsstrategien. Verschiedene Befunde weisen darauf hin, dass Läsionen des Frontalcortex nur zu sehr geringen Beeinträchtigungen in der Lernleistung während der Akquisitionsphase mit unsichtbarer Plattform führen (Lacroix et al., 2002). Allerdings zeigen sie profunde Defizite, wenn die Plattformposition verändert wird, was auf Beeinträchtigungen in der Verhaltensflexibilität, wenn eine Änderung des gelernten Verhaltens gefordert wird, zurückgeführt wird (de Bruin et al., 1994; Nieto-Escamez et al., 2002). Dies steht in Einklang mit weiteren Befunden aus anderen Aufgaben, die eine Rolle des Frontalcortex an der Mediierung der Verhaltensflexibilität zuschreiben (Ragozzino et al., 1999b; Ragozzino et al., 1999a). Eine sehr interessante Studie verglich das Verhalten von Tieren mit Läsionen des medialen präfrontalen Cortex in verschiedenen Versionen der Standardprozedur, die spezifisch entweder eine räumliche orts-bezogene Strategie verlangten oder eine egozentrische bzw. S-R Strategie. Eine detaillierte Analyse ihres Schwimmverhaltens identifizierte drei verschiedene Phasen während der Akquisition. Zunächst zeigten die Tiere eine verstärkte Verweildauer in der Nähe der Beckenwand, was sie als Exploration bezeichneten. Diese Phase wurde bei fortschreitendem Training während der Akquisitionsphase von der Verwendung einer räumlichen Strategie abgelöst. Am Ende der Akquisitionsphase zeigten die Tiere eine taxon-orientierte Strategie. Diese Phasen waren bei allen Tieren zu beobachten. Allerdings hatten Tiere mit Läsionen des medialen präfrontalen Cortex größere Schwierigkeiten von der Verwendung der räumlichen Strategie zur taxon-bezogenen zu wechseln (de Bruin et al., 1997; de Bruin et al., 2001). Neben dem präfrontalen Cortex scheint aber auch der Hippocampus an der Mediierung egozentrischer Strategien beteiligt zu sein. So zeigten in einer anderen Studie Tiere, denen der präfrontale Cortex entfernt wurde ein gesteigertes thigmotaktisches Verhalten, das durch zusätzliche Entfernung

des Hippocampus noch verstärkt wurde (Mogensen et al., 2005), und damit auch hier auf eine koordinierte Interaktion verschiedener Gedächtnissysteme hinweist.

3.5 Weitere neuroanatomische Strukturen

Neben den bereits beschriebenen Gehirnstrukturen, wurde weiteren distinkten Regionen des Gehirns eine Implikation an der räumlichen Lernleistung im Wasserlabyrinth zu gesprochen. Diese modulieren das Verhalten im Wasserlabyrinth auf vielfältige Weise, doch wie bereits erwähnt, sind Untersuchungen hierzu, die eine detaillierte Verhaltensanalyse erfordern eher dürftig. Oftmals kann nicht genau festgestellt werden, ob diese Effekte spezifisch auf einen modulatorischen Einfluss auf Lern- oder Gedächtnisprozesse zurück geführt werden können, oder auf andere Prozesse, die die gezeigte Lernleistung beeinträchtigen. Exemplarisch seien hier nur einige Strukturen erwähnt, bei denen gezeigt werden konnte, dass selektive Läsionen die Lernleistung affektieren, wie z.B. Läsionen thalamischer Kerne (Jeljeli et al., 2000; Warburton und Aggleton, 1999), des Locus coeruleus (Compton et al., 1995), des basalen Vorderhins (Mandel et al., 1989; Mandel und Thal, 1988; Nieto-Escamez et al., 2002; Nieto-Escamez et al., 2004; Riekkinen et al., 1991; Riekkinen, Jr. et al., 1991a), des Cerebellums (Gandhi et al., 2000; Gasbarri et al., 2003; Gaytan-Tocaven und Olvera-Cortes, 2004; Lalonde und Strazielle, 2003; Leggio et al., 1999; Petrosini et al., 1998), des Nucleus tuberomammilaris (Frisch et al., 1998) und der Nuclei raphe (Carli et al., 2001; Nilsson et al., 1990; Riekkinen, Jr. et al., 1990; Sarihi et al., 2000).

3.6 Multiple Gedächtnis- und Navigationssysteme: Interagierende, kooperierende, oder parallele Informationsverarbeitung?

Die Idee der Existenz distinkter Gedächtnissysteme besitzt eine lange Tradition und kann bis zu den Anfängen des 19. Jahrhunderts zurück verfolgt werden (Überblick bei Squire, 2004). Doch wie bereits mehrfach erwähnt beschränkten sich die diversen Gedächtnistheorien größtenteils auf Dichotomien, in der zwei Gedächtnisformen voneinander unterschieden wurden, wie z.B. deklaratives vs. prozedurales Wissen (Cohen und Squire, 1980), oder explizites vs. implizites Gedächtnis (Graf und Schacter, 1985) ähnlich, wie die unterschiedlichen Erwerbsformen des Gedächtnisses, wie z.B. kontextuellen Wiederabruf vs. Gewohnheit (Hirsh, 1974) oder taxon vs. lokales Gedächtnis (O'Keefe und Nadel, 1978). Im Laufe der Zeit hat sich allerdings diese zweiteilige Dichotomie als zu simplizistisch erwiesen. Eine Reihe von Befunden nicht nur aus dem tierexperimentellen sondern auch im

Theoretischer Teil / Neuroanatomische Korrelate räumlicher Lern- und Navigationsleistungen im Wasserlabyrinth

Humanbereich lassen sich nicht in dieses Dichotomiedenken einfügen. Neuere Gedächtnistheorien propagieren die Existenz einer ganzen Reihe von unterschiedlichen Gedächtnissystemen mit verschiedenen neurobiologischen Korrelaten, die das individuelle Verhalten in bestimmten Situationen determinieren. Innerhalb dieser Theorien spielt neben dem Hippocampus, auch die Amygdala und das Striatum und teilweise auch der präfrontale Cortex oder das Cerebellum eine zentrale Rolle. Die dargestellten Befunde zur Wasserlabyrinthaufgabe weisen deutlich darauf hin, dass an dem gezeigten Lernverhalten verschiedene Gedächtnissysteme mit ihren unterschiedlichen neurobiologischen Korrelaten beteiligt sein können, und es wesentlich erscheint, nicht nur zu eruieren, dass die Position der Plattform gelernt wurde, sondern auch wie und auf welche Art und Weise das Lernen erfolgte, wobei die verwendeten Strategien Aufschluss über das dominierende Gedächtnissystem geben könnten. Die unterschiedlichen Theorien zu multiplen Gedächtnissystemen divergieren meist nur bei den Annahmen zu möglichen funktionalen Zusammenhängen zwischen diesen Systemen. So geht eine Theorie von einer parallelen Informationsverarbeitung zwischen Hippocampus, Striatum und Amygdala aus, wobei der Hippocampus und das Striatum in Konkurrenz zueinander stehen und die Amygdala einen modulatorischen Einfluss an der Verhaltensexpression ausübt, in Abhängigkeit von den Aufgabenbedingungen (White und McDonald, 2002). Wieder eine andere relativ junge Theorie propagiert Interaktionen zwischen kooperativen und kompetitiven Gedächtnissystemen (Poldrack und Packard, 2003) zur direkten und indirekten Beeinflussung der Verhaltenssteuerung, und hypothesieren ein Modell unterschiedlichster Interaktionen zwischen Hippocampus, Amygdala und Striatum und ihren unterschiedlichen Lern- und Gedächtnisprozessen an der Ausbildung abnormer Verhaltensmanifestationen und psychischen Störungen (McDonald et al., 2004). Erst vor kurzem veröffentlichten zwei unterschiedliche Zeitschriften der Neurowissenschaften jeweils ein Sonderheft, dass diese Thematik ausführlich diskutiert: *Neurobiology of Learning and Memory*, Special Issue: 'Multiple Memory Systems'(2004); *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Special Issue: 'Neurobiology of Cognition in Laboratory Animals: Challenges and Opportunities' (2004).

Ähnlich, wie die Existenz multipler Gedächtnissysteme, wird mittlerweile auch die Existenz multipler Navigationssysteme im Gehirn akzeptiert. Interessanterweise ähneln diese dichotomen Unterscheidungen der Gedächtnisformen, wie deklaratives vs. prozedurales, denen, die bei den Navigationstheorien gemacht werden, wie taxon- und lokale Systeme. Während deklarative Gedächtnisinhalte schnell gelernt werden, überaus flexibel sind und abhängig von einem funktionierenden Hippocampus, wird das prozedurale Gedächtnis, in das

Theoretischer Teil / Neurochemische Korrelate der räumlichen Lern- und Navigationsleistung im Wasserlabyrinth

die Basalganglien involviert sind, wesentlich langsamer und inflexibler erlernt. Im Vergleich dazu wird die lokale Navigation sehr schnell erlernt, ist überaus flexibel und involviert den Hippocampus, während die taxon-bezogene Navigation den Nucleus caudatus involviert, inflexibel und sehr langsam erlernt wird (übersetzt nach Redish, 2001). Es erscheint offensichtlich, dass die Terminologie der Navigationstheorien und der Gedächtnistheorien ähnliches beschreiben, austauschbar erscheinen und auch teilweise in der Literatur synonym verwendet werden, was zum Teil zu erheblichen Konfusionen beitragen kann. Dies verdeutlicht, insbesondere im Falle des Wasserlabyrinthes, die enge Verzahnung und Abhängigkeit von Lern- und Gedächtnisprozessen sowie Navigationsleistungen und entsprechend verwendeter Strategien.

Obwohl derzeit eine Reihe unterschiedlicher Gedächtnissysteme an der Verhaltensexpression im Wasserlabyrinth hypothetisiert werden, existieren keinerlei entsprechenden vergleichbaren Theorien zu multiplen Transmittersystemen. Dennoch darf nicht vergessen werden, dass die diversen Gehirnstrukturen sich nicht allein anatomisch und funktional voneinander abgrenzen lassen sondern auch durch unterschiedliche Neurotransmittersysteme moduliert werden, die nicht nur innerhalb einer Gehirnstruktur, sondern auch zwischen den Strukturen unterschiedliche modulatorische Einflüsse ausüben können.

4 Neurochemische Korrelate der räumlichen Lern- und Navigationsleistung im Wasserlabyrinth

Ähnlich vielfältig, wie die Beteiligung unterschiedlicher Gehirnstrukturen an der Lernleistung im Wasserlabyrinth gestaltet sich auch dessen Neuropharmakologie. In einem ersten Überblicksartikel (McNamara und Skelton, 1993) wurde der modulatorische Einfluss verschiedener Transmittersysteme dargestellt, wobei die Autoren nur dem cholinergen, glutamatergen und einigen peptidergen Systemen eine bedeutende Rolle am räumlichen Lernen im Wasserlabyrinth zu sprachen. In der Zwischenzeit allerdings musste diese Einstellung grundlegend revidiert werden, da auch die Effekte der diversen neuropharmakologischen und –chemischen Interventionen auf die räumliche Lernleistung, entsprechend der Komplexität der beteiligten Gehirnstrukturen, wesentlich komplizierter erscheint, als ursprünglich angenommen.

Insbesondere seit der Entdeckung, dass sowohl das glutamaterge als auch cholinerge Transmittersystem und entsprechende pharmakologische Interventionen, denen ursprünglich

eine prominente Rolle an der räumlichen Lernleistung zu gesprochen wurde, letztendlich auch durch den engen Bezug zur Langzeitpotenzierung, die räumliche Lernleistung nicht per se beeinträchtigen, sondern eher zu Beeinträchtigungen der Sensomotrik als auch der Verwendung effizienter Navigationsstrategien oder Hemmung angeborener Strategien führen (Cain, 1998; Cain und Saucier, 1996). Diese Effekte können durch ein ausgedehntes Vortraining, bei dem die Tiere Gelegenheit haben, die generellen Anforderungen an die Aufgabe zu erlernen, verhindert werden. Da diese Arbeit sich aus neuropharmakologischer Sicht schwerpunktmäßig mit dem cholinergen und serotoninergen Transmittersystem befasst, sei der interessierte Leser auf den bereits erwähnten Überblicksartikel von McNamara & Skelton (McNamara und Skelton, 1993), sowie einem neueren von D'Hooge (D'Hooge und De Deyn, 2001) verwiesen, die weitere neuropharmakologische Systeme und ihre Beteiligung an der räumlichen Lernleistung diskutieren.

4.1 Acetylcholin

Die prominente Rolle des cholinergen Systems an Lern- und Gedächtnisprozessen ist allgemein akzeptiert. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte konnten nachweisen, dass der Transmitter Acetylcholin (ACh) verschiedenste Gedächtnisprozesse moduliert (Blokland, 1995; Disterhoft et al., 1999; Parent und Baxter, 2004; Sarter et al., 1999; Sarter und Bruno, 1998; Sarter und Bruno, 1994), nicht zuletzt aufgrund des engen Zusammenhanges zwischen einer Störung der zentralen cholinergen Neurotransmission und altersbedingten Beeinträchtigungen in Lern- und Gedächtnisleistungen sowie pathologischen Demenzen (Bartus et al., 1982; Gallagher und Colombo, 1995). Generell deuten die Forschungsergebnisse darauf hin, dass eine Beeinträchtigung der cholinergen Funktion Lernen und Gedächtnis verschlechtert, während eine gesteigerte cholinerge Funktion diese Prozesse verbessert. Darüber hinaus ist das cholinerge System an der Modulation verschiedener Formen neuronaler Plastizität beteiligt (Hasselmo, 1999; Myhrer, 2003; Vizi und Kiss, 1998; Warburton et al., 2003). Eine Fülle von Experimenten, die eine Veränderung der cholinergen Transmission involvieren, wie Läsionen des Nucleus basalis magnocellularis oder des medialen Septums (Ursprungsgebiete cholinergischer Projektionen) (z. B. Moran et al., 1992; Nieto-Escamez et al., 2002; Nieto-Escamez et al., 2004; Waite et al., 1994), pharmakologische Interventionen via Blockade diverser cholinergischer Rezeptoren (Cozzolino et al., 1994; Decker und Majchrzak, 1993), insbesondere des muscarinen Rezeptors (Buresova et al., 1986; Hagan et al., 1987; Lazaris et al., 2003; Robinson et al., 2004), als auch altersbedingte Atrophien des cholinergen Transmittersystems (Bartus et al., 1981; Bartus et

Theoretischer Teil / Neurochemische Korrelate der räumlichen Lern- und Navigationsleistung im Wasserlabyrinth

al., 1982; Gallagher und Colombo, 1995; Sarter und Bruno, 1998; Sherman et al., 1981) korrelieren mit Beeinträchtigungen der räumlichen Lernleistung im Wasserlabyrinth obwohl auch kontroverse Befunde existieren (Überblick bei Brandeis et al., 1989; McNamara und Skelton, 1993). Allerdings scheinen die Effekte einer veränderten cholinergen Transmission nicht spezifisch räumliche Lern- und Gedächtnisleistungen zu affektieren. So konnten z.B. schon sehr früh Wishaw und Mitarbeiter zeigen, dass eine Blockade muscarinerger Rezeptoren via systemischer Applikation von Atropin nicht das Lernen auf eine unsichtbare Plattform zu schwimmen verhindert (die Tiere benötigten nur ein ausgedehnteres Training), sondern zu Veränderungen der verwendeten Suchstrategie oder dessen Selektion führt, die die gezeigte Lernleistung beeinträchtigen (Wishaw, 1985a; Wishaw und Petrie, 1988; Wishaw und Tomie, 1987). Charakteristischerweise verbringen Tiere mit einer gestörten cholinergen Funktion vermehrt Zeit in der Peripherie des Wasserbeckens, reagieren weniger sensitiv auf Veränderungen der äußeren Hinweisreize, explorieren das Becken weniger und zeigen ein deutlich verringertes Suchverhalten (Wishaw und Tomie, 1987). Darüber hinaus zeigen Tiere, die ein ausgedehntes Training im Wasserlabyrinth vor Substanzapplikation absolvierten, keinerlei Defizite im Wasserlabyrinth (Cain et al., 2000; Saucier et al., 1996). Die Spezifität der Modulation der Strategiewahl wird dabei durch Befunde unterstützt, die nachweisen konnten, dass die Tiere mit einem Vortraining zwar keinerlei Beeinträchtigungen in der räumlichen Lernleistung aufweisen, die Effekte auf sensomotorische Kapazitäten allerdings noch vorhanden sind (Day und Schallert, 1996; Saucier et al., 1996). Bisher existieren kaum Befunde, die die Rolle des cholinergen Systems in spezifischen Gehirnregionen an der gezeigten Lernleistung im Wasserlabyrinth untersuchen und konzentrieren sich zumeist auf den Hippocampus, wobei kontrastierende Befunde existieren (Bizon et al., 2003; Janis et al., 1998), so dass zur Zeit keine definitiven Aussagen darüber gemacht werden können, ob hippocampales Acetylcholin an der Selektion verschiedener Strategien bei der Wasserlabyrinthaufgabe beteiligt ist. Interessanterweise zeigen aber kombinierte Manipulationen verschiedener Transmittersysteme mit dem cholinergen System bei Tieren ohne Vortraining keine Beeinträchtigungen in der Verwendung effizienter Strategien aber dennoch profunde Defizite im Transfer-Test (Cain et al., 2000). Die Autoren postulierten, dass eine Kombination von Störungen verschiedener Transmittersysteme in Kombination mit einer detaillierten Verhaltensanalyse des Wasserlabyrinthes ein gutes Tiermodell für die Alzheimersche Erkrankung darstellen könnte. Eine Kombination von Störungen des cholinergen und serotonergen Transmittersystems könnte dabei ein gutes Modell für globale Demenz darstellen (Cain et al., 2000).

4.2 Serotonin

Neben seiner prominenten Rolle an der Modulation von Emotionen und Verhaltensfunktionen, wie Nahrungsaufnahme (Blundell, 1992), Sexualverhalten (Gorzalka et al., 1990) oder auch an der Bewegungskontrolle (Boyer und Shannon, 2005) wurde eine Rolle des serotoninergen Systems an der räumlichen Lern- und Gedächtnisleistung lange Zeit negiert, insbesondere da frühe Läsionsstudien der Raphe Kerne (Ursprungsgebiete serotoninerger Projektionen) oder aber auch Synthesehemmer keine profunden Effekte im Wasserlabyrinth verursachten (McNamara und Skelton, 1993). Erst mit zunehmender Verfügbarkeit selektiver Agonisten und Antagonisten sowie diverser Serotonin (5-HT) Mausmutantenstämme wurde seine bedeutende Rolle an Lern- und Gedächtnisprozessen offensichtlich (Buhot et al., 2000; Meneses, 1999; Sirvio et al., 1994b) und Effekte von Manipulationen auf das Serotoninsystem konnten mit Veränderungen der räumlichen Lern- und Gedächtnisleistung im Wasserlabyrinth in Zusammenhang gebracht werden (Ahlander-Luttgen et al., 2003; Carli et al., 2001; Lindner et al., 2003). Allerdings ist die exakte Rolle des serotoninergen Systems an der räumlichen Lern- und Gedächtnisleistung im Wasserlabyrinth noch gänzlich ungeklärt, da die Heterogenität der vielen Serotoninrezeptoren (bisher konnten 14 verschiedene Rezeptorsubtypen identifiziert werden) in diversen Gehirnregionen das Bild verkomplizieren und sie anscheinend das Verhalten im Wasserlabyrinth unterschiedlich modulieren. Bei den Rezeptorsubtypen werden insbesondere die 5-HT-Rezeptoren 1A/B/D, 2A/C, 3 und 4 mit Lern- und Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht. 5-HT₁ Rezeptoragonisten scheinen dabei eher mit schlechteren Lernleistungen im Wasserlabyrinth in Verbindung zu stehen (Ahlander-Luttgen et al., 2003; Kant et al., 1996), wohingegen die Befunde zu 5-HT₃ Antagonisten kontrastierend sind (Naghdi und Harooni, 2005). Eine hippocampale Blockade der 5-HT₂ Rezeptoren wiederum scheint fazitätierende Effekte auf die räumliche Lernleistung zu haben (Naghdi und Harooni, 2005). Im Rahmen dieser Arbeit können die Befunde zum Serotoninsystem bezüglich der Modulation der Lernleistung im Wasserlabyrinth nur exemplarisch aufgeführt. Im Gegensatz zum cholinergen System ist die Erforschung der Bedeutung der einzelnen Serotoninrezeptoren für die räumlichen Lern- und Navigationsleistung noch recht jung. Darüber hinaus werden auch hier zumeist nur die klassischen Variablen zur Erhebung der Lernleistung verwendet, so dass kaum Aussagen darüber getroffen werden können welche spezifischen Aspekte des räumlichen Lernverhaltens durch die serotoninerge Transmission moduliert werden.

Für weitere Informationen zu den Einflüssen diverser Serotoninrezeptoren auf Lern- und Gedächtnisprozesse sei auf die bereits genannten Überblicksartikel verwiesen.

4.3 Interaktionen zwischen dem cholinergen und serotonergen Transmittersystemen und ihre Bedeutung für die räumliche Lern- und Navigationsleistung

Das cholinerge und serotonerge Neurotransmittersystem stehen in enger Beziehung zueinander. Sowohl elektrophysiologische als auch anatomische und pharmakologische Forschungsansätze konnten diverse Interaktionen zwischen diesen beiden Systemen sowohl in vitro als auch in vivo in diversen Gehirnstrukturen nachweisen (Überblick bei Cassel und Jeltsch, 1995). Im allgemeinen deuten die Befunde darauf hin, dass sie einen kompensatorischen Einfluss, zur Aufrechterhaltung der corticalen Aktivierung und Adaptation von Verhalten, aufeinander ausüben, auch wenn eines dieser Systeme gestört ist (Vanderwolf, 1987; Vanderwolf, 1988). So konnte gezeigt werden, dass die Applikation verschiedener Substanzen, die das serotonerge System affektieren, die profunden Effekte cholinergischer Antagonisten auf das räumliche Lernverhalten umkehren (z.B. Foley et al., 2004; Harder und Kelly, 1997; Millan et al., 2004; Pitsikas et al., 1994; Riekkinen, Jr. et al., 1991b) und die räumlichen Lernleistungen in alten Ratten verbessern (Foley et al., 2004). Des weiteren konnte gezeigt werden, dass synergistische und additive Effekte auf die räumliche Lernleistung im Wasserlabyrinth bei gleichzeitiger Ausschaltung beider Transmittersysteme entstehen (Nilsson et al., 1988; Riekkinen et al., 1994; Riekkinen, Jr. et al., 1991b), wobei diese Effekte von profunden Effekten auf die Sensomotorik begleitet werden, was sich allerdings nicht in einer unterschiedlichen Schwimmgeschwindigkeit im Wasserlabyrinth niederschlägt und darauf hindeutet, dass die Schwimmgeschwindigkeit ein recht insensitive Verhaltensmass für sensomotorische Dysfunktionen darstellt (Beiko et al., 1997). Auch hier bleibt wiederum fest zu halten, dass weitestgehend die klassischen Parameter zur Bewertung der räumlichen Lernleistung verwendet wurden. Darüber hinaus ist der zugrunde liegende neurophysiologische Mechanismus bisher kaum aufgeklärt. Allein schon auf Basis der anatomischen Verbindungen und Überlappungen dieser beiden Systeme können drei unterschiedliche Serotonin-Acetylcholin Interaktionssysteme hypothetisiert werden (siehe Abbildung 4 nach Steckler & Sahgal 1995), die auffallende Ähnlichkeit mit den bereits besprochenen Interaktionen verschiedener multipler Gedächtnissysteme aufweisen. Darüber hinaus können weitere Neurotransmittersysteme, wie z.B. das GABA-erge oder dopaminerge

Theoretischer Teil / Ein spezifischer Anwendungsbereich: individuelle Unterschiede

System indirekt diese Interaktion modulieren und somit die Verhaltensexpression im Wasserlabyrinth beeinflussen (siehe Steckler und Sahgal, 1995).

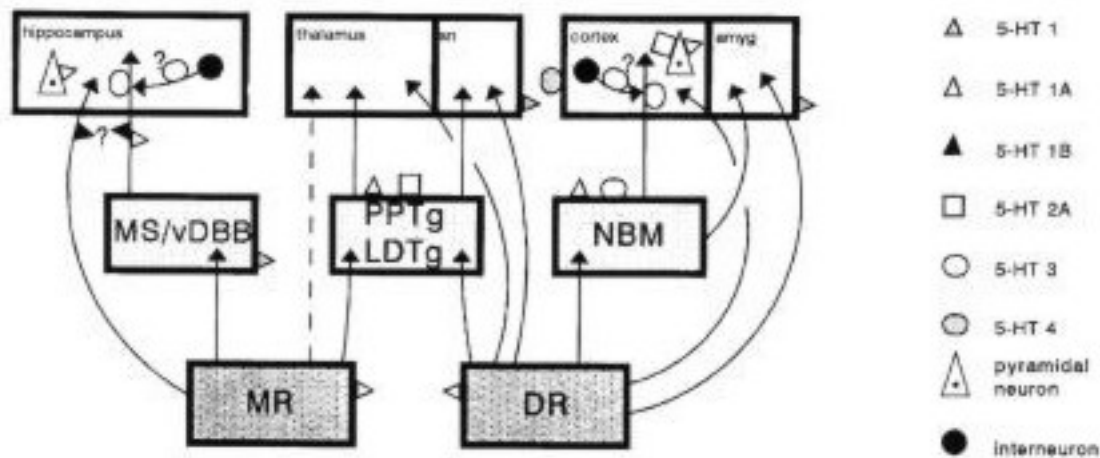


Abbildung 4: Mögliche Stellen an denen das cholinerge und serotoninerge System bei der Mediierung kognitiver Prozesse interagieren können (MR: medianer Raphe Kern, DR: dorsaler Raphe Kern, MS: mediales Septum, NBM: Nucleus basalis magnocellularis, sn: Substantia nigra).

5 Ein spezifischer Anwendungsbereich: individuelle Unterschiede

Das höhere Lebensalter ist durch eine Reihe von Verhaltensdefiziten gekennzeichnet, insbesondere einer Abnahme von kognitiven Fähigkeiten, wie z.B. Lern- und Gedächtnisleistungen. Allerdings zeigen Befunde deutlich, dass dies nur für eine Teilpopulation älterer Menschen zutrifft, und sogar in der Population der über 100jährigen Menschen ca. 40 % kaum oder nur geringe kognitive Defizite aufweisen (Rott et al., 2001). Analog zum Menschen konnte auch im Tierexperiment eine hohe Varianz in Lern- und Gedächtnisleistungen bei alten Tieren nachgewiesen werden, insbesondere bei alten Ratten und wird seitdem in der tierexperimentellen Altersforschung oft genutzt, um die neurobiologischen Grundlagen der Verhaltensvarianz im Alter aufzuklären. Diese Tiere werden in Sub-Gruppen oder Sub-Populationen mit unterschiedlichen Lernleistungen (beeinträchtigt vs. unbeeinträchtigt) klassifiziert (Hasenöhl et al., 1997c; Stemmelin et al., 2000; Sykova et al., 2002). In diesem Zusammenhang spricht man, sowohl beim Menschen als auch beim Tier, von ‚erfolgreicher‘ oder ‚gesunder‘ Alterung, sowie ‚nicht-erfolgreicher‘ oder pathologischer Alterung (Hibberd et al., 2000; Jolles et al., 1995; Rowe und Kahn, 1987).

Analog zum Humanbereich mit virtuellen Umgebungen, weisen alte Tiere im Morrischen Wasserlabyrinth eine erhöhte inter-individuelle Varianz in Lern- und Gedächtnisleistungen auf, so dass in vielen Studien, auch mit anderen Lernparadigmen, diese Tiere in Gruppen mit unterschiedlichen Lernleistungen (beeinträchtigt vs. unbeeinträchtigt) klassifiziert und die zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen untersucht werden (Baxter und Gallagher, 1996; Goodrick, 1968; Hasenöhl et al., 1997b; Rapp und Amaral, 1992; Stemmelin et al., 2000; Sykova et al., 2002; Tanila et al., 1997a; Tanila et al., 1997b), wobei dieser Forschungsansatz allerdings auch kritisch diskutiert wird (Ingram, 1996; Lindner, 1997; Olton et al., 1991; Schulz und Huston, 2002). Dennoch konnten eine Reihe von neurobiologischen Unterschieden zwischen diesen beiden Sub-Gruppen identifiziert werden, die mit den gezeigten Lernleistungen im Wasserlabyrinth einhergehen (z.B. Bizon et al., 2001; Gallagher et al., 1990; Gallagher und Pelleymounter, 1988a; Nicolle et al., 1996). So konnte auch nachgewiesen werden, dass alte, in ihrer Lernleistung beeinträchtigte, Tiere, im Vergleich zu unbeeinträchtigten Tieren, Alterationen in hippocampalen Diffusionsparametern aufweisen (Sykova et al., 2002). Aber auch mögliche Kompensationsmechanismen konnten identifiziert werden. Bei alten Ratten, bei denen eine generelle Abnahme der Expression von Tyrosinkinase mRNA in striatalen und basalen Vorderhirnregionen mit Defiziten in der Lernleistung einhergingen, wies die Sub-Population der alten unbeeinträchtigten Tiere eine Hochregulation der mRNA des ‚low Affinity NGF‘ Rezeptors auf, was auf einen Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung von Lern- und Gedächtnisfunktionen hinweist (Hasenöhl et al., 1997a).

Obwohl auch adulte Tiere eine starke Heterogenität in diversen Verhaltensleistungen zeigen, so wurde diese Verhaltensvarianz entweder als experimenteller Messfehler betrachtet oder zumeist nur genutzt, um die neurobiologischen Korrelate von Angst (Thiel et al., 1998), oder der Reaktivität auf neue Umgebungen (Boix et al., 1994; Thiel et al., 1998; Thiel et al., 1999) zu untersuchen. Darüber hinaus existieren spezielle Züchtungen von Ratten- oder Mausstämmen auf Basis von Extremwerten in diversen Verhaltensbereichen, die als Tiermodelle einer Reihe von psychiatrischen Störungen genutzt werden, wie z.B. das Hyperkinetische Syndrom (Viggiano et al., 2003) oder auch Suchtstörungen (Henniger et al., 2002; Spanagel, 2000). Die Vermutung liegt nahe, dass, wenn solch eine Heterogenität im Verhalten zum Teil auf genetische Unterschiede innerhalb eines Tierstammes zurück zu führen sind, dann sollten solche Prädispositionen ein Tierverhalten nicht nur im adulten Alter, sondern auch im höheren Lebensalter beeinflussen (Dellu-Hagedorn, 2005). Entsprechend dieser Annahme konnte bereits in einer kombinierten Querschnitts- und Langzeitstudie nachgewiesen werden, dass alterungsbedingte Beeinträchtigungen im Wasserlabyrinth auf

Basis der Leistung im adulten Alter vorhergesagt werden können, wenn die allererste Erfahrung mit der Aufgabe beim Vergleich eliminiert wird (Markowska und Savonenko, 2002). Des weiteren scheinen interindividuelle Verhaltensunterschiede im adulten Alter, wie zum Beispiel die Reaktivität auf neue Umgebungen oder Impulsivität, die Leistung in Lern- und Gedächtnistests im hohen Alter vorhersagen zu können (Dellu et al., 1994; Dellu-Hagedorn et al., 2004), was auf eine distinkte Vulnerabilität einzelner Tiere für altersbedingte Beeinträchtigungen der Lern- und Gedächtnisleistungen hinweist. Diese Unterschiede in der Reaktivität auf neue Umgebungen (zumeist im Offenfeld getestet) werden häufig mit Unterschieden in Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsenparametern (HPA) (Dellu et al., 1996a; Dellu et al., 1996c; Kabbaj et al., 2000; Kabbaj, 2004) oder aber auch mit Veränderungen der dopaminergen Aktivität (Dellu-Hagedorn, 2005; RougePont et al., 1993) in Zusammenhang gebracht. So wurde bei hoch reaktiven Tieren, die eine gesteigerte Lokomotion im Offenfeld aufwiesen, ein schnellerer altersbedingter Anstieg in der Corticosteron-Sekretion nachgewiesen, verglichen mit den weniger reaktiven Tieren (Dellu et al., 1996b). Die Reaktion auf Neuheit bei den adulten Tieren stellte somit einen prädiktiven Faktor für eine akzelerierende Alterung der HPA-Achse dar, was auf eine gewisse individuelle Vulnerabilität für eine pathologische Alterung hinweist, insbesondere, da gezeigt wurde, im Vergleich zu den gestressten wenig reaktiven Tieren, dass hoch reaktive Tiere nach chronischem Stress erhebliche Defizite im Wasserlabyrinth zeigten (Touyarot et al., 2004). Seit Kurzem werden Tiere auch auf Basis ihrer Ängstlichkeit im Elevated-Plus-Maze (einem vielfach verwendeten Paradigma zur Messung von Emotionalität) in hoch- und niedrig-ängstliche Tiere eingeteilt (Ho et al., 2004; Pawlak et al., 2003; Pawlak und Schwarting, 2004).

Obwohl bereits in früheren Studien auf unterschiedliche Präferenzen in der Verwendung von Navigationsstrategien bei adulten Kontrolltieren hingewiesen wurde, die möglicherweise mit einer speziellen individuellen Prädisposition in Zusammenhang stehen könnten (McDonald und White, 1994), ist diesem Phänomen bisher kaum Beachtung geschenkt worden. Dennoch könnte auf Basis der genannten Studie vermutet werden, dass Kontrolltiere, die im Test mit konkurrierenden Plattformpositionen, eher die Position der unsichtbaren Plattform präferieren, im Gegensatz zu Kontrolltieren, die die sichtbare Plattform bevorzugen, individuelle prädisponierte Dominanzen des verwendeten Gedächtnissystems zur Lösung der Aufgabe (entweder hippocampal- oder entsprechend striatal-mediert) aufweisen. Erst in jüngster Zeit finden inter-individuelle Unterschiede in räumlichen Lern- und Gedächtnisleistungen bei adulten Tieren stärkere Aufmerksamkeit (Dellu-Hagedorn, 2005; Devan et al., 2002; Jakubowska-Dogru et al., 2003). Des weiteren

konnte vor Kurzem nachgewiesen werden, dass inter-individuelle Unterschiede in der präferierten Lernstrategie und dem Zeitpunkt des Wechsels von einer ‚orts-bezogenen‘ nach einer ‚routen-bezogenen‘ Strategie in einem T-Labyrinth mit inter-individuellen Unterschieden der extrazellulären Acetylcholinfreisetzung im Neostriatum und Hippocampus einhergehen (Gold, 2003; McIntyre et al., 2003a).

Überraschenderweise wurden inter-individuelle Unterschiede in räumlichen Lern- und Gedächtnisleistungen bei adulten Tieren bisher noch nicht direkt mit denen von alten Tieren verglichen, so dass sich die Frage ergibt, ob die gefundenen neurobiologischen Korrelate altersbedingter räumlicher Lern- und Gedächtnisbeeinträchtigungen nicht bereits schon im adulten Alter vorhanden waren und nicht spezifisch durch Alterungsprozesse bedingt sind.

6 Ziele der vorliegenden Arbeit

Beim räumlichen Lernverhalten handelt es sich um ein komplexes Konstrukt, dessen Verhaltensexpression keine einheitliche Entität darstellt und durch eine Vielzahl unterschiedlicher Determinanten bedingt sein kann. Die Analyse der zugrunde liegenden Prozesse der Informationsverarbeitung steckt dabei noch in den Anfängen. Fest steht allerdings mittlerweile, dass die Interpretation einer veränderten Expression des Lernverhaltens während der Akquisition im Wasserlabyrinth, angezeigt durch eine Veränderung in den klassischerweise verwendeten Parametern, wie der durchschnittlichen Suchzeit oder benötigten Distanz zur Zielplattform, durch eine Vielzahl verschiedener Determinanten und damit unterschiedliche Lernprozesse bedingt sein kann. Des weiteren werden von den Tieren im Verlauf der Akquisition im Wasserlabyrinth verschiedene Navigationsstrategien sowohl simultan als auch sukzessiv angewendet, die die gezeigte Leistung konfundieren, aber ein Lernen nicht verhindern. Zur Identifikation der von den Tieren verwendeten Lösungsmöglichkeiten wurden eine ganze Reihe weiterer Verhaltensparameter konzipiert, die allerdings nur zum Teil von verschiedenen Arbeitsgruppen übernommen wurden und bisher auch nur marginal in der Forschung, insbesondere der pharmakologischen, unter Verwendung des Wasserlabyrinthes Anwendung finden.

Entgegen der ursprünglichen Annahme, dass das räumliche Lernverhalten in der Standardprozedur des Wasserlabyrinthes auf Basis einer allozentrischen räumlichen Landkarte erfolgt, wobei der Hippocampus eine zentrale Rolle dabei spielt, gehen neuere Theorien sowohl von multiplen Navigations- als auch Gedächtnissystemen mit distinkten zugrunde liegenden neuronalen Strukturen aus, die bei der Expression der räumlichen

Theoretischer Teil / Ziele der vorliegenden Arbeit

Lernleistung eine Rolle spielen. Neben der Beteiligung diverser neuroanatomischer und – chemischer zentraler Substrate (siehe Abschnitte 3 und 4), konnte mittlerweile auch nachgewiesen werden, dass die Bildung der räumlichen Landkarte keinem ‚Alles-oder-Nichts‘ Prinzip unterliegt, sondern dass assoziative Lernprozesse durchaus an der Bildung dieser Karte beteiligt sind (siehe Abschnitt 2.2.5), obwohl O’Keefe und Nadel dies negierten.

Auch wird das Verhalten durch individuelle Präferenzen geprägt, denen möglicherweise individuell ausgeprägte Prädispositionen, mit entsprechender neurobiologischer Grundlage, zugrunde liegen könnten, die das Verhalten nicht nur im adulten sondern auch im höheren Lebensalter beeinflussen.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit bewegen sich dabei auf verschiedenen Ebenen:

Ebene 1:

Auf Basis einer Mikroanalyse des gezeigten Schwimmverhaltens im Morrischen Wasserlabyrinth unter Verwendung einer Vielzahl von Variablen soll versucht werden, die dem gezeigten Lernverhalten zugrunde liegenden assoziativen Lernprozesse in der Standardprozedur auf zu schlüsseln. Ziel dabei ist es diejenigen Verhaltenskomponenten zu identifizieren, die zu einer besseren bzw. schlechteren Lernleistung beitragen. In einem weiteren Schritt sollen die in der Akquisition evaluierten Lernprozesse in Beziehung zur Extinktion des verstärkten Verhaltens gesetzt werden. Als eine der ersten Arbeiten, sollen die Tiere, nach Erlernen einer spezifischen Plattformposition einem ausgedehnten Extinktionstraining unterzogen werden, wobei eine detaillierte Verhaltensanalyse des Extinktionsverhaltens in Beziehung zu Lernprozessen der Akquisition gesetzt werden.

Ebene 1a:

Auf Basis eines Vergleiches des individuell gezeigten Lernverhaltens im Wasserlabyrinth zur Verhaltensexpression in anderen Verhaltensparadigmen soll versucht werden, die zugrunde liegende Verhaltensfunktion der im Wasserlabyrinth identifizierten bedeutenden Verhaltenskomponenten zu eruieren. Zu diesem Zweck werden die Tiere einer ganzen Reihe weiterer Verhaltenstestungen unterzogen (die in der vorliegenden Arbeit nur ausschnittsweise behandelt werden können). Eine umfangreiche Korrelationsanalyse zwischen den erhobenen Verhaltensvariablen soll Verhaltenskorrelate in anderen Paradigmen aufdecken, um somit Aufschluß darüber zu geben, ob zum Einen die gezeigte Leistung durch andere psychologische Konstrukte, wie z.B. Emotionalität, erklärt werden kann, und zum anderen, welche Funktionen die im Wasserlabyrinth gezeigten Verhaltensweisen ausüben.

Ebene 2:

Über die Bestimmung einer Reihe von post-mortem erhobenen neurophysiologischen Parametern, sowohl peripher als auch in distinkten Gehirnregionen, die mit der Lernleistung im Wasserlabyrinth in einem engen Zusammenhang stehen, soll versucht werden, die im Verhalten gefundenen Beziehungen einem neurophysiologischen Korrelat zu ordnen. Zu diesem Zweck wurden Konzentrationen diverser Transmitter (in der vorliegenden Arbeit werden nur die Befunde zu den acetylcholinergen und serotoninen Parametern beschrieben und diskutiert), sowie ihrer Metaboliten als auch eine ganze Reihe von Parametern zur Beschreibung der Funktionalität der HPA-Achse erhoben. Um mögliche Interaktionen zwischen diesen Parametern aufdecken und evaluieren zu können, wurden zusätzlich relative Anteile zwischen diversen Parametern (entweder zwischen Gehirnstrukturen oder zwischen unterschiedlichen Transmitterkonzentrationen, siehe McIntyre et al., 2003a) berechnet, die in die Analyse mit einbezogen wurden.

Ebene 3:

Auf der dritten Ebene sollen dann über einen Vergleich zweier unterschiedlicher Altersklassen, zum Einen ganz spezifische altersbedingte Verhaltensänderungen in den erhobenen Parametern und ihre neurobiologischen Korrelate eruiert werden, wobei ein direkter Vergleich individueller Verhaltensunterschiede zwischen diesen beiden Altersklassen Aufschluß über mögliche verhaltensaffektierende Prädispositionen und ihrer neurophysiologischen Grundlagen erbringen soll, und ob diese auch im hohen Lebensalter fortbestehen. Dieser Ansatz ist gänzlich neu und bisher noch in keiner anderen Studie angewendet worden, könnte aber dazu beitragen, bereits bestehende Befunde zu neurobiologischen Korrelaten individueller Verhaltensunterschiede im Alter in ein neues Licht zu setzen, da diese möglicherweise bereits im adulten Alter hätten vorhanden sein können.

II. Empirischer Teil

7 Allgemeine Methoden

7.1 Versuchstiere und Haltung

Das Experiment wurde mit insgesamt 54 männlichen Wistar-Ratten, die von der Tierversuchsanlage der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bezogen wurden und deren Alter bei Anlieferung entweder 3 Monate ($n=20$, $306.25\text{g} \pm 2.2004\text{ SF}$) oder 24 Monate ($n=34$, $581.34\text{ g} \pm 9.2215\text{ SF}$) betrug, durchgeführt. Für die Dauer der Versuche wurden die Ratten im Tiervorbereitungsraum des Instituts für Physiologische Psychologie betreut, und in Käfigen aus Makrolon zu je 2-5 Tieren pro Käfig bei einer Temperatur von 20-22 °C sowie einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50-60% gehalten. Bei einem künstlichen, jeweils 12h andauernden, biphasischen Tag-Nacht-Zyklus (Licht an: 19.00 Uhr bis 7.00 Uhr) waren Futter (Nohrlin 10H10) und Wasser ad libitum verfügbar. Die Verhaltenstests wurden zwischen 9.00 Uhr und 17.00 Uhr, d.h. in der aktiven Phase der Tiere, durchgeführt.

Vor Beginn der Verhaltenstests wurden die Tiere an drei aufeinanderfolgenden Tagen an die Hand des Versuchsleiters gewöhnt. Zu diesem Zweck wurden die Tiere aus dem Heimatkäfig heraus- und mehrere Male in die Hand des Versuchsleiters genommen und in Positionen gebracht, in der sie später in die einzelnen Verhaltensapparaturen gesetzt wurden. Diese Gewöhnungsphase erfolgte dabei täglich, für jedes Tier einzeln, jeweils für 5 min.

Vor Beginn dieser Gewöhnungsphase wurden die Tiere mit einem individuellen Farbcode an der Schwanzwurzel markiert.

7.2 Ablauf der experimentellen Testungen

7.2.1 Reihenfolge der experimentellen Testungen

Die experimentellen Testungen dauerten 3 Monate an, bei denen die Tiere zunächst einer Reihe von Verhaltenstests unterzogen wurden, gefolgt von der Entnahme mehrerer Blutproben aus der Schwanzvene, zur Untersuchung der Aktivität der HPA-Achse unter Ruhe- und Stressbedingungen. Als letztes wurden die Tiere dann unter Betäubung nach

Inhalation von CO₂ dekapitiert und die Gehirne für die weitere Analyse von neurochemischen Parametern entnommen, die in Kooperation mit Frau Dr. De Souza Silva vom hiesigen Institut und Dr. M. Oitzl vom Zentrum für Drogenforschung der Universität Leiden (Niederlande) erhoben wurden. Aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Testungen und den damit erhobenen Variablen können nur Teilbereiche in dieser Arbeit behandelt und diskutiert werden.

Es ist bekannt, dass die wiederholte Testung eines Tieres in verschiedenen Paradigmen, das Verhalten in den einzelnen darauffolgenden Verhaltenstests beeinflussen und sich somit von dem Verhalten naiver Tiere unterscheiden kann (Andreatini und Bacellar, 1999; Da Cunha et al., 1992; McIlwain et al., 2001; Rodgers und Shepherd, 1993), so dass Interaktionen zwischen den Verhaltenstests aufgrund proaktiver Effekte nach vielfältiger experimenteller Stimulation nicht auszuschließen sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war es allerdings verschiedene neurochemische Parameter mit unterschiedlichen Verhaltenskonstrukten, wie Lernen und Emotionalität zu eruieren und Korrelationen zwischen diesen Parametern bei adulten und alten Tieren fest zu stellen, was die Anwendung multipler Testungen notwendig macht, da nur so die Erhebung verschiedenster Variablen in ein und demselben Tier gewährleistet ist. Die Reihenfolge der Verhaltenstests wurde so festgelegt, dass diejenigen Tests, die für die vorliegende Arbeit von wesentlicher Bedeutung sind (das Wasserbecken), möglichst zu Beginn der experimentellen Arbeiten durchgeführt wurden. Die Testung im Offenfeld vor dem Wasserlabyrinth liegt darin begründet, dass die Testung im Offenfeld, im Vergleich zum Wasserlabyrinth, geringere aversive Eigenschaften, dafür aber eine größere Sensitivität gegenüber Vorerfahrungen aufweist. Aufgrund der Problematik multipler Testungen im selben Tier und möglichen Interaktionen zwischen den Verhaltenstestungen werden die Resultate der vorliegenden Arbeit daher mit entsprechendem Vorbehalt diskutiert, so dass sie eher als Grundlage für spezifisch zu überprüfende weiter führende Hypothesen dienen und keinen empirischen experimentellen Beweis darstellen.

Empirischer Teil / Allgemeine Methoden

Tabelle 1: Reihenfolge der experimentellen Testungen. Verhaltenstests, die Inhalte dieser Arbeit sind, erscheinen in Fettdruck

Tag	experimentelle Aufgabe
1 bis 4	Offenfeld
1 & 2	Offenfeld - Habituation
3	Objekt- Exploration & - Wiedererkennung
4	räumliches Objektgedächtnis
5 bis 7	keine Testung
8 bis 26	das Wasserbecken (Morris Watermaze)
8	Adaptation: keine Plattform
9 bis 15	Akquisition: unsichtbare Plattform
16 & 17	Extinktion: keine Plattform
18 bis 23	keine Testung
24	Langzeit Extinktion: keine Plattform
25 & 26	Cued-Version: sichtbare Plattform
27 bis 29	keine Testung
30	Elevated Plus-Maze
31 bis 36	keine Testung
37	Tests zur motorischen Koordination (,Bridge-'; ,Step-Up')
38	Rotarod
39 bis 41	keine Testung
42	Hell-Dunkel- Konflikt (,Light-Dark Preference')
43 bis 46	inhibitorische Vermeidung (,Step-Through Avoidance')
47 bis 49	keine Testung
50	,Tail-Flick' Test
51 bis 62	keine Testung
63 & 64	Blutentnahme unter basalen- und Stressbedingungen
65 bis 83	keine Testung
84 bis 92	Dekapitation und post-mortem Neurochemie

7.3 Verhaltensmessungen

7.3.1 Allgemeine Prozeduren

An jedem Tag der Verhaltenstests wurden die Versuchstiere eine halbe Stunde vor Beginn des Experiments aus dem Tiervorbereitungsraum in einen Raum gebracht, der sich in

unmittelbarer Nähe zum Testraum befand. Zum Zeitpunkt der Testung wurde die Ratte von dem Versuchsleiter einzeln aus dem Heimatkäfig herausgenommen und in einen anderen Käfig gesetzt, in dem sich die Ratte dann alleine aufhielt. Anschließend wurde dieser Käfig vom Versuchsleiter (VL) zum Testraum gebracht, wo die Ratte wieder aus dem Käfig herausgenommen und in die jeweilige Testapparatur gesetzt wurde. Um olfaktorische Reize zu maskieren, wurden alle Testapparaturen nach jedem Tier mit stark verdünnter Essigsäure (0.1%) gesäubert und sorgfältig trocken gewischt, ausgenommen das Wasserbecken, bei dem das Wasser am Ende eines jeden Testtages abgelassen und das Becken gereinigt wurde. Das Verhalten der Tiere wurde mittels einer Videokamera, die an einen VHS-Rekorder angeschlossen war, auf Videoband aufgenommen.

7.4 Datenauswertung und Statistik

7.4.1 Mortalität

Im Verlauf der experimentellen Testungen starben aus unbekannten Gründen insgesamt 7 alte Tiere, wobei die Todesursache nicht durch die experimentellen Testungen, sondern eher durch das hohe Alter der Tiere bedingt erschien. Die Daten der verstorbenen Tiere wurden komplett aus dem Datensatz entfernt und gingen weder in die Bestimmung der Versuchsgruppen noch in die Auswertung oder die Statistik mit ein. Nach Entfernung dieser Daten reduzierte sich die Gruppe der alten Tiere auf 27 Tiere.

7.4.2 Bestimmung der Versuchsgruppen

Auf Basis ihrer Leistung während der Akquisitionsphase im Wasserlabyrinth wurde die Gruppe der alten Tiere in drei verschiedene Sub-Gruppen unterteilt. Zu diesem Zweck wurden die Tiere entsprechend ihrem Niveau der Leistungskurve in eine Rangfolge gebracht und mit dem durchschnittlichen Niveau der Leistungskurve (a_0) für alle adulten Tiere verglichen. Diejenigen alten Tiere deren a_0 mehr als 4 Standardabweichungen von dem Mittelwert der a_0 der adulten Tiere abwich, wurden der Sub-Gruppe ‚alt-beeinträchtigten Tiere (alt I, alt inferior)‘ ($n=7$) zugeordnet. Alte Tiere deren a_0 sich im Bereich von 2 bis 4 Standardabweichungen vom Mittelwert der a_0 der adulten Tiere befand, wurden der Sub-Gruppe ‚alte Tiere mit Beeinträchtigungen mittleren Grades (alt M, alt moderat)‘ ($n=13$) zugeteilt. Die verbleibenden alten Tiere, deren a_0 weniger als 2 Standardabweichungen vom MW der adulten Tiere entfernt war, wurden als ‚alt-unbeeinträchtigte Tiere (alt S, alt superior)‘ ($n=7$) klassifiziert, so dass die Gruppen alt I und alt S jeweils 27% der Verteilungsenden für die Gruppe der alten Tiere umfasste und somit dem in der Literatur

beschriebenen Prozentsatz für die Einteilung in die Sub-Gruppen in etwa entsprach (Law et al., 2000; Pelleymounter et al., 1996; Yau et al., 1995). Da auch die adulten Tiere erstmalig entsprechend ihrer Leistung im Wasserlabyrinth in drei verschiedene Sub-Gruppen unterteilt werden sollten und dafür in der Literatur noch keinerlei Referenz zu finden ist, wurde dieses 27%-Kriterium für die Zuordnung der adulten Tiere, nach Reihung entsprechend ihrer a0, herangezogen (adult I, n=6; adult M, n=8; adult S, n=6). Es ergibt sich ein ‚Quasi‘-zweifaktorieller Versuchsplan mit den Faktoren ‚Alter‘ der in zwei Stufen variiert wurde und dem Faktor ‚Leistung im Wasserlabyrinth‘ (Variation in 3 Stufen).

Tabelle 2: ‚Quasi-experimenteller‘ Versuchsplan

	Faktor: Alter	
	3	24
Faktor: Lernleistung		
inferior (I, beeinträchtigt)	6	7
moderate (M, Beeinträchtigung mittleren Grades)	8	13
superior (S, unbeeinträchtigt)	6	7

7.4.3 Statistische Auswertung

Da bei den meisten erhobenen Variablen die Voraussetzungen, wie Normalverteilung und Varianzhomogenität, nicht gewährleistet ist, erfolgte die statistische Auswertung der Daten rein non-parametrisch. Zwischen-Gruppenvergleiche wurden mit Hilfe des Mann-Whitney U-Testes berechnet. Die Zwischen-Gruppenvergleiche erfolgten dabei nach folgendem Schema:

- alle alten Tiere versus alle adulten Tiere
- Sub-Gruppenvergleiche zwischen den Altersklassen:
 - alt I vs. adult I, alt M vs. adult M, alt S vs. adult S
- Sub-Gruppenvergleiche innerhalb einer Altersklasse:
 - alt I vs. alt S, alt I vs. alt M, alt S vs. alt M
 - adult I vs. adult S, adult I vs. adult M, adult S vs. adult M

Die statistische Testung (2-seitig) von Messwiederholungen innerhalb einer Gruppe erfolgte entweder mit Hilfe des Wilcoxon- (im Falle von zwei Messwiederholungen) oder des Friedman-Tests. Die resultierenden P- Werte werden dabei als Maß des Effektes

interpretiert. Korrelationen wurden für jede Altersgruppe getrennt mittels des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten berechnet.

8 Teilprojekt 1: Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth

8.1 Methoden

8.1.1 Apparatur

Das Wasserlabyrinth ist ein kreisrundes schwarzes Bassin mit einem Durchmesser von 180 cm und einer Tiefe von 40 cm, das auf eine Höhe von 30 cm mit Wasser gefüllt war, wobei die Wassertemperatur 19-20° C betrug. Das Wasserlabyrinth wurde in 4 virtuelle gleich große Quadranten eingeteilt, wobei die Kreuzungspunkte der Grenzlinien mit der Beckenwand die 4 Startpunkte der Tiere (N, S, W, O), wo sie in das Wasserlabyrinth eingesetzt werden sollten, anzeigten. Im Zentrum eines der vier Quadranten befand sich eine im Durchmesser von 18 cm große kreisförmige Plattform aus schwarzem PVC, die in ihrer Höhe verstellbar war, und sowohl als unsichtbare, als auch sichtbare Plattform diente. Die Beleuchtung erfolgte durch 4 Spot-Lampen, die sich in den Ecken um das Bassin herum befanden, und eine Beleuchtungsstärke von 6 Lux, gemessen an der Wasseroberfläche in der Mitte des Wasserlabyrinths, lieferten. Eine Videokamera, die in 230 cm Höhe über der Wasseroberfläche montiert und mit einem Videorekorder verbunden war, zeichnete die einzelnen Versuchsdurchgänge auf. Dieser Videorekorder war mit einem PC-System verbunden, das die Bewegungen des Tieres im Wasserlabyrinth, mittels des EthoVision-Tracking Systems (Noldus, Wageningen, Niederlande) in digitalisierter Form, für spätere post-hoc Analysen, speicherte. Der Versuchsraum war mit einer Reihe von visuellen Hinweisreizen (Labortische, schwarze Streifen an der Wand, Schrank, Tafel, Deckenbeschaffenheit) ausgestattet, die von den Tieren zur Navigation genutzt werden konnten.

8.1.2 Durchführung

Zum Zeitpunkt der Testung wurden die Tiere aus dem Transportkäfig heraus genommen und mit senkrechter Körperachse an einem der vier definierten Startpunkte ins Wasser gelassen, wobei das Gesicht zum Beckenrand zeigte. Die Testung im Wasserlabyrinth erfolgte in vier Phasen mit drei unterschiedlichen Bedingungen:

Adaptationsphase – Test ohne Plattform

Akquisitionsphase – Test mit unsichtbarer Plattform

Extinktionsphase – Test ohne Plattform

„Cued“-Phase – Test mit sichtbarer Plattform

8.1.2.1 Adaptationsphase

An Tag 8 der experimentellen Testungen wurden die Tiere einmal von einem der 4 Startpunkte (die Startpunkte wurden über die Tiere ausbalanciert, so dass jeder Startpunkt gleich häufig verwendet wurde) in das Wasserlabyrinth eingesetzt und verblieben dort für 90 Sekunden, ohne eine Fluchtmöglichkeit (keine Plattform). Um die Position der unsichtbaren Plattform eines jeden Tieres für die Akquisitionsphase bestimmen zu können, wurde am Ende der Adaptationsphase die Aufenthaltszeit des Tieres in jedem Quadranten des Wasserlabyrinthes bestimmt, um eventuelle Prätest-Quadrantenpräferenzen zu identifizieren. Derjenige Quadrant, in dem das Tier die geringste Aufenthaltszeit aufwies, wurde als Plattformquadrant (PFQ) für die Akquisitionsphase festgelegt, wobei auch hier darauf geachtet wurde, dass die Plattformpositionen über alle Tiere gleich häufig vertreten waren.

8.1.2.2 Akquisitionsphase

Am 9. Tag der experimentellen Testungen wurden die Tiere 4 mal in das Wasserbecken gesetzt, wobei randomisiert jede Startposition bei jedem Tier einmal verwendet wurde. An den Tagen 10 bis 15 erfolgte eine dreimalige Exposition in das Wasserbecken. An diesen Tagen wurden zur Zielpattform jeweils zwei distale und eine proximal liegende Startposition in randomisierter Reihenfolge festgelegt, und sämtliche Startpositionen waren für jedes Tier über alle Akquisitionstage hinweg gleich häufig vertreten. Die Plattformposition der unsichtbaren Plattform hingegen blieb für jedes Tier über alle Durchgänge konstant. Die Länge der einzelnen Durchgänge, innerhalb derer die Tiere die Möglichkeit hatten die unsichtbare Plattform zu finden, wurde auf 90 Sekunden festgesetzt. Bei Erreichen der Plattform vor Ablauf dieser Zeit, bei dem das erfolgreiche Erklimmen der Zielpattform mit allen vier Pfoten des Tieres als Kriterium diente, oder nach Verstreichen von 90 Sekunden, bei dem das Tier vom Versuchsleiter mit der Hand zur Plattform geführt und auf diese gesetzt wurde, konnten die Tiere für 30 Sekunden auf der Zielpattform verweilen. Anschließend wurde das Tier von der Plattform genommen und für 10 Minuten in einem Makrolonkäfig unter einer Rotlichtlampe (150 Watt) platziert, um ein schnelles Trocknen zu gewährleisten und ein Absinken der Körpertemperatur zu verhindern. Für die verbleibende Zeit des Inter-Trial Intervalls von insgesamt 60 Minuten, das eine Erholung aller Tiere nach jedem Durchgang gewährleisten sollte, wurde das Tier vom Versuchsleiter wieder in den Heimatkäfig zurückgesetzt.

Folgende Parameter wurden während der Akquisitionsphase für jedes Tier und jeden Durchgang erhoben:

- Zeit in Sekunden und zurückgelegte Strecke in cm bis zum Erreichen der Zielplattform,
- durchschnittliche Schwimmggeschwindigkeit (cm/Sek),
- prozentualer Anteil der Aufenthaltszeit im Plattformquadranten (PFQ) zur Verweildauer im Maze,
- prozentualer Anteil des thigmotaktischen Verhaltens an der Verweildauer im Becken (Thigmotaxis = Schwimmen des Tieres nahe der Beckenwand bis zu einem Abstand von 18 cm).

Weitere erhobene Parameter, die aber in der vorliegenden Arbeit aus bereits erwähnten Platzgründen keine Berücksichtigung finden konnten waren folgende:

- zurückgelegte Strecke in cm in den 4 Quadranten,
- durchschnittliche Schwimmggeschwindigkeit (cm/Sek) in den 4 Quadranten,
- durchschnittliche Distanz zur Plattform (äquivalent zum Proximity-Index nach Gallagher et al., 1993),
- geschwommene Strecke (cm) in der Peripherie des Beckens.

8.1.2.3 Extinktionsphase

Einen Tag nach Beendigung der Akquisitionsphase wurde die Plattform aus dem Wasserbecken genommen und das Verhalten der Tiere über mehrere Durchgänge hinweg beobachtet. An Tag 16 der Testungen wurde jedes Tier drei mal bei einem Inter-Trial-Intervall von 60 Minuten für jeweils 90 Sekunden entsprechend dem in der Akquisitionsphase angegebenen Protokoll in das Wasserlabyrinth gesetzt. Im Unterschied zur Akquisitionsphase hatten hier die Tiere keinerlei Möglichkeit auf eine Plattform zu flüchten, so dass jedes Tier für 90 Sekunden im Becken verblieb. An Tag 17 erfolgte eine zweimalige Exposition ins Becken. Nach einer 6 tägigen Pause, in denen die Tiere ruhen konnten und keinerlei Testungen unterzogen wurden, erfolgte erneut eine dreimalige Exposition in das Wasserbecken ohne Plattform an Tag 24.

Während der Extinktionsphase wurden folgende Parameter für jedes Tier und jeden Durchgang erhoben:

- Aufenthaltszeit in Sekunden im ehemaligen Plattformquadranten,
- Anzahl der ‚Eintritte‘ in den ehemaligen Plattformquadranten
- durchschnittliche Schwimmggeschwindigkeit (cm/Sek),
- Dauer in Sekunden des thigmotaktischen Verhaltens,
- Dauer von immobilem Verhalten (das Tier zeigt keinerlei körperliche Bewegungen).

Parameter, die in der vorliegenden Arbeit keine Berücksichtigung finden konnten:

- durchschnittliche Distanz zur ehemaligen Plattformposition,
- Anzahl der Überquerungen der ehemaligen Plattformposition,
- Aufenthaltszeit in Sekunden, Eintritte in, und geschwommene Strecke in den verbleibenden Plattformquadranten,
- durchschnittliche Schwimmgeschwindigkeit (cm/Sek) in den verbleibenden Quadranten,
- geschwommene Strecke in der Peripherie des Beckens,
- Anzahl und Dauer in Sekunden der Versuche an der Beckenwand hoch zu klettern,
- benötigte Zeit bis zur ersten und letzten Überquerung der ehemaligen Plattformposition.

Um mögliche Veränderungen im Suchverhalten innerhalb eines Durchganges aufdecken zu können, wurden die einzelnen Extinktionsdurchgänge in drei Intervalle à 30 Sekunden unterteilt und die entsprechenden Parameter für jedes Intervall bestimmt, wobei hier nur die Ergebnisse für das gesamte Intervall als auch für das Initialintervall (ersten 30 Sek pro Durchgang) besprochen und diskutiert werden.

8.1.2.4 ,Cued'-Phase – Test mit sichtbarer Plattform

Während des Testes mit sichtbarer Plattform wurde an den Tagen 25 und 26 ein kontrastreicher visueller Hinweisreiz (ein schwarz-weiß quergestreifter Stab von 26 cm Höhe und 2 cm Durchmesser) auf der Plattform befestigt. Die Plattformposition befand sich bei jedem Tier im diagonal gegenüberliegenden Quadranten zur Plattformposition der Akquisitionsphase. Das Vorgehen entsprach dem in der Akquisitionsphase beschriebenen, wobei jedes Tier an beiden Tagen drei mal in das Wasserbecken gesetzt wurde. Die Erhebung der Verhaltensdaten erfolgte äquivalent zur Akquisitionsphase. Da die adulten Tiere innerhalb des ersten Tages bereits ein asymptotisches Niveau erreichten, werden in der vorliegenden Arbeit nur die Daten von Tag 1 während des Testes mit sichtbarer Plattform beschrieben und diskutiert.

8.1.3 Analyse der Verhaltensdaten aus dem Wasserlabyrinth

Da es sich bei den Daten der Akquisitions-, Extinktions- und Cued-Phase um zeitliche Verlaufskurven mit wiederholt erhobenen Messwerten handelt, wurde zur Datenreduktion der Mittelwert der jeweiligen Parameter an den einzelnen Tagen berechnet. Mittels der von Krauth (Krauth, 1980) beschriebenen Methode wurde dann das Niveau der Leistungskurven (a_0) sowie die lineare Trendkomponente (a_1) berechnet. Hierfür wurde der Mittelwert aus den 'Tagesmittelwerten' der jeweiligen Parameter bestimmt, der das Niveau der

Leistungskurve beschreibt. Die lineare Trendkomponente beschreibt die Steigung der Leistungskurve und entspricht der Steigung der Regressionsgeraden, die sich aus den ‚Tagesmittelwerten‘ ergibt. Für die in der Extinktionsphase erhobenen Variablen wurde allerdings die lineare Trendkomponente über die 8 Extinktionsdurchgänge hinweg berechnet.

8.2 Ergebnisse

8.2.1 Adaptationsphase

Während der 90 sekundigen Adaptationsphase präferierten sowohl alte als auch adulte Tiere den späteren Plattformquadranten vergleichbar stark ($p=0.706$). Allerdings schwammen die adulten Tiere, im Vergleich zu den alten, vermehrt im peripheren Bereich des Wasserlabyrinths ($p=0.007$), wobei sie insgesamt eine geringere Strecke während der 90 s zurücklegten ($p=0.027$). Auch schwammen die alten Tiere schneller, als die adulten ($p=0.05$).

Die Vergleiche der einzelnen Sub-Gruppen innerhalb einer Altersklasse ergaben keine bedeutsamen Unterschiede. Sowohl bei den alten als auch den adulten Tieren zeigten die inferioren, moderaten und superioren Tiere ein vergleichbares Niveau in den erhobenen Parametern ($p_s > 0.05$). Allerdings hielten sich die adult moderaten Tiere vermehrt im peripheren Bereich des Wasserlabyrinthes auf, im Vergleich zu den alt moderaten Tieren ($p=0.014$, 2-seitig). Alle anderen Vergleiche der Sub-Gruppen zwischen den Altersklassen (adult I vs. alt I; adult S vs. alt S, adult M vs. alt M) erbrachten keinen bedeutsamen Unterschied ($p_s > 0.05$, Abbildung 5).

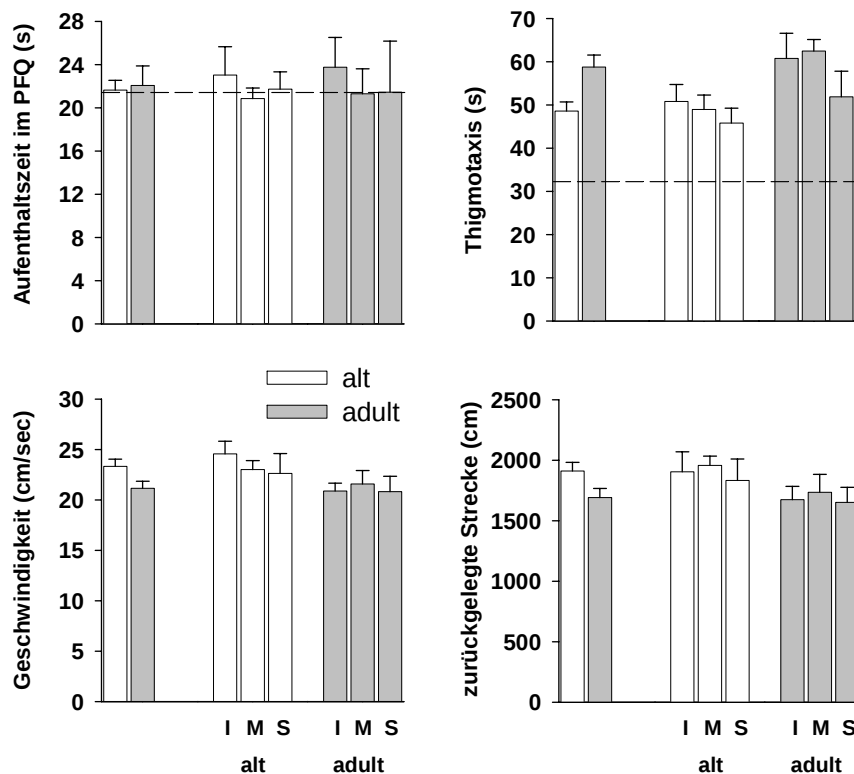


Abbildung 5: Aufenthaltszeit im PFQ (oben links), Thigmotaxis (oben rechts), Geschwindigkeit (unten links) und zurückgelegte Strecke (unten rechts) während der Adaptationsphase. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler für die beiden Altersgruppen als auch für die einzelnen Sub-Gruppen.

8.2.2 Akquisition

8.2.2.1 Veränderung der Performanz während der Akquisition

Beide Altersgruppen zeigten eine bedeutsame Reduktion der Suchzeiten und der bis zur Plattform benötigten Strecke von Tag 1 auf Tag 7 der Akquisition (adult: $p < 0.001$; alt: $p < 0.001$), ein Effekt, der sich auch bei den meisten Sub-Gruppen wider spiegelte (adult I, adult M, alt M, alt S: $p_s < 0.05$) (Abbildung 6). Obwohl die adult superioren Tiere eher nur einen Trend zu einer Abnahme der Suchlatenzen zeigten ($p = 0.056$, wahrscheinlich bedingt durch das schnelle Erreichen des asymptotischen Levels siehe Abbildung 6A rechts), so zeigten sie dennoch eine bedeutsame Abnahme der geschwommenen Strecke über die Akquisitionstage hinweg ($p = 0.012$). Im Gegensatz dazu konnte für die alten inferioren Tiere weder für die Suchzeit noch für die geschwommene Strecke eine bedeutsame Veränderung während der Akquisition aufgezeigt werden (Suchzeit: $p = 0.376$; Strecke: $p = 0.052$). Ein gänzlich anderes Bild zeigt sich bei Betrachtung der Aufenthaltszeit im Plattformquadranten. Während bei den adulten Tieren die Präferenz für den PFQ über die Akquisition hinweg zunahm ($p < 0.001$), so

war dies bei den alten Tieren nicht der Fall ($p=0.694$), was sich auch bei den einzelnen Sub-Gruppen der alten Tiere wieder spiegelte (alt I: $p=0.953$, alt M: $p=0.732$, alt S: $p=0.295$). Allerdings zeigten auch nicht alle adulten Sub-Gruppen eine bedeutsame Veränderung in der Aufenthaltszeit im PFQ. Im Gegensatz zur Zunahme der PFQ Präferenz bei den adult superioren ($p=0.023$) und adult moderaten Tieren ($p=0.008$), konnte ein solcher Effekt für die adult inferioren Tiere nicht nachgewiesen werden ($p=0.823$). Ähnliches fand sich auch bei der Thigmotaxis. Obwohl es bei der Gruppe der adulten Tiere insgesamt zu einer Reduktion der Thigmotaxis während der Akquisition kam ($p=0.001$), so zeigten nur die adult moderaten ($p=0.009$) und superioren ($p=0.004$) Tiere diese bedeutsame Veränderung, nicht aber die adult inferioren ($p=0.782$). Bei den alten Tieren hingegen konnte eine Verringerung der Schwimmdauer in der Peripherie nicht nur für die gesamte Altersklasse ($p<0.001$), sondern auch für sämtliche alten Sub-Gruppen aufgezeigt werden ($ps\leq 0.002$, Abbildung 6).

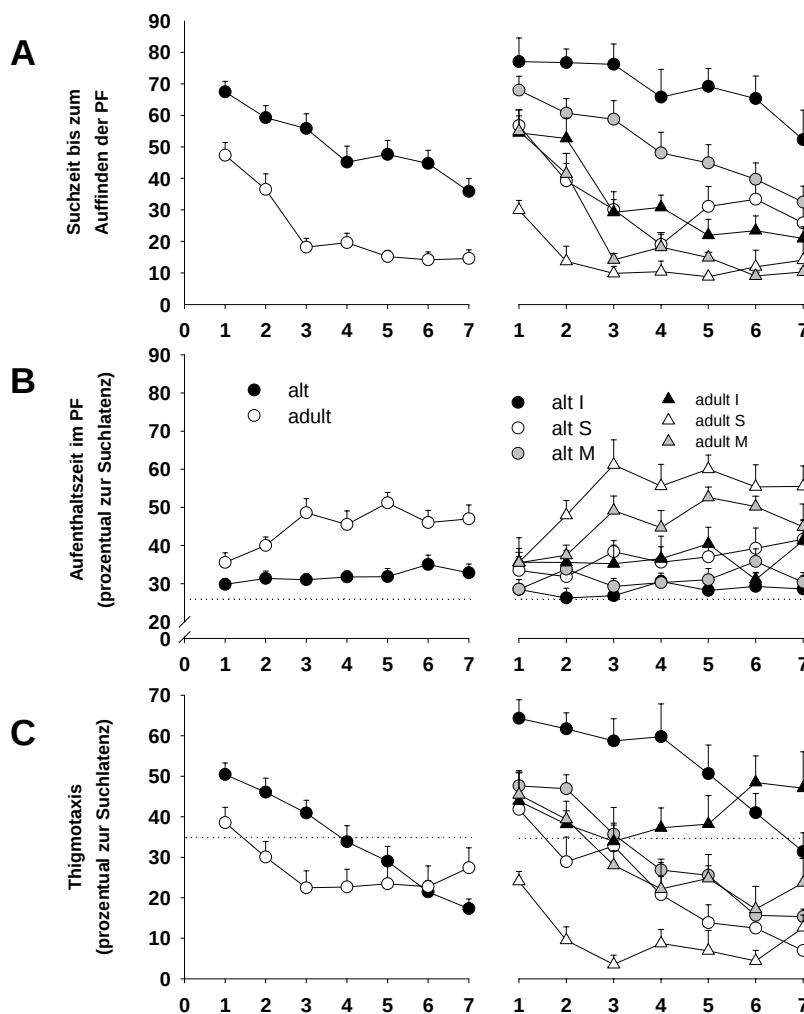


Abbildung 6: Suchzeit bis zum Auffinden der Plattform (A), Aufenthaltszeit im Plattformquadranten (dargestellt als prozentualer Anteil zur Suchzeit) (b) und Dauer der Thigmotaxis (dargestellt als prozentualer Anteil zur Suchzeit) (C) an 7 Tagen während der Akquisition.

Neben den oben beschriebenen Veränderungen innerhalb der Akquisitionsphase, wiesen sowohl alte ($p=0.038$) als auch adulte ($p=0.029$) Tiere eine Reduktion in der Schwimmgeschwindigkeit von Tag 1 auf Tag 7 auf. Diese Veränderung erwies sich allerdings nur für die Sub-Gruppe der adult superioren Tiere als bedeutsam ($p=0.033$, alle anderen Sub-Gruppen: $p \geq 0.086$, Abbildung 7).

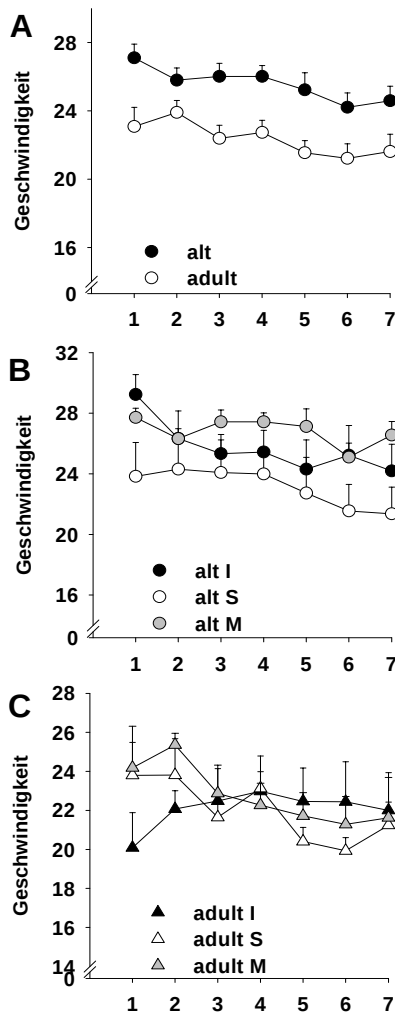


Abbildung 7: Mittlere Geschwindigkeit (+SF) der beiden Altersgruppen (A), der Sub-Gruppen der alten Tiere (B) und der Sub-Gruppen der adulten Tiere (C) an 7 Tagen während der Akquisitionsphase.

Altersunterschiede im Grad der Veränderung der Leistungskurven konnten nur für die Verweildauer im PFQ, bei dem die adulten Tiere eine bedeutsam stärkere Steigung zeigten ($p=0.037$), und bei der Schwimmdauer in der Peripherie, mit einem wesentlich flacheren Verlauf der Kurve bei den adulten (auch hier wahrscheinlich auf Grund des schnellen Erreichens des asymptotischen Levels), im Vergleich zu den alten Tieren ($p<0.001$) nachgewiesen werden, wobei der Kurvenverlauf bei der Suchlatenz, Suchstrecke und der Geschwindigkeit vergleichbar schien ($p \geq 0.366$), auch beim Vergleich der Sub-Gruppen zwischen den Altersklassen (Tendenz allerdings beim Vergleich alt I vs. adult I: alt Geschwindigkeit: $p=0.086$). Alt inferiore und alt superiore Tiere hingegen wiesen eine deutlich schnellere Abnahme in der Thigmotaxis auf als die entsprechenden adulten Sub-Gruppen (alt I vs. adult I: $p=0.032$, alt S vs. adult S: $p=0.007$). Allein für die moderaten Tiere der Gruppe der adulten Tiere konnte eine bedeutend schnellere Zunahme in der Aufenthaltszeit im PFQ über die Akquisitionstage hinweg im Vergleich zu den moderaten alten Tieren nachgewiesen werden ($p=0.043$, Abbildung 8).

Bedeutsame Sub-Gruppen Unterschiede innerhalb einer Altersklasse traten nur bei den adulten Tieren auf (Sub-Gruppen alte Tiere: $p \geq 0.122$). Auffallend bei den Sub-Gruppen der adulten und alten Tiere ist die graduelle Abstufung von inferior, mit der geringsten Steigung der Verlaufskurve zu superior, mit der höchsten Steigung für die Aufenthaltszeit im PFQ, allerdings ohne nennenswerten Unterschied zwischen den Sub-Gruppen ($p \geq 0.109$, wahrscheinlich durch die

Empirischer Teil / Teilprojekt 1: Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth

hohe Streuung bedingt). Aufgrund des rasch auftretenden asymptotischen Levels bei den adult superioren Tieren, wiesen diese auch die geringste Steigung ihrer Leistungskurve bei der Suchlatenz und –strecke auf und unterschieden sich damit bedeutsam von den adult moderaten (Suchlatenz: $p=0.007$; Suchstrecke: $p=0.003$) und inferioren Tieren (Suchlatenz: $p=0.026$, Suchstrecke: $p=0.025$), die einen deutlich negativeren Abfall aufwiesen, wobei sich diese beiden Gruppen (adult I und adult M) nicht bedeutsam voneinander unterschieden (Suchlatenz: $p=0.245$; Suchstrecke: $p=0.245$). Bei der Thigmotaxis, wiesen die adult inferioren Tiere einen positiven Verlauf der Leistungskurve auf, d.h. über die Akquisitionstage hinweg nahm ihre Schwimmdauer in der Peripherie des Wasserbeckens zu. Die adult moderaten Tiere wiesen die stärkste Abnahme auf und waren damit in der Tendenz verschieden von dem negativen Verlauf bei den superioren ($p=0.053$) und dem positiven Verlauf der inferioren adulten Tiere ($p=0.093$, adult I vs. adult S: $p=0.522$). Obwohl sich ein ähnliches Bild auch für die Steigung der Verlaufskurven der Geschwindigkeit zeigte, blieben die statistischen Sub-Gruppen Vergleiche innerhalb der Gruppe der adulten Tiere ohne bedeutsamen Unterschied ($p \geq 0.109$) (Abbildung 8).

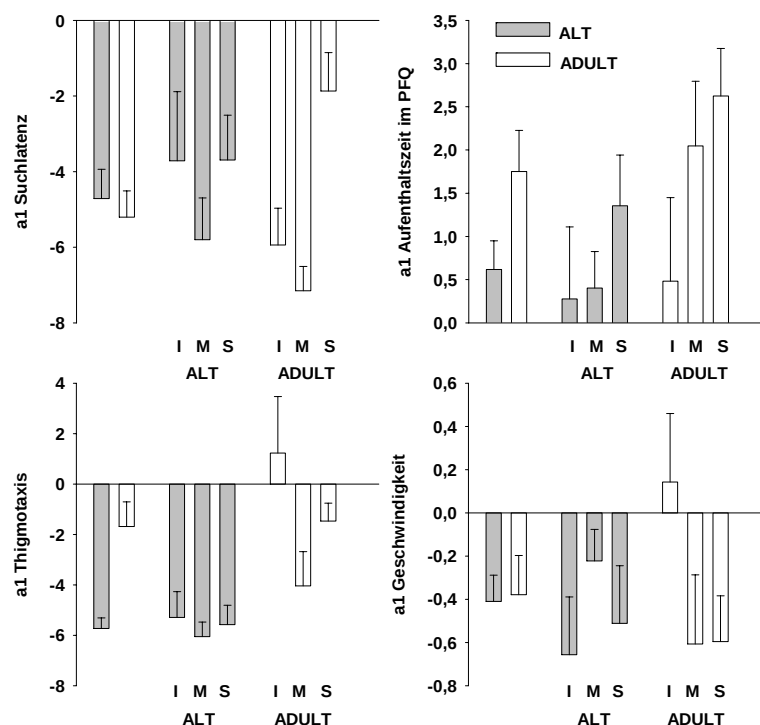


Abbildung 8: Mittelwert und SF der Steigung der Verlaufskurven der in der Akquisition erhobenen Parameter (Suchlatenz, Aufenthaltzeit im PFQ, Thigmotaxis und Schwimmgeschwindigkeit) für die beiden Altersgruppen, alt und adult, sowie ihre Sub-Gruppen (inferior: I, moderat: M, superior: S).

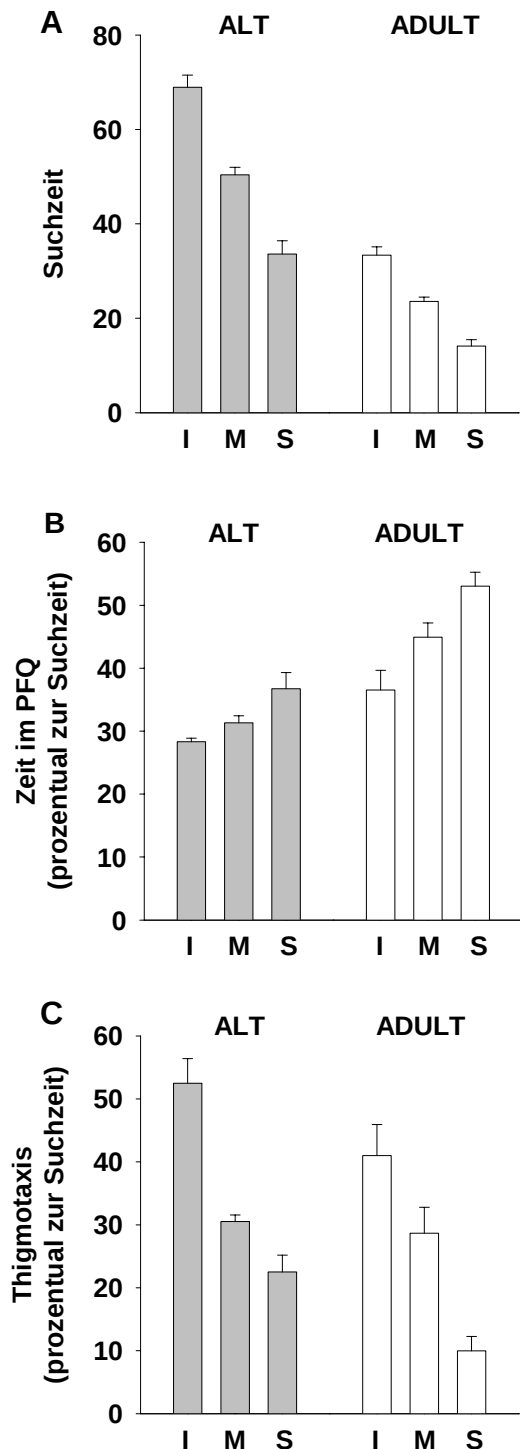


Abbildung 9: Mittleres (+SF) Leistungsniveau der alten und adulten Sub-Gruppen (I, M, S) gemittelt über alle Akquisitionstage (a0) für die Suchzeit, bis zum Auffinden der Plattform (A), der verbrachten Aufenthaltszeit im PFQ (ausgedrückt als prozentualer Anteil zur Suchzeit), (B) und der Dauer der Thigmotaxis (ausgedrückt als prozentualer Anteil zur Suchzeit) (C).

8.2.2.2 Unterschiede im Performanzniveau

Die beiden Altersklassen unterschieden sich im mittleren Leistungsniveau in fast allen erhobenen Parametern. Die adulten Tiere wiesen über alle 7 Akquisitionstage im Mittel eine geringere Suchlatenz ($p < 0.001$), geringere Schwimmstrecke ($p < 0.001$), höhere Präferenz für den PFQ ($p < 0.001$) und überraschenderweise eine geringere Schwimmgeschwindigkeit ($p = 0.001$) im Vergleich zu den alten Tieren auf. Einzig für die Thigmotaxis konnte kein bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen festgestellt werden ($p = 0.111$). Innerhalb einer Altersgruppe kam es sowohl bei den alten als auch bei den adulten Tieren zu ähnlichen Unterschieden zwischen den Sub-Gruppen (siehe Abbildung 9). Sowohl die alten als auch die adulten superioren Tieren brauchten, im Vergleich zur jeweiligen inferioren Sub-Gruppe, im Mittel weniger Zeit und eine geringere Strecke, um die Plattform zu finden (alt S vs. alt I: $p = 0.002$, adult S vs. adult I: $p = 0.004$), verbrachten mehr Zeit im PFQ (alt S vs. alt I: $p = 0.006$, adult S vs. adult I: $p = 0.010$), und schwammen seltener in der Peripherie (alt S vs. alt I: $p = 0.002$, adult S vs. adult I: $p = 0.006$), bei vergleichbarer Schwimmgeschwindigkeit (alt S vs. alt I: $p = 0.225$, adult S vs. adult I: $p = 1.00$). Auch alle anderen Vergleiche der Sub-Gruppen innerhalb einer Altersklasse sowie der Sub-Gruppen zwischen den Altersgruppen erbrachten eine Reihe von bedeutsamen Unterschieden (siehe

Tabelle 3).

Tabelle 3: Statistische Mann-Whitney U-Vergleiche des mittleren Leistungsniveaus (a0) für die erhobenen Parameter während der Akquisition (Suchzeit, Suchstrecke, Zeit im PFQ, Thigmotaxis, Geschwindigkeit)

	innerhalb einer Altersgruppe		zwischen den Altersgruppen
	ALT	ADULT	
Suchzeit	alt I > alt S $p=0.002$	adult I > adult S $p=0.004$	alt I > adult I $p=0.003$
	alt I > alt M $p=0.001$	adult I > adult M $p=0.002$	alt S > adult S $p=0.003$
	alt S < alt M $p<0.001$	adult S < adult M $p=0.002$	alt M > adult M $p<0.001$
Suchstrecke	alt I > alt S $p=0.002$	adult I > adult S $p=0.004$	alt I > adult I $p=0.003$
	alt I > alt M $p=0.013$	adult I > adult M $p=0.020$	alt S > adult S $p=0.004$
	alt S < alt M $p=0.001$	adult S < adult M $p=0.005$	alt M > adult M $p<0.001$
Zeit im PFQ	alt I < alt S $p=0.006$	adult I < adult S $p=0.010$	alt I < adult I $p=0.010$
	alt I = alt M $p=0.143$	adult I = adult M $p=0.053$	alt S < adult S $p=0.007$
	alt S = alt M $p=0.063$	adult S = adult M $p=0.053$	alt M < adult M $p=0.001$
Thigmotaxis	alt I > alt S $p=0.002$	adult I > adult S $p=0.006$	alt I = adult I $p=0.253$
	alt I > alt M $p<0.001$	adult I = adult M $p=0.121$	alt S > adult S $p=0.007$
	alt S < alt M $p=0.006$	adult S < adult M $p=0.003$	alt M = adult M $p=0.426$
Geschwindigkeit	alt I = alt S $p=0.225$	adult I = adult S $p=1.00$	alt I = adult I $p=0.086$
	alt I = alt M $p=0.322$	adult I = adult M $p=0.796$	alt S = adult S $p=0.886$
	alt S = alt M $p=0.063$	adult S = adult M $p=0.519$	alt M < adult M $p=0.004$

8.2.3 Extinktion

Aufgrund der Vielzahl der erhobenen Parameter, erfolgt die Beschreibung der Ergebnisse für die Extinktionsphase für jeden Parameter separat.

8.2.3.1 Anzahl der ‚Eintritte‘ in den ehemaligen PFQ

Beide Altersgruppen wiesen eine Veränderung in der Anzahl der Eintritte in den ehemaligen PFQ über die acht Extinktionsdurchgänge hinweg auf (alt: $p=0.025$; adult: $p<0.001$, siehe Abbildung 10), wobei die adulten Tiere eine schnellere Abnahme bei den Quadranteneintritten zeigten, als die alten (alt vs. adult: $p<0.001$, siehe Abbildung 10A). Im Gegensatz zur Gesamtgruppe, konnte aber für die einzelnen Sub-Gruppen der alten Tiere,

obwohl tendenziell in einigen Sub-Gruppen vorhanden, keine bedeutsame Veränderung in der

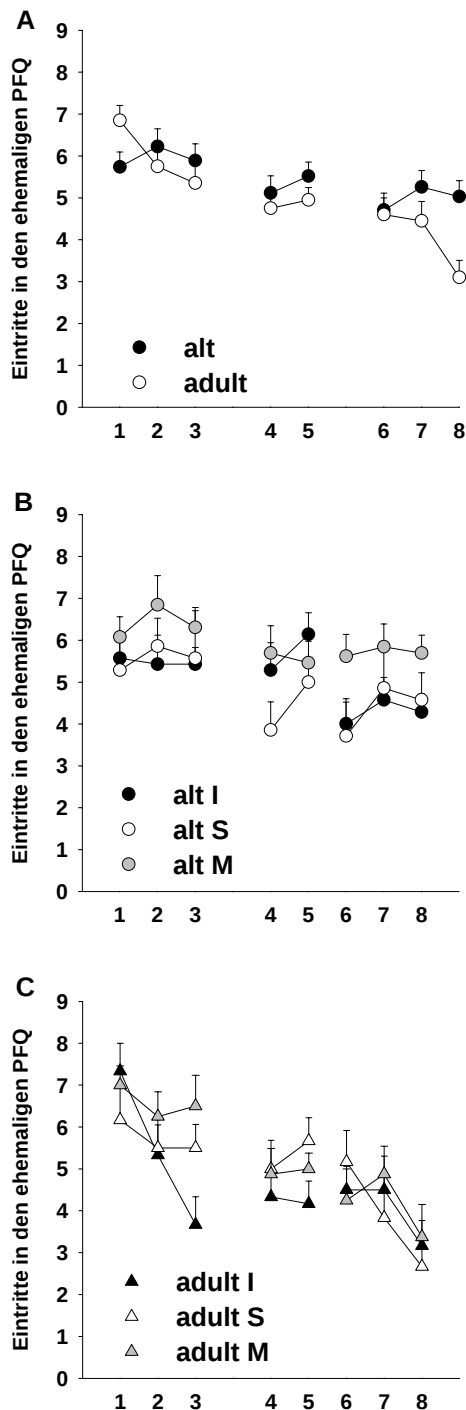


Abbildung 10: Verlaufskurven für die mittlere Anzahl (+ SF) der Eintritte in den ehemaligen PFQ für (A) die beiden Altersgruppen alt und adult, (B) die Sub-Gruppen der alten Tiere und (C) die Sub-Gruppen der adulten Tiere an jedem Extinktionsdurchgang.

adult moderaten Gruppe ($p=0.002$), was tendenziell auch beim Vergleich der alt inferioren mit

Anzahl der Eintritte während der Extinktion festgestellt werden (alt I: $p=0.090$; alt M: $p=0.656$; alt S: $p=0.078$). Auch in der Steigung der Verlaufskurven unterschieden sich die Sub-Gruppen der alten Tiere nicht bedeutsam voneinander ($ps \geq 0.183$, siehe Abbildung 11).

Bei den Sub-Gruppen der adulten Tiere hingegen, konnte eine bedeutsame Abnahme in den Quadranteneintritten sowohl für die adult moderaten ($p<0.001$) als auch die adult inferioren ($p=0.016$) Tiere festgestellt werden, aber nicht bei den adult superioren Tieren ($p=0.132$, siehe Abbildung 10C). Ähnlich, wie bei den Sub-Gruppen der alten Tiere, unterschieden sich die

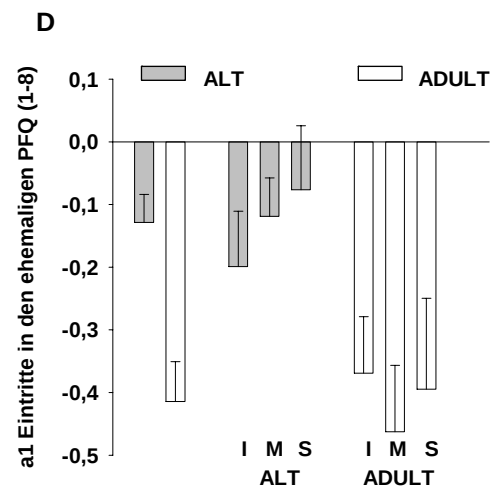


Abbildung 11: Mittlere (+SF) Steigung der Leistungskurven der Eintritte in den ehemaligen PFQ für die beiden Altersgruppen sowie ihrer Sub-Gruppen.

Sub-Gruppen der adulten nicht bedeutsam voneinander in der Steigung der Verlaufskurve ($ps \geq 0.364$, siehe Abbildung 11). Alte moderate Tiere hingegen wiesen eine bedeutsam geringere Steigung ihrer Verlaufskurve auf, im Vergleich zur

den adult inferioren Tiere zutraf ($p=0.086$). Die superioren Gruppen beider Altersklassen hingegen unterschieden sich nicht voneinander ($p=0.153$). Im Gegensatz zum Verlauf der Extinktionskurve konnte kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen für das mittlere Niveau der Anzahl der Eintritte während der Extinktion gefunden werden ($ps > 0.05$, nicht gezeigte Daten).

8.2.3.2 Aufenthaltszeit in Sekunden im ehemaligen Plattformquadranten

Während die adulten Tiere zu Beginn der Extinktionsphase eine hohe Präferenz für den ehemaligen PFQ zeigten, die über die 8 Durchgänge hinweg abnahm ($p < 0.001$), so zeigten die alten Tiere eine relativ konstant bleibende niedrige Präferenz für diesen Quadranten ($p=0.672$), die im Zufallsbereich lag. Bei den Sub-Gruppen der adulten Tiere stellte sich heraus, dass nur die Gruppe der superioren und moderaten Tiere eine bedeutsame Abnahme der Präferenz für den ehemaligen PFQ aufwiesen (adult S: $p=0.048$, adult M:

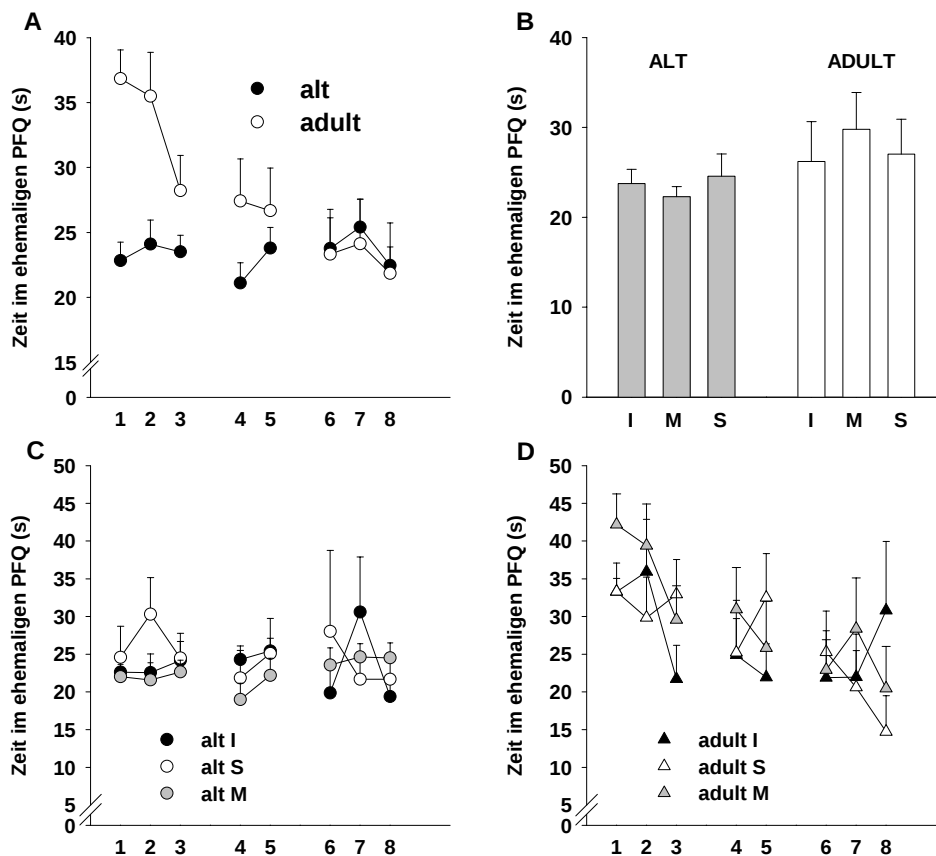


Abbildung 12: Verweildauer im ehemaligen Plattformquadranten während der Extinktion. Dargestellt sind die Mittelwerte und SF der A) beiden Altersgruppen, B) das durchschnittliche Niveau über alle Extinktionstage der Sub-Gruppen, Mittelwerte und SF und C) der Sub-Gruppen der alten Tiere, und D) die Sub-Gruppen der adulten Tiere der einzelnen Extinktionsdurchgänge.

Empirischer Teil / Teilprojekt 1: Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth

$p=0.006$), nicht aber die adult inferioren ($p=0.064$). Entsprechend des Fehlens einer Veränderung für die Gruppe der alten Tiere, wurden auch keine bedeutsamen Veränderungen in den Sub-Gruppen gefunden (alt S, alt M, alt I: $p \geq 0.306$). Der Vergleich des mittleren Leistungsniveaus (Mittelwert der Tagesmittelwerte) erbrachte weder für den Vergleich zwischen beiden Altersgruppen, den Sub-Gruppen zwischen den Altersgruppen, noch für die Sub-Gruppen innerhalb einer Altersklasse bedeutsame Unterschiede ($p > 0.05$, siehe Abbildung 12).

Ein wichtiger Parameter bei der Extinktion ist der Grad der Veränderung im Verhalten über die Extinktionsdurchgänge hinweg, ausgedrückt durch die Steigung der Leistungskurve. Wie aus Abbildung 13 ersichtlich zeigen sich hier deutliche Unterschiede, nicht nur zwischen

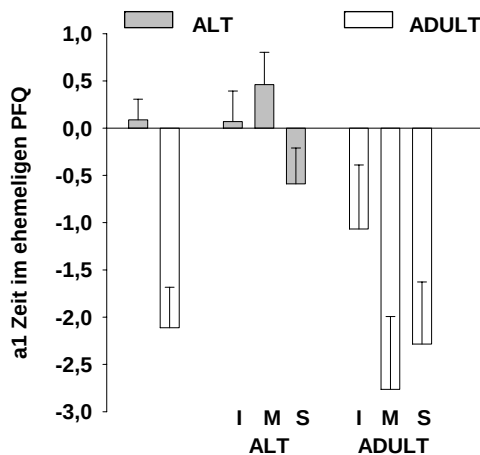


Abbildung 13: mittlere (+SF) Steigung der Leistungskurven der verbrachten Zeit im ehemaligen PFQ für die beiden Altersgruppen sowie ihrer Sub-Gruppen.

den Altersgruppen, sondern auch bei den einzelnen Sub-Gruppen. Während sich bei den alten Tieren eher ein Trend in Richtung Zunahme zur Präferenz für den ehemaligen PFQ abbildet, so ist bei den adulten Tieren ein stark negativer Trend in Richtung Abnahme über die Extinktionsdurchgänge hinweg zu verzeichnen (alt vs. adult: $p < 0.001$). Dieser Unterschied macht sich auch beim Vergleich der Sub-Gruppen zwischen den Altersklassen bemerkbar. Während die lineare Trendkomponente bei den alten und adulten inferioren vergleichbar war (alt I vs. adult I: $p=0.199$), so zeigten die adult superioren Tiere tendenziell einen steileren Extinktionsverlauf, als die entsprechende alte Sub-Gruppe (alt S vs. adult S: $p=0.063$). Die adult moderaten Tiere wiesen die stärkste Extinktionsrate auf und unterschieden sich bedeutsam von den alt moderaten (alt M vs. adult M: $p=0.002$). Betrachtet man die Sub-Gruppen der alten Tiere, so zeigt sich, dass allein die Sub-Gruppe der alt superioren Tiere, eine Abnahme in der Präferenz für den ehemaligen PFQ über die Extinktionsdurchgänge hinweg aufwies, was sich in einem bedeutsamen Unterschied zum positiven Trend der alt moderaten Sub-Gruppe (alt S vs. alt M: $p=0.043$), allerdings nicht zur alt inferioren Sub-Gruppe (alt I vs. alt S: $p=0.225$) widerspiegelt (alt I vs. alt M: $p=0.285$). Bei den adulten Sub-Gruppen wies die adult I Gruppe die flachste Veränderungsrate gegenüber der steilen Veränderungskurve der adult moderaten und adult superioren Tiere auf. Allerdings erbrachte der Vergleich innerhalb

Empirischer Teil / Teilprojekt 1: Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth

der adulten Sub-Gruppen keinen bedeutsamen Unterschied (adult I vs. adult S; adult I vs. adult M; adult S vs. adult M: $p > 0.121$).

Da die Extinktionsdurchgänge mit einer Dauer von 90 Sekunden sehr lang sind, und es innerhalb der einzelnen Durchgänge zu Veränderungen im Schwimmverhalten gekommen sein kann, werden für die Extinktionsphase auch jeweils nur die ersten 30 Sekunden eines Durchganges betrachtet, zur Überprüfung des initialen Schwimmverhaltens innerhalb eines Durchganges.

Auch wenn man nur die ersten 30 Sekunden eines Extinktionsdurchganges berücksichtigt sehen die Ergebnisse der statistischen Auswertung ähnlich aus, wie für die gesamten 90 Sekunden eines Durchganges. Die adulten Tiere zeigten eine Abnahme in der Präferenz für den PFQ über die 8 Durchgänge hinweg ($p=0.006$). Allerdings scheint dieser Effekt nur für die adult moderate Sub-Gruppe bedeutsam zu sein ($p=0.023$, adult I: $p=0.130$, adult S: $p=0.253$). Kein Unterschied hingegen zeigte sich bei den alten Tieren und ihren Sub-Gruppen. Die Ergebnisse der Auswertung nur der ersten 30 s eines Durchganges entsprachen den Ergebnissen für die gesamte Dauer ($p > 0.05$). Beim Vergleich des Leistungsniveaus der einzelnen Sub-Gruppen, konnte aber zwischen den alten und adult moderaten Tieren ein Unterschied ausgemacht werden. Hier zeigten die adult moderaten Tiere einen starken Trend zu einer längeren Aufenthaltszeit im ehemaligen PFQ, im Vergleich zu den alt moderaten Tieren (siehe Abbildung 14). Äquivalent zur Auswertung des gesamten 90 sekündigen

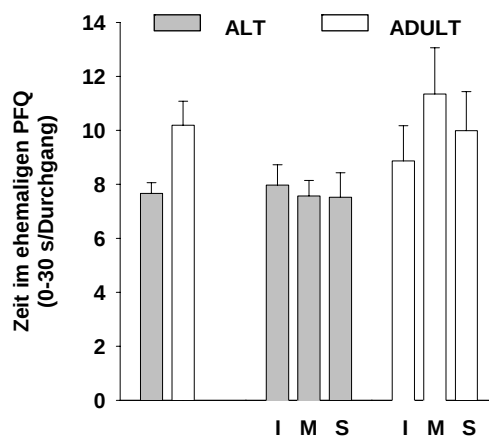


Abbildung 14: Mittleres (+SF) Niveau der Verweildauer im ehemaligen PFQ der beiden Altersklassen sowie der alten und adulten Sub-Gruppen (I, M, S) gemittelt über alle Initialintervalle (0-30 s/Durchgang) der Extinktionsdurchgänge (a0).

Intervalls, erwiesen sich auch die Ergebnisse der Steigung der Extinktionskurven (nicht gezeigte Daten).

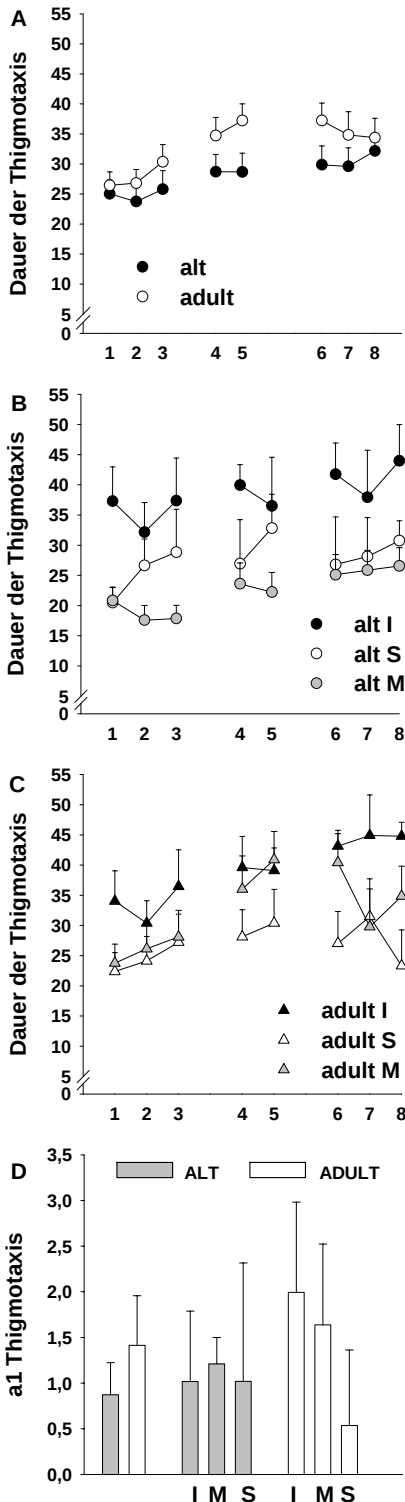


Abbildung 16: Mittlere Dauer des thigmotaktischen Verhaltens in s (+ SF) der beiden Altersklassen (A), der inferioren, moderaten und superioren alten Tiere (B), den entsprechenden Sub-Gruppen der adulten Tiere (C), sowie der Mittelwert (+SF) der Steigung der Verlaufskurven der Thigmotaxis für die einzelnen Gruppen.

8.2.3.3 Dauer des thigmotaktischen Verhaltens

Über die Extinktionsdurchgänge hinweg zeigten die Tiere beider Altersklassen eine Zunahme in der Schwimmdauer in der Peripherie des Wasserbeckens (alt: $p=0.014$; adult: $p<0.001$; Abbildung 16A), bei einer vergleichbaren Steigungsrate der Verlaufskurven (alt vs. adult: $p=0.498$). Während bei den adulten Sub-Gruppen sowohl die moderaten ($p=0.01$) als auch die inferioren ($p=0.04$) einen Anstieg in der Dauer des thigmotaktischen Verhaltens zeigten (adult S: $p=0.328$), so konnte bei den Sub-Gruppen der alten Tiere ein bedeutsamer Anstieg nur für die alt moderaten Tiere ($p=0.012$) nachgewiesen werden (alt I: $p=0.597$; alt S: $p=0.577$). Die Sub-Gruppen innerhalb einer Altersklasse und auch zwischen den Altersklassen wiesen keinen bedeutsamen Unterschied in der Steigung der Verlaufskurven (alle Vergleiche: $p>0.166$, siehe Abbildung 16) auf.

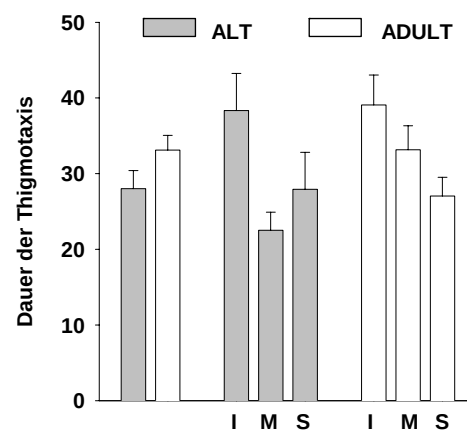


Abbildung 15: Mittlere Aufenthaltszeit in Sekunden (+ SF) in der Peripherie des Wasserlabyrinths für die beiden Altersgruppen und die Sub-Gruppen der alten und adulten Tiere.

Während der Extinktion schwammen die adulten

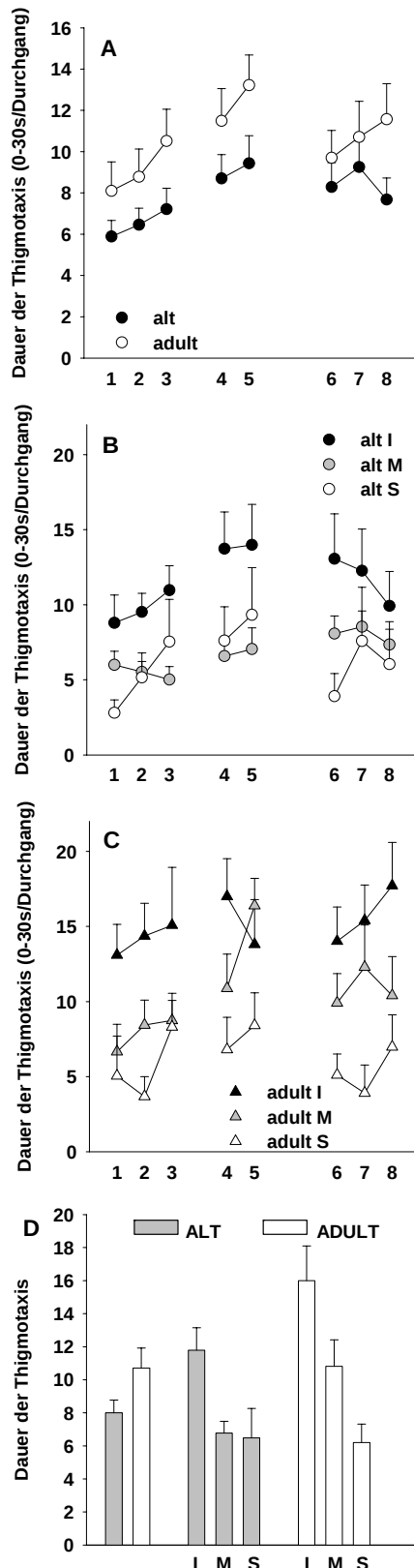


Abbildung 17: Mittlere Dauer (+ SF) der Thigmotaxis in Sekunden während der Extinktionsdurchgänge für die beiden Altersgruppen (A), die Sub-Gruppen der alten (B) und die Sub-Gruppen der adulten Tiere (C), sowie das durchschnittliche Niveau der Thigmotaxis der Gruppen (D).

Tiere im Mittel tendenziell länger in der Peripherie des Wasserbeckens ($p=0.089$, Abbildung 15) als die alten Tiere. Obwohl die alt inferioren Tiere, im Vergleich zu den anderen alten Tieren, durchschnittlich die längste Dauer an thigmotaktischen Verhalten zeigten, konnte ein bedeutsamer Unterschied nur zu den alt moderaten Tieren aufgezeigt werden ($p=0.01$), und nur eine Tendenz zu den alt superioren ($p=0.085$; alt M vs. alt S: $p=0.322$). Auch bei den adulten Tieren schwammen die inferioren am längsten in der Peripherie, gefolgt von den moderaten, während die superioren die geringste Zeit in der Peripherie verbrachten und sich bedeutsam von den inferioren adulten unterschieden ($p=0.025$; adult I vs. adult M: $p=0.156$; adult M vs. adult S: $p=0.156$). Die inferioren und superioren Tiere beider Altersklassen zeigten im Mittel eine vergleichbare Aufenthaltsdauer in der Peripherie (als I vs. adult I: $p=0.886$; alt S vs. adult S: $p=0.886$). Allerdings schwammen die adult moderaten Tiere länger in der Peripherie des Wasserbeckens, als die alt moderaten ($p=0.017$).

Im Gegensatz zu den oben angegebenen Ergebnissen, zeigten nur die adult moderaten Tiere einen bedeutsamen Anstieg in der Thigmotaxis über die Extinktionsdurchgänge hinweg ($p=0.05$), alle anderen Sub-Gruppen aber nicht ($ps \geq 0.103$, Abbildung 17), wenn nur die ersten 30 Sekunden eines jeden Durchganges betrachtet werden (alt: $p=0.044$; adult: $p=0.041$). Analog wiesen auch hier die Sub-Gruppen innerhalb einer Altersklasse und auch zwischen den Altersklassen keinen bedeutsamen Unterschied in der Steigung der

Verlaufskurven (alle Vergleiche: $p > 0.391$) auf. Allerdings schwammen die alt inferioren Tiere bedeutsam länger in der Peripherie, als die alt moderaten ($p = 0.006$) und alt superioren Tiere ($p = 0.048$), wobei sich die moderaten und superioren alten Tiere kaum von einander unterschieden ($p = 0.606$). Ähnliche Ergebnisse waren auch für die Sub-Gruppen der adulten Tiere zu finden. Die adult inferioren Tiere zeigten eine bedeutsam längere Aufenthaltszeit in der Peripherie, im Vergleich zu den adult superioren Tieren ($p = 0.016$) und tendenziell auch

zu den adult moderaten Tieren ($p = 0.093$). Die adult moderaten Tiere zeigten hingegen ein tendenziell erhöhtes thigmotaktisches Verhalten im Vergleich zu den adult superioren ($p = 0.093$) und den alt moderaten Tieren ($p = 0.093$).

8.2.3.4 Geschwindigkeit (cm/Sek.)

Während der Extinktionsphase kam es bei beiden Altersgruppen und auch fast allen Sub-Gruppen zu einer bedeutsamen Abnahme in der mittleren Schwimmgeschwindigkeit über die 8 Durchgänge hinweg (alt und adult; alt I; alt M: $p < 0.001$; alt S: $p = 0.055$; adult I: $p = 0.002$; adult M: $p = 0.003$; adult S: $p = 0.001$, Abbildung 18), wobei sich die Steigungen der Verlaufskurven der beiden Alterklassen nicht bedeutsam voneinander unterschieden (alt vs. adult: $p = 0.478$). Bei den Sub-Gruppen der alten Tiere wiesen die inferioren die stärkste Reduktion der Geschwindigkeit auf, gefolgt von den moderaten und superioren Tieren ($I > M > S$); allerdings ohne bedeutsamen Unterschied (alt I vs. alt S: $p = 0.565$, alt I vs. alt M: $p = 0.122$; alt S vs. alt M: $p = 0.843$). Bei den adulten Tieren hingegen sah die Rangreihenfolge umgekehrt aus. Hier wiesen die adult superioren Tiere die höchste negative Steigung der Verlaufskurve auf ($I < M < S$), aber auch hier ohne bedeutsamen Unterschied zwischen den Sub-

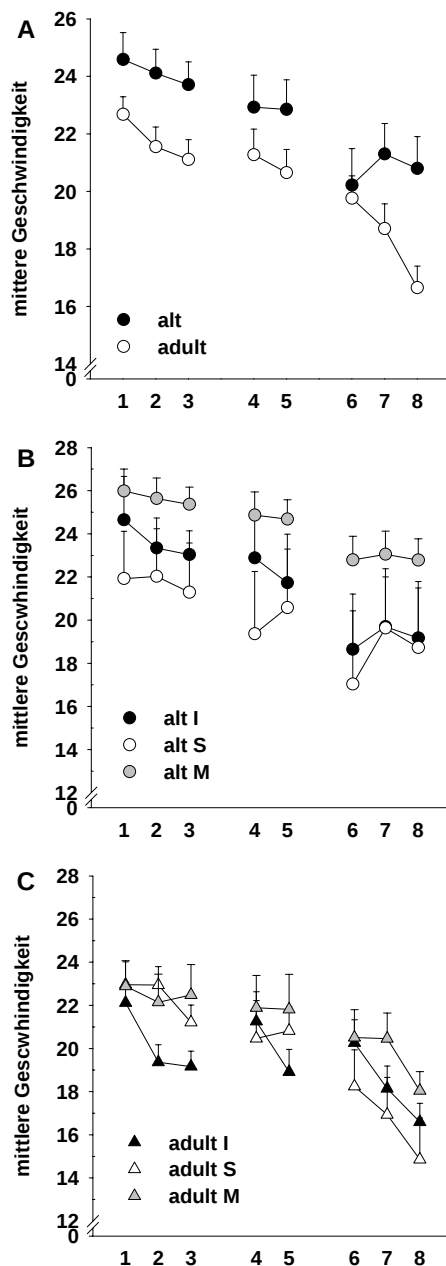


Abbildung 18: Mittlere Schwimmgeschwindigkeit (+SF) in cm/s für die beiden Altersgruppen, alt und adult (A), die Sub-Gruppen der alten Tiere (B) und die Sub-Gruppen der adulten Tiere (C) an den einzelnen Extinktionsdurchgängen.

Gruppen (adult I vs. adult S: $p = 0.109$; adult I vs. adult M: $p = 0.796$; adult S vs. adult M:

Empirischer Teil / Teilprojekt 1: Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth

$p=0.245$). Der Vergleich zwischen den Altersklassen erbrachte keine bedeutsamen Ergebnisse (alt I vs. adult I: $p=0.391$, alt M vs. adult M: $p=0.086$, alt S vs. adult S: $p=0.562$, Abbildung 19A).

Insgesamt schwammen die alten Tiere während der Extinktion durchschnittlich tendenziell schneller als die adulten Tiere ($p=0.061$, Abbildung 19B). Bei den Sub-Gruppen der alten Tiere zeigten die moderaten die höchste Schwimmgeschwindigkeit, die sich tendenziell von den langsameren superioren Tieren unterschieden ($p=0.075$, alt I vs. alt S: $p=0.482$, alt I vs. alt M: $p=0.285$). Innerhalb der Gruppe der adulten Tiere gab es keine bedeutsamen Unterschiede in der Schwimmgeschwindigkeit ($p \geq 0.734$) und auch nicht bei den Sub-Gruppen zwischen den Altersklassen ($p \geq 0.174$).

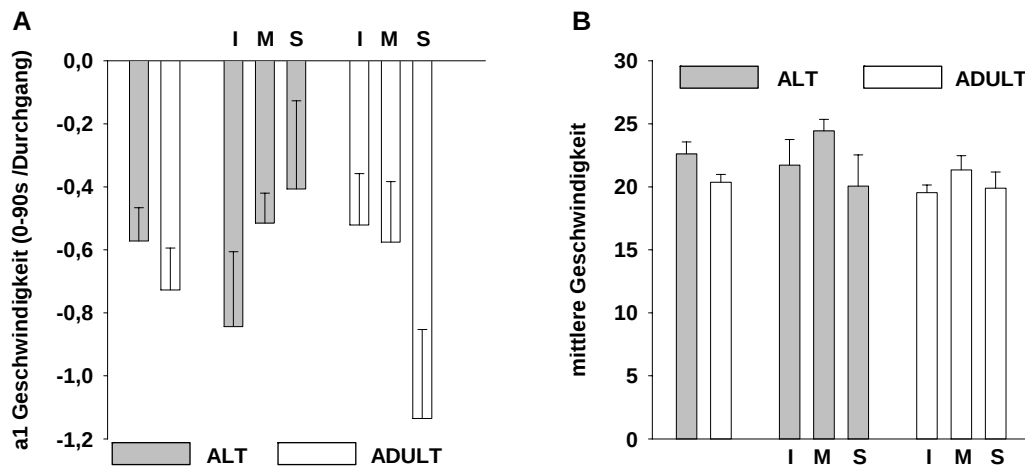


Abbildung 19: Steigung der Verlaufskurven (Mittelwert + SF) (A) sowie durchschnittliche Geschwindigkeit über die gesamte Extinktion (ausgedrückt als Mittelwert (+SF) über die Tagesmittelergebnisse) (B) der beiden Altersgruppen und ihrer Sub-Gruppen.

Die Reduktion in der Schwimmgeschwindigkeit bei den Tieren zeigte sich nicht nur, wenn man das gesamte Intervall betrachtet, sondern auch innerhalb der ersten 30 Sekunden eines Extinktionsdurchganges (siehe Abbildung 20). Auch hier zeigten sowohl alte als auch adulte Tiere eine bedeutsame Reduktion in der Schwimmgeschwindigkeit über die 8 Durchgänge hinweg (alt: $p<0.001$; adult: $p=0.002$). Allerdings scheinen, im Gegensatz zum 90 sekündigen Intervall hier nur einige Sub-Gruppen der alten Tiere über die Durchgänge hinweg langsamer zu werden (alt I: $p=0.001$; alt M: $p=0.001$; alt S: $p=0.735$), aber keine Sub-Gruppe der adulten Tiere (adult I: $p=0.219$, adult M: $p=0.102$; adult S: $p=0.205$).

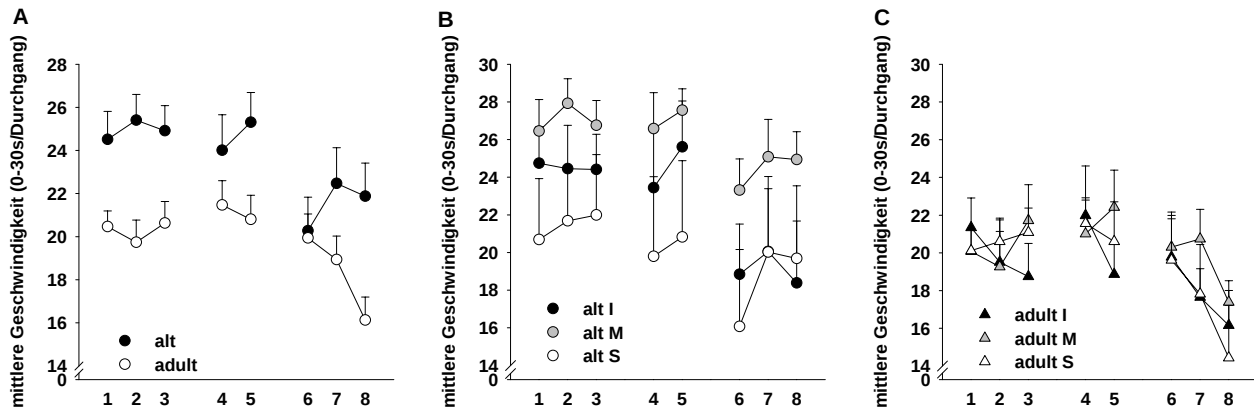


Abbildung 20: Mittlere Schwimmgeschwindigkeit (+SF) in cm/s für die beiden Altersgruppen, alt und adult (A), die Sub-Gruppen der alten (B) und die Sub-Gruppen der adulten Tiere (C) an den einzelnen Extinktionsdurchgängen jeweils für die ersten 30 Sekunden eines Durchganges.

Obwohl die Steigung bei den adult moderaten Tieren im Vergleich zum 90 sekündigem Intervall deutlich geringer war, konnten keinerlei bedeutsamen Unterschiede für die Steigung der Geschwindigkeitskurven (alle $p \geq 0.142$, Abbildung 21A) festgestellt werden. Insgesamt schwammen die alten Tiere allerdings bedeutsam schneller als die adulten ($p=0.015$). Zwischen den Sub-Gruppen innerhalb einer Altersklasse war die durchschnittliche Schwimmgeschwindigkeit allerdings vergleichbar (Sub-Gruppen alt: $p \geq 0.191$; Sub-Gruppen adult: $p \geq 0.519$), während die alt moderaten Tiere bedeutsam schneller schwammen als die entsprechende adulte Sub-Gruppe (alt M vs. adult M: $p=0.007$). Superiore und inferiore alte Tiere hingegen wiesen eine vergleichbare Geschwindigkeit zur entsprechenden adulten Sub-Gruppe auf (alt S vs. adult S: $p=1.00$; alt I vs. adult I: $p=0.317$, Abbildung 21B).

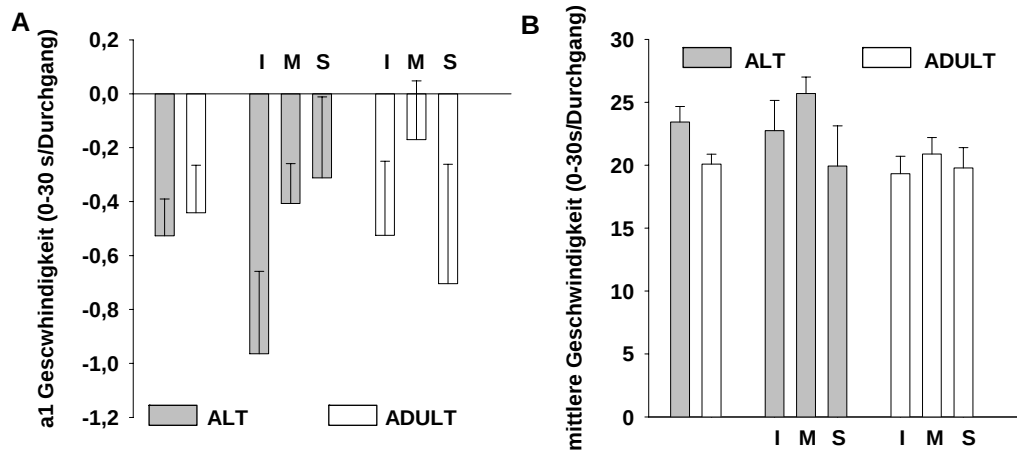


Abbildung 21: Steigung der Verlaufskurven (Mittelwert + SF) (A) sowie durchschnittliche Geschwindigkeit über die gesamte Extinktion (ausgedrückt als Mittelwert (+SF) über die Tagesmittelwerte) (B) der beiden Altersgruppen und ihrer Sub-Gruppen, unter Berücksichtigung nur der ersten 30 Sekunden pro Durchgang.

8.2.3.5 Immobilität

Während zu Beginn der Extinktionsphase die Tiere kaum immobiles Verhalten zeigten, so nahm die Dauer der Immobilität sowohl bei den alten als auch den adulten Tieren über die Durchgänge hinweg zu (alt und adult: $p < 0.001$). Entsprechendes galt auch für fast alle Sub-Gruppen (alt I: $p < 0.001$; alt M: $p = 0.018$; alt S: $p = 0.010$; adult I: $p = 0.085$; adult M: $p < 0.001$; adult S: $p < 0.001$, Abbildung 22).

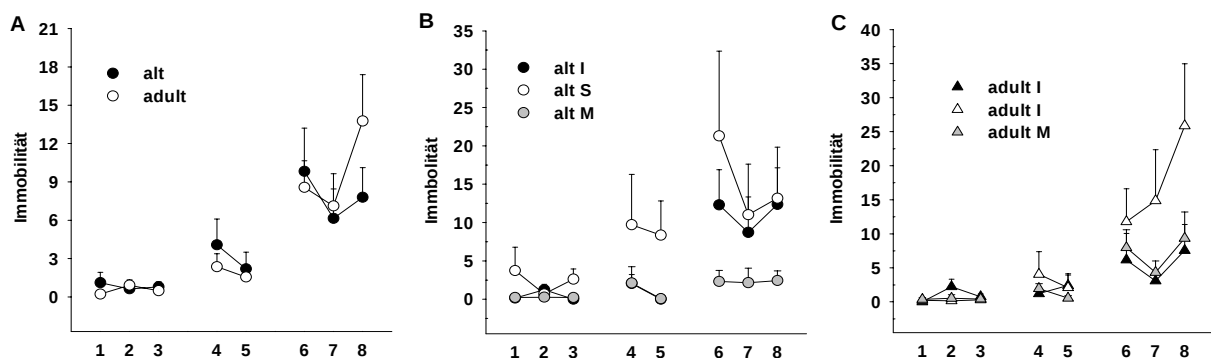


Abbildung 22: Mittlere Dauer in Sekunden (+ SF) des immobilen Verhaltens für die beiden Altersgruppen, alt und adult (A), die Sub-Gruppen der alten (B) und die Sub-Gruppen der adulten Tiere (C) an den einzelnen Extinktionsdurchgängen.

Obwohl der Anstieg in der Dauer des immobilen Verhaltens im Mittel bei den adulten Tieren höher war, war kein bedeutsamer Unterschied zu den alten Tieren fest zustellen

($p=0.148$). Innerhalb der Gruppe der alten Tiere wiesen die alt moderaten im Mittel die geringste Steigung an immobilen Verhalten auf und unterschieden sich bedeutsam von den alt inferioren ($p=0.041$), nicht aber den alt superioren ($p=0.130$) Tieren. Bei den adulten Sub-Gruppen wiesen die superioren Tiere im Mittel die höchste Steigungsrate auf und die inferioren die geringste (adult S vs. adult I: $p=0.078$), wobei die Unterschiede in den Sub-Gruppen nicht bedeutsam waren (adult I vs. adult M: $p=0.606$, adult S vs. adult M: $p=0.197$). Zwischen den Altersklassen wiesen die adult moderaten Tiere tendenziell eine stärkere Zunahme der Immobilität auf, verglichen mit den alt moderaten Tieren ($p=0.079$), während alt inferiore und alt superioren eine vergleichbare Zunahme im Vergleich zu ihren entsprechenden adulten Sub-Gruppen zeigten (alt I vs. adult I: $p=0.253$, alt S vs. adult S: $p=0.391$, Abbildung 23A).

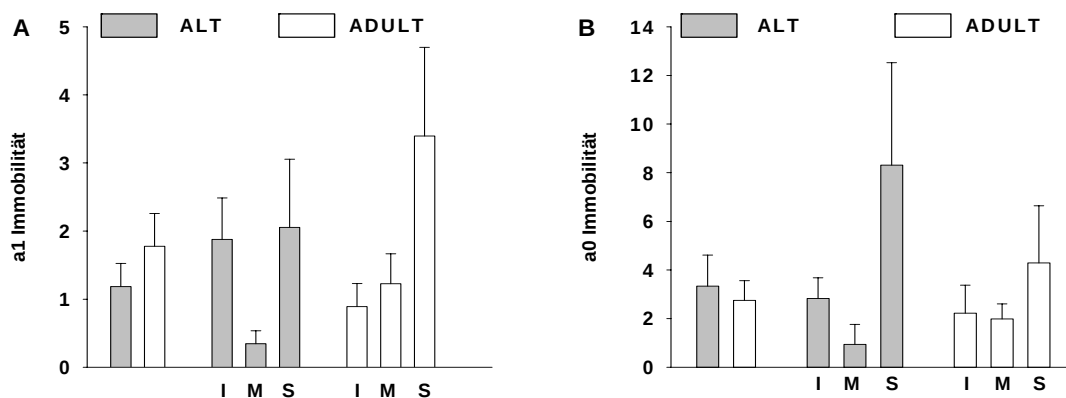


Abbildung 23: Steigung der Verlaufskurven (Mittelwert + SF) (A) sowie durchschnittliche Dauer der Immobilität über die gesamte Extinktion (ausgedrückt als Mittelwert (+SF) über die Tagesmittelergebnisse) (B) der beiden Altersgruppen und ihrer Subgruppen.

Die Dauer der Immobilität während der Extinktionsphase war bei alten und adulten Tieren vergleichbar ($p=0.110$). Die alt superioren Tiere verhielten sich innerhalb der Gruppe der alten Tiere am längsten immobil und die moderaten alten am wenigsten. Allerdings zeigt sich dieser Unterschied nur in einer Tendenz (alt S vs. alt M: $p=0.062$), wahrscheinlich aufgrund der großen Streuung bei den alt superioren. Dennoch waren die alt moderaten Tiere bedeutsam weniger immobil als die alt inferioren ($p=0.003$). Bei den Sub-Gruppen der adulten Tiere, wiesen, ähnlich wie bei den alten, auch die superioren Tiere im Mittel die längste Dauer an Immobilität auf. Allerdings waren die Unterschiede in den Sub-Gruppen nicht bedeutsam ($ps \geq 0.366$). Altersunterschiede zwischen den Sub-Gruppen waren, ähnlich wie für die anderen Parameter, nur bei den moderaten Tieren zu finden, wobei die adult

Empirischer Teil / Teilprojekt 1: Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth

moderaten bedeutsam länger immobil waren als die alten moderaten Tiere ($p=0.048$, alt I vs. adult I: $p=0.520$; alt S vs. adult S: $p=0.886$, Abbildung 23B).

Da ein 90 Sekunden andauernder Extinktionsdurchgang für die Tiere sehr lang ist, wäre es möglich, dass das immobile Verhalten aufgrund von Erschöpfungszuständen bei den Tieren auftrat. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der ersten 30 Sekunden eines Durchganges von besonderer Bedeutung, da man davon ausgehen kann, dass es innerhalb dieses Intervalls noch nicht zu Erschöpfungszuständen bei den Tiere gekommen ist. Interessanterweise ähneln die Ergebnisse sehr stark denen, die auch für die gesamte Dauer eines Durchganges gefunden wurden. Die Dauer des immobilen Verhaltens nimmt sowohl bei den alten als auch bei den adulten Tieren über die einzelnen Extinktionsdurchgänge hinweg zu (alt und adult: $p_s < 0.001$) und auch bei den einzelnen Sub-Gruppen (alt I: $p < 0.001$, alt M: $p=0.023$, alt S: $p=0.010$, adult I: $p=0.066$, adult M: $p=0.001$, adult S: $p < 0.001$, Abbildung 24).

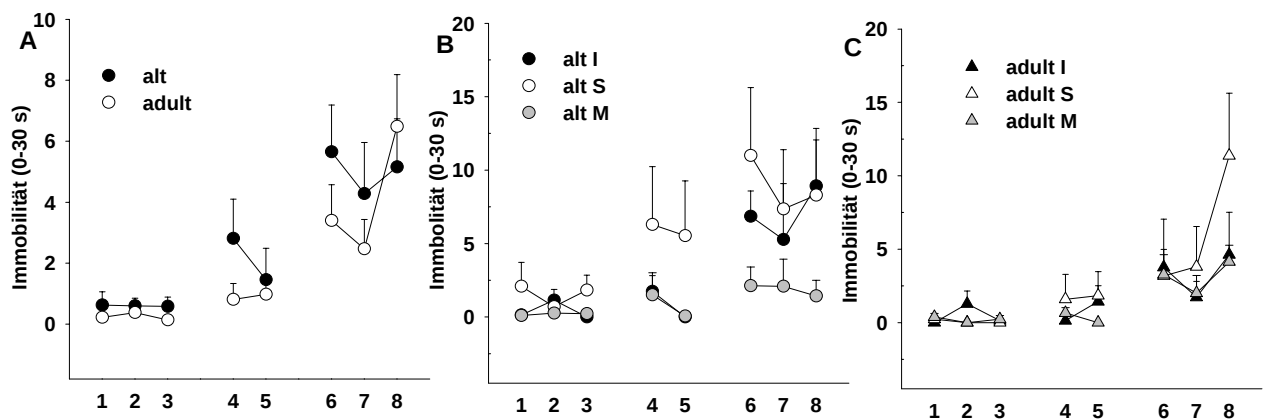


Abbildung 24: Mittlere Dauer in Sekunden (+ SF) des immobilen Verhaltens für die beiden Altersgruppen, alt und adult (A), die Sub-Gruppen der alten (B) und die Sub-Gruppen der adulten Tiere (C) an den einzelnen Extinktionsdurchgängen.

Die Steigungsrate, obwohl absolut gesehen geringer im Vergleich zur gesamten Dauer eines Durchganges, war bei alten und adulten Tieren vergleichbar. Äquivalent zu der Auswertung über die gesamte Dauer eines Durchganges, wies auch während der ersten 30 Sekunden die Gruppe der alt moderaten Tiere die geringste Steigung auf und unterschied sich tendenziell von den alt inferioren ($p=0.057$) und alt superioren ($p=0.074$), während die alt superioren und inferioren ein vergleichbares Niveau zeigten ($p=0.949$).

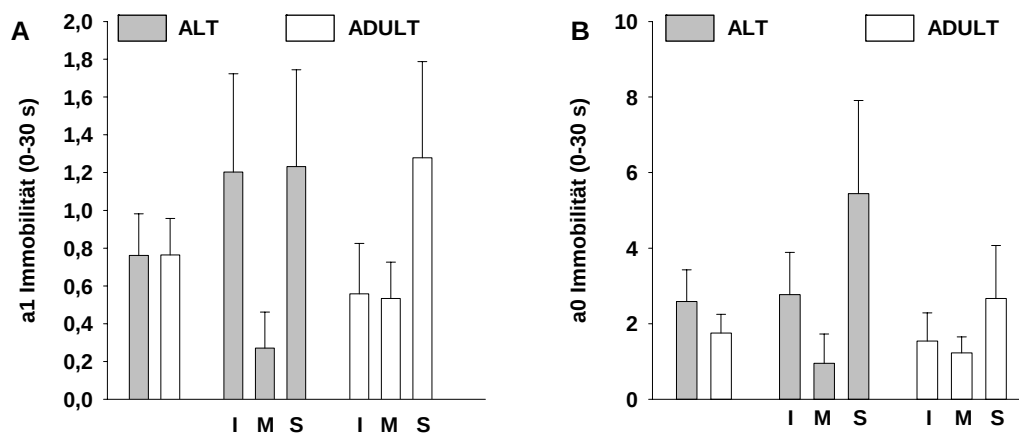


Abbildung 25: Steigung der Verlaufskurven (Mittelwert + SF) (A) sowie durchschnittliche Dauer der Immobilität über die ersten 30 Sekunden eines Durchganges der gesamten Extinktion (ausgedrückt als Mittelwert (+SF) über die Tagesmittelwerte) (B) der beiden Altersgruppen und ihrer Sub-Gruppen.

Obwohl die adult superioren Tiere die stärkste Veränderung über die Extinktionsdurchgänge hinweg aufwiesen, konnten keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Sub-Gruppen der adulten Tiere aufgezeigt werden (alle $p \geq 0.262$). Dies gilt auch für die Vergleiche der Sub-Gruppen zwischen den Altersklassen (alle $p \geq 0.105$, Abbildung 25A). Analog zu den oben beschriebenen Ergebnissen, unterschieden sich die beiden Altersgruppen auch nicht innerhalb der ersten 30 Sekunden in der mittleren Dauer an immobilen Verhalten ($p=0.325$). Innerhalb der Gruppe der alten Tiere verhielten sich die superioren am längsten immobil und die moderaten am geringsten, wobei sich die moderaten alten Tiere bedeutsam von den inferioren ($p=0.004$) und tendenziell auch von den superioren ($p=0.074$) unterschieden. Bei den adulten Sub-Gruppen erwiesen sich auch die superioren Tiere im Mittel als länger immobil, als die adult moderaten und inferioren, obwohl es zu keinen bedeutsamen Unterschieden kam ($p \geq 0.521$). Ein bedeutsamer Unterschied zeigte sich nur beim Vergleich der Sub-Gruppen zwischen den Altersklassen. Auch hier erwiesen sich die adult moderaten Tiere als bedeutsam länger immobil im Vergleich zu den alt moderaten ($p=0.022$), während alt inferiore und alt superioren Tiere ein vergleichbares Niveau zu ihren entsprechenden adulten Sub-Gruppen zeigten (alt I vs. adult I: $p=0.317$; alt S vs. adult S: $p=0.774$, Abbildung 25B).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Extinktionsphase ist bitte Tabelle 4 zu entnehmen.

Empirischer Teil / Teilprojekt 1: Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Extinktion. Dargestellt sind die Richtungen der Unterschiede für die erhobenen Parameter zwischen den beiden Altersgruppen, innerhalb der Altersgruppen, sowie zwischen den Sub-Gruppen der Altersklassen. In Kursivschrift sind tendenzielle Unterschiede angezeigt.

	alt vs. adult	innerhalb einer Altersgruppe		zwischen den Altersgruppen
		ALT	ADULT	
a1 Eintritte PFQ	alt > adult (alt weniger negativ als adult)			alt M > adult M <i>alt I > adult I</i>
a1 Zeit PFQ (0-90s)	alt < adult	alt S < alt M		alt M > adult M <i>alt S > adult S</i>
a0 Zeit PFQ (0-90s)				alt M < adult M
a0 Thigmotaxis (0-90s)	<i>alt < adult</i>	alt I > alt M <i>alt I > alt S</i>	adult I > adult S	alt M < adult M
a0 Thigmotaxis (0-30s)		alt I > alt M alt I > alt S	adult I > adult S <i>adult I > adult M</i> <i>adult M > adult S</i>	<i>alt M < adult M</i>
a0 Geschwindigkeit (0-90s)	<i>alt > adult</i>	<i>alt M > alt S</i>		
a0 Geschwindigkeit (0-30s)	alt > adult			alt M > adult M
a1 Immobilität (0-90s)		alt M < alt I	<i>adult I < adult S</i>	<i>alt M < adult M</i>
a0 Immobilität (0-90s)		<i>alt S > alt M</i> alt M > alt I		alt M < adult M
a1 Immobilität (0-30s)		<i>alt M < alt I</i> <i>alt M < alt S</i>		
a0 Immobilität (0-30s)		alt M < alt I <i>alt M < alt S</i>		alt M < adult M

8.2.4 Test mit sichtbarer Plattform

In der Phase mit der sichtbaren Plattform benötigten die alten Tiere bedeutsam länger, um die sichtbare Plattform zu finden, als die adulten ($p < 0.001$), wobei sie allerdings bedeutsam schneller schwammen ($p = 0.037$, Abbildung 26). Obwohl die adulten Tiere im Mittel mehr Zeit im Plattformquadranten mit der sichtbaren Plattform verbrachten, war der Unterschied zu den alten Tieren nicht bedeutsam ($p = 0.292$). Auch verbrachten beide Altersgruppen vergleichbar viel Zeit in der Peripherie des Schwimmbeckens ($p = 0.491$). Die Sub-Gruppen der alten Tiere wiesen keine bedeutsamen Unterschiede in der Suchlatenz ($p \geq 0.749$) und der Schwimmgeschwindigkeit ($p \geq 0.122$) auf.

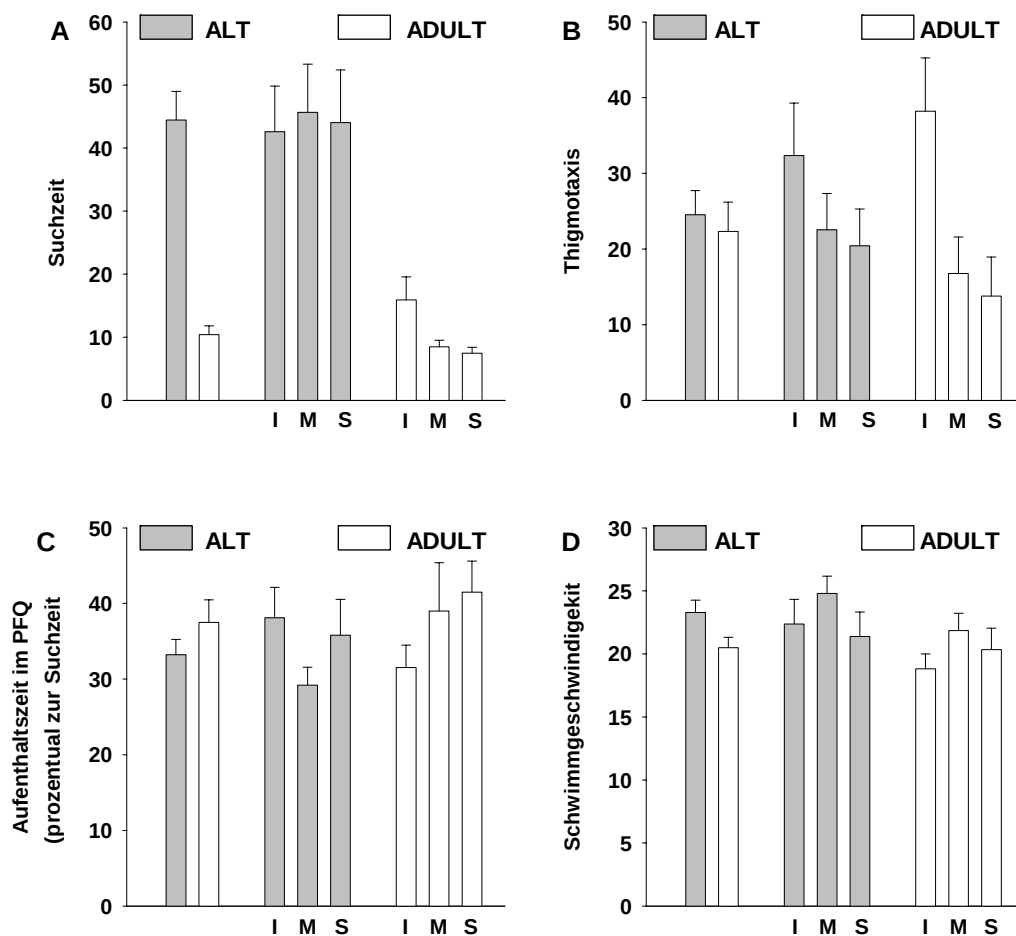


Abbildung 26; Mittelwerte (+ SF) der erhabenen Parameter der Lernphase mit sichtbarer Plattform, gemittelt über die drei Durchgänge für (A) die Suchzeit in Sekunden bis zum Auffinden der sichtbaren Plattform, (B) der Dauer der Thigmotaxis, ausgedrückt all prozentual, ausgedrückt als prozentualer Anteil an der Suchzeit; (C) der Verweildauer im Plattformquadranten (PFQ), ausgedrückt als prozentualer Anteil an der Suchzeit; sowie (D) die mittlere Schwimmgeschwindigkeit in cm/s für die beiden Altersgruppen, alt und adult, sowie ihre entsprechenden Sub-Gruppen.

Allerdings hielten sich die alt inferioren Tiere tendenziell länger im Plattformquadranten auf, als die alt moderaten ($p=0.075$; alt M vs. alt S: $p=0.322$, alt S vs. alt I: $p=0.565$). Ähnlich wie in der Akquisitionsphase, schwammen auch hier die alt inferioren Tiere am längsten in der Peripherie des Beckens gefolgt von den moderaten und dann den superioren, allerdings ohne untereinander bedeutsam verschieden zu sein ($p \geq 0.166$). Sub-Gruppenunterschiede bei den adulten Tieren konnten tendenziell nur zwischen den adult inferioren und adult superioren gefunden werden. Die adult inferioren Tiere benötigten tendenziell länger, um die sichtbare Plattform aufzusuchen ($p=0.055$), verbrachten weniger Zeit im Plattformquadranten ($p=0.055$) und schwammen länger in der Peripherie des Beckens ($p=0.055$) bei vergleichbarer Schwimmgeschwindigkeit ($p=0.337$) zu den adult superioren

Empirischer Teil / Teilprojekt 1: Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth

Tieren. Alle anderen Vergleiche blieben ohne bedeutsames Ergebnis ($p_s \geq 0.121$). Erwähnenswert ist aber noch, dass bei den adulten Sub-Gruppen eine vergleichbare Rangfolge in der Thigmotaxis auftrat, wie bei den Sub-Gruppen der alten Tiere. Auch die adult inferioren Tiere verbrachten die meiste Zeit in der Peripherie des Schwimmbeckens, gefolgt von den moderaten Tieren, und die adult superioren Tiere schwammen am wenigsten in der Peripherie (Abbildung 26).

Alterseffekte zwischen den Sub-Gruppen zeigten sich nur für die Suchlatenz. Die Sub-Gruppen der alten Tiere benötigten dabei jeweils bedeutsam länger, die sichtbare Plattform zu finden, als die entsprechenden Sub-Gruppe der adulten Tiere (alt I vs. adult I: $p=0.004$; alt M vs. adult M: $p<0.001$; alt S vs. adult S: $p=0.003$). Für alle anderen Parameter konnte kein bedeutsamer Altersunterschied zwischen den Sub-Gruppen festgestellt werden ($p_s \geq 0.111$). Eine Übersicht über die Ergebnisse der Testphase mit sichtbarer Plattform findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Testphase mit sichtbarer Plattform. Dargestellt sind die Richtungen der Unterschiede für die erhobenen Parameter zwischen den beiden Altersgruppen, innerhalb der Altersgruppen, sowie zwischen den Sub-Gruppen der Altersklassen.

sichtbare Plattform	alt vs. adult	innerhalb einer Altersgruppe		zwischen den Altersgruppen
		ALT	ADULT	
Suchlatenz	alt > adult		adult I > adult S	
Zeit im PFQ		alt I > alt M	adult I > adult S	
Thigmotaxis			adult I > adult S	
Geschwindigkeit	alt > adult			

8.3 Diskussion

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter Verwendung des Morrischen Wasserlabyrinthes Unterschiede und Gemeinsamkeiten von interindividuellen Differenzen in Lern- und Gedächtnisleistungen bei alten und adulten Nagetieren heraus zu arbeiten. Wie bereits vielfach nachgewiesen (Gallagher und Pelleymounter, 1988b; Rapp et al., 1987; Topic et al., 2002), wiesen auch in dieser Studie alte Tiere starke Einbußen in ihren Lern- und Gedächtnisleistungen, gekennzeichnet durch längere Suchzeiten und –strecken bis zum Auffinden der verborgenen Plattform und der Aufenthaltszeit sowie dessen Zunahme über die Akquisitionsdurchgänge hinweg im Plattformquadranten, auf. Demgegenüber konnte allerdings auch gezeigt, werden, dass, trotz des enormen Altersunterschiedes, die

Verhaltensunterschiede zwischen den Sub-Gruppen der inferioren und superioren Tiere einer jeden Altersgruppe invariant über die Altersgruppen hinweg erscheinen. Tiere, die auf Grundlage eines einzigen Verhaltensparameters während der Akquisition in unterschiedliche Leistungsstufen klassifiziert wurden, unterschieden sich auch in weiteren Verhaltensparametern, nicht nur während der Akquisition, sondern auch der Extinktion.

8.3.1 Die Akquisition im Morrischen Wasserlabyrinth

Nagetiere eines höheren Lebensalters zeigen Beeinträchtigungen in verschiedenen Leistungsparametern im Morrischen Wasserlabyrinth. Auch in der vorliegenden Studie konnte eine große interindividuelle Varianz bei den alten Ratten nachgewiesen werden. Konventioneller Weise wird die Leistung der alten superioren Tiere als ein Indiz für gut erhaltene Lernkapazitäten angenommen, wohingegen die Leistung der alt inferioren Tiere als ein Indikator für altersbezogene Einbußen in Lern- und Gedächtnisleistungen betrachtet wird (Gallagher und Pelley, 1988a; Gallagher und Pelley, 1988b). Neben der hohen interindividuellen Varianz bei alten Tieren, konnten wir, neben anderen Autoren (Devan et al., 2002), in dieser Studie aber auch zeigen, dass auch adulte Tiere klar nach ihren Lern- und Gedächtnisleistungen differenziert werden können. Tatsächlich zeigten beide Altersgruppen eine erhebliche interindividuelle Varianz in der durchschnittlichen Leistung während der Akquisition bei fast allen erhobenen Verhaltensparametern, abgesehen von der Schwimmgeschwindigkeit. Interessanterweise war das Leistungsniveau der alten superioren Ratten ähnlich dem der adult inferioren Tiere. Beide Sub-Gruppen brauchten im Durchschnitt ähnlich lange, um die Plattform während der Akquisition zu finden und hielten sich vergleichsweise ähnlich lang im Plattformquadranten auf. Da sich die adult inferioren Tiere aber auch deutlich von den adult moderaten und superioren Tieren unterschieden, steht dieser Befund in starkem Kontrast zur traditionellen Sichtweise, dass nur eine Sub-Gruppe der alten Tiere altersbedingte Defizite in Lern- und Gedächtnisprozessen aufweisen. Vielmehr erscheint es, dass auch die alt superioren Tiere ein alterungsbedingtes Lern- und Gedächtnisdefizit aufweisen, da auch sie sich von den adult moderaten und superioren Tieren unterscheiden, so dass man von einer altersbedingten ‚Verlagerung‘ in Richtung schlechtere Lern- und Gedächtnisleistung bei allen alten Tieren sprechen könnte. Dies wird durch den Befund unterstützt, dass zwar alle Sub-Gruppen eine bedeutsame oder tendenziell bedeutsame Reduktion entweder in der Suchlatenz oder –strecke über die Akquisition hinweg zeigten, aber nur die adult moderaten und superioren Tiere eine bedeutsame Zunahme in der Präferenz für den Plattformquadranten aufwiesen.

Die interindividuelle Varianz während der Akquisition bei beiden Altersgruppen äußerte sich allerdings nicht nur in traditionellen Parametern zur Erhebung von Lern- und Gedächtnisleistungen, sondern auch im thigmotaktischen Verhalten der Tiere. Sowohl alte als auch adulte inferiore Tiere schwammen während der Akquisitionsphase bedeutsam länger in der Peripherie des Beckens, als die entsprechenden superioren Tiere. Insgesamt erscheint es, dass die Lernleistung der Tiere beider Altersgruppen eng mit einer Präferenz in der Peripherie des Beckens zu schwimmen in Zusammenhang zu stehen. Obwohl einige Autoren, die Tendenz von alten Tieren in der Nähe der Beckenwand zu schwimmen als ein auffallendes Merkmal des Schwimmverhaltens alter Tiere im Wasserlabyrinth erwähnen, ist dieses Verhalten bisher kaum bei alten Tieren im Detail erfasst worden. In Übereinstimmung mit Ergebnissen dieser Studie konnten Yau und Mitarbeiter (1994) zeigen, dass alte Wistar-Ratten, im Vergleich zu adulten Tieren, die Wand des Wasserbeckens seltener verlassen, und ermahnten zur Vorsicht, bei der Interpretation der Daten als eine beeinträchtigte Lernleistung. Im Gegensatz zu alten Tieren, erfuhr das thigmotaktische Schwimmverhalten bei adulten Tieren mehr Aufmerksamkeit (Champagne et al., 2002; Wolfer et al., 1998). Diese Tendenz zur Thigmotaxis wird im allgemeinen als ein Korrelat zur Angst gesehen (Barnett, 1966; Hodges, 1996), da anxiolytische Substanzen im Offenfeld die Dauer des thigmotaktischen Verhaltens sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen vermindern (Simon et al., 1994; Treit und Fundytus, 1988). In diesem Sinne könnte das vermehrte Schwimmen der alten Tiere nahe der Beckenwand als Konsequenz einer erhöhten Ängstlichkeit bei den alten Tieren interpretiert werden. Allerdings zeigten die adulten Tiere während der Adaptationsphase ein stärkeres thigmotaktisches Verhalten als die alten Tiere, während die alten Tiere eine stärkere Abnahme in der Thigmotaxis über die Akquisitionsdurchgänge hinweg zeigten als die adulten. Darüber hinaus konnten in verschiedenen experimentellen Studien keine Korrelationen zwischen dem thigmotaktischen Verhalten im Wasserlabyrinth und dem Offenfeld aufgezeigt werden, so dass man kaum davon ausgehen kann, dass die erhöhte Thigmotaxis bei den alten Tieren in der vorliegenden Studie durch eine erhöhte Ängstlichkeit dieser Altersgruppe bedingt war. Neben der Interpretation der Thigmotaxis als Angstindex, betrachten einige Autoren dieses Verhalten, insbesondere das thigmotaktische Scanning auch als eine Form von explorativem Verhalten (Milani et al., 1989; Steiner et al., 1986).

Vor dem Erlernen der genauen Plattformposition im Wasserbecken bzw. der räumlichen Umgebung müssen die Tiere eine Reihe von Fähig- und Fertigkeiten erwerben, die ihnen ein Finden der Plattform ermöglichen. Da wäre zum Einen das Schwimmen in den

mittleren Bereich des Beckens hinein, das Heraufklettern auf die Plattform und so weiter. Obwohl gemeinhin angenommen wird, dass die Tiere ‚räumliche‘ Strategien basierend auf Hinweisreizen in der äußeren Umgebung anwenden, um die Aufgabe zu lösen, so konnte doch gezeigt werden, dass sie in der Lage sind, diese Aufgabe auch allein auf Basis prozeduraler Strategien zu meistern (Baldi et al., 2003) und sogar bei völliger Abwesenheit distaler Hinweisreize (Leggio et al., 1999). Dementsprechend können die Tiere auch eine Reihe verschiedener Verhaltensstrategien entweder simultan (Whishaw und Mittleman, 1986) oder sequentiell (de Bruin et al., 1997; Oitzl und de Kloet, 1992) zur Lösung der Aufgabe anwenden. In diesem Sinne können Unterschiede im Leistungsniveau während der Akquisition auch auf Unterschiede bei den verwendeten Strategien zurückzuführen sein, die verschiedene neuronale Systeme involvieren könnten. Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass verschiedene Substanzen, die muscarin-cholinerge-, NMDA- oder Benzodiazepin-Rezeptoren affektieren (Cain et al., 2000) oder auch Ethanol (Cain et al., 2002) eher die Ausführung bestimmter Verhaltensstrategien hemmen, als das räumliche Lernen. Dies könnte auch in der vorliegenden Studie für die Interpretation der schlechten Leistung der inferioren Sub-Gruppen beider Altersklassen von Bedeutung sein. Die defiziente Ausführung effizienter Verhaltensstrategien könnte zur verminderten Leistung beigetragen haben, ohne dabei notwendigerweise das Erlernen der Plattformposition zu behindern. Ein Hinweis darauf, dass dies in dieser Studie tatsächlich der Fall gewesen sein könnte, findet sich bei den Ergebnissen zur Extinktionsphase, bei der keine spezifischen Sub-Gruppen Unterschiede in den klassischen Gedächtnisparametern gefunden wurden; ein Indiz, dass die Sub-Gruppen einer Altersklasse die Plattformlokation vergleichbar gut erinnern konnten.

In einer Diskriminationsaufgabe im ‚T-Labyrinth‘ konnten vor Kurzem interindividuelle Unterschiede in der präferierten Verhaltensstrategie durch die Freisetzung von ACh im Hippocampus und das Verhältnis der ACh Freisetzung zwischen dem Hippocampus und dem dorsalen Striatum vorhergesagt werden (McIntyre et al., 2003a). Tiere, die entsprechend eines vorher festgelegten Kriteriums darauf trainiert wurden einen bestimmten Arm im Maze aufzusuchen, wurden entsprechend ihrer verwendeten Strategie, Dreh- (Reaktions-; z.B. geh nach rechts, wie im Training) oder räumliche Strategie (Besuch des linken Arms, der im Training rechts lag), während eines Testdurchganges, bei dem das Labyrinth um 180° gedreht wurde, klassifiziert. Die gemessene extrazelluläre Konzentration von ACh im Hippocampus während der Ausgangslagenmessung variierte dabei mit der verwendeten Strategie im Testdurchgang, wobei Tiere, die eine räumliche Strategie verwendeten einen höheren ACh-Gehalt im Hippocampus aufwiesen. Die Tatsache, dass eine

Ausgangslagenmessung fähig war die Verwendung einer bestimmten Strategie in einem Testdurchgang vorherzusagen lässt den Schluss zu, dass es sich hierbei um individuelle Prädispositionen für die Benutzung einer bestimmten Strategie handelt. Darüber hinaus konnte in einem späteren Experiment nachgewiesen werden, dass die Tiere mit andauerndem Training von einer anfänglich verwendeten räumlichen Strategie (allgemein als hippocampal gesteuerte Strategie betrachtet) zu einer ‚Dreh-‘ Reaktionsstrategie (Wendung immer in die gleiche Richtung, allgemein als striatal vermittelte Strategie betrachtet) wechseln, wobei die relative ACh-Freisetzung zwischen dem Hippocampus und dem Striatum während der Ausgangslagenmessung vorhersagen konnte, welche Tiere den Strategiewechsel zu Beginn oder erst später im Training ausführten (Chang und Gold, 2003). Dies wurde als Indiz für einen Transfer in der Kontrolle in der Ausführung von hippocampal-gesteuertem zu striatal-gesteuertem Lernen betrachtet und als Transfer in der Kontrolle von räumlichen zu Reaktionslernen bzw. deklarativen zu prozeduralen Lernen (Gold, 2003). Aber nicht nur im ‚T-Labyrinth‘, sondern auch im Wasserlabyrinth konnten Unterschiede in der Präferenz für eine bestimmte Strategie festgestellt werden. Wurde eine neue Plattformposition für eine sichtbare Plattform in Konkurrenz zu einer vorher erlernten Position gesetzt, suchten etwa die Hälfte der getesteten Tiere zunächst die vorher erlernte Position auf, wohingegen die andere Hälfte sich sofort zur neuen Plattformposition, die sichtbar war, begaben (‚cue strategie‘) (Devan und White, 1999; McDonald und White, 1994; Nicolle et al., 2003). Aber auch im Humanbereich konnte nachgewiesen werden, dass gute und schlechte Lerner einer virtuellen Morris Aufgabe, unterschiedliche Strategien verwenden, wobei die schlechten Lerner sich vermehrt in der Nähe der Wand aufhielten (Kallai et al., 2005). Im Hinblick auf diese Ergebnisse, erscheint es wahrscheinlich, dass die Variabilität in der Leistung im Wasserlabyrinth auf unterschiedliche Präferenzen in der verwendeten Verhaltensstrategie zurück zu führen sind (McDonald und White, 1994; Whishaw, 1989), oder auf unterschiedliche Präferenzen im Zeitpunkt des Wechsels von einer Strategie zu einer anderen. Wie bereits erwähnt, zeigen Ratten zu Beginn des Trainings im Wasserlabyrinth eine hohe Tendenz in der Nähe der Beckenwand zu schwimmen. Mit voran schreitendem Training entwickeln diese Tiere aber auch eine konsistente Drehbewegung in eine bestimmte Richtung, kurz nachdem sie ins Becken gesetzt werden (Whishaw und Mittleman, 1986). Während die Tiere mit räumlicher Orientierung im ‚T-Labyrinth‘ auf Grundlage der äußeren distalen Hinweisreize ihre Entscheidung für den Besuch eines bestimmten Armes treffen und die ‚Reaktionslerner‘ ihre Entscheidung ohne Beachtung der Veränderung in der räumlichen Umgebung zu treffen scheinen, erscheint es möglich, dass Tiere mit einer durchschnittlich langen Aufenthaltszeit in der Peripherie des Beckens während der Akquisitionsphase, länger

brauchen um zu anderen Strategien zu wechseln, im Vergleich zu Tieren, die sich nicht so lange in der Peripherie aufhalten. Darüber hinaus scheint es multiple parallele Gedächtnissysteme im Gehirn zu geben, die unterschiedliche ‚Gedächtnisformen‘ mediiieren, die bei der Lösung der Navigationsaufgabe miteinander interagieren oder konkurrieren (Poldrack und Packard, 2003; White und McDonald, 2002). Das dorsale Striatum ist dabei an der Formation von verstärkten ‚Reiz-Reaktions‘-Assoziationen oder an der Ausbildung von Gewohnheiten involviert. Ratten mit Läsionen des dorsolateralen Striatums haben Schwierigkeiten, eine sichtbare Plattform im Wasserlabyrinth zu finden (McDonald und White, 1994). Der Hippocampus hingegen ist an der Kartierung der räumlichen Umgebungsstimuli beteiligt, und Läsionen der Fimbria-Fornix (Sutherland und Rodriguez, 1989) oder des Hippocampus (Morris et al., 1982) führen zu Beeinträchtigungen beim Erlernen der Aufgabe mit unsichtbarer Plattform. Interessanterweise erhöhen Läsionen des dorsomedialen Striatums die Thigmotaxis und verlangsamen die Leistung sowohl in der Aufgabe mit unsichtbarer als auch sichtbarer Plattform, und weist auf eine funktionale Beziehung des dorsomedialen Striatums mit dem Hippocampus und dem dorsolateralen Striatum hin. Obwohl die Aufgabe mit unsichtbarer Plattform gemeinhin als eine hippocampal-mediierte Aufgabe betrachtet wird, so kann striatal-mediiertes Lernen dennoch gleichzeitig stattfinden und die Verhaltensexpression beeinflussen. So konnte gezeigt werden, dass sowohl striatales (Schulz et al., 2004a) als auch hippocampales LTP (Schulz et al., 2002) die Leistung superiorer alter Ratten im Wasserlabyrinth vorhersagen können. In der vorliegenden Studie konnten keine Sub-Gruppen Unterschiede während der Adaptation nachgewiesen werden. Da hier die Tiere das erste Mal in das Wasserbecken und damit auch dieser räumlichen Umgebung ausgesetzt wurden und eine Perspektive nahe von der Beckenwand aus die ökonomischste Beurteilung der eignen Position, in diesem Fall des Tieres, in einer räumlichen Umgebung erlaubt, erscheint es wahrscheinlich, dass hier die Tiere gleichermaßen den äußeren distalen Hinweisreizen zugewandt waren, so dass man die Thigmotaxis auch als eine Form von Navigations- oder Orientierungsstrategie betrachten könnte, als Teil von exploratorischem Verhalten, um räumliche Kompetenz zu erlangen. Im Vergleich zu den inferioren Tieren beider Altersgruppen, zeigten sowohl die alten als auch die adulten superioren Tiere eine rasche Abnahme der Aufenthaltszeit in der Peripherie des Beckens, was einen schnellen Wechsel zu anderen, möglicherweise automatisierten prozeduralen Strategien, wie z.B. schnellstmöglich die Mitte des Beckens aufsuchen und fort von der Wand, negativ verstärkt durch die Wegnahme der Aversivität der Aufgabe bei Erklimmen der Plattform, indiziert. Im Gegensatz dazu weisen die inferioren Tiere beider Altersgruppen eine erhöhte Thigmotaxis in der initialen Phase der Akquisition auf, die im

Fälle der inferioren adulten Tiere im Verlauf der Akquisition noch zu zunehmen scheint und bei den alten inferioren Tieren erst in der zweiten Hälfte der Akquisition abnimmt. Der eher steigende Verlauf der Thigmotaxiskurve, angezeigt auch durch den positiven Wert der linearen Trendkomponente, bei den adult inferioren Tieren erscheint kurios, da trotz der steigenden Dauer in der Thigmotaxis, die Lernleistung, im Sinne von benötigter Suchzeit und –strecke abnimmt. Dennoch gehen diese Ergebnisse mit der oben angegebenen Hypothese völlig konform. Es scheint, dass die adult inferioren Tiere den Wechsel zu anderen Strategien innerhalb der Akquisitionsphase nicht vollziehen oder eine langsamere Verarbeitung der räumlichen Information aufweisen, aber dennoch die Plattformlokation, wenn auch weniger effizient, erlernen, scheinbar ohne Anwendung von automatisierten Strategien, da auch gezeigt werden konnte, dass die Ausführung prozeduraler Strategien im Wasserlabyrinth vom Grad der räumlichen Kompetenz eines Tieres abhängt (Micheau et al., 2004), da die Anwendung prozeduraler Verhaltensweisen angesichts einer ‚Unsicherheit‘ bezüglich der räumlichen Umgebung ineffektiv ist. Daraus ableitend könnte man annehmen, dass, wenn Thigmotaxis im Wasserlabyrinth eine Form von Orientierung des Tieres im offenen Raum reflektiert, inferiore Tiere jeden Alters mehr Zeit für die Orientierung benötigen bevor sie zu automatisierten Reaktionen wechseln können, so dass das Erlernen des Wasserlabyrinthes nicht nur mit der biologischen Alterung interagiert, sondern auch mit der verwendeten Strategie.

Alte und adulte moderate Tiere unterschieden sich nicht in der durchschnittlichen Dauer der Thigmotaxis während der Akquisition. Auch der Kurvenverlauf für beide Gruppen war sehr ähnlich bei einem vergleichbaren linearen Trend zwischen diesen beiden Sub-Gruppen. Dennoch zeigten die alt inferioren Tiere deutlich schlechtere Leistungen bei der Plattformquadrantenpräferenz (sowohl in der durchschnittlichen Aufenthaltszeit als auch im linearen Trend) und der Suchzeit und –strecke, so dass man hier wahrscheinlich von einem wahren altersbezogenen Leistungsdefizit sprechen kann, der nicht durch die Verwendung unterschiedlicher Strategien konfundiert ist. In diesem Zusammenhang konnten wir in einer Pilotuntersuchung eine ähnliche Dissoziierung zwischen alters- und ‚leistungs‘-bedingten Änderungen in der Expression von Corticosteroid mRNA im Hippocampus und Cortex bei alten und adulten Ratten nachweisen. Während die Expression der Mineralocorticoid mRNA als Funktion der Performanz variierte, so variierte die Expression der Glucocorticoid mRNA als Funktion des Alters (Topic et al., 2003).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Reihe verschiedener Verhaltensstrategien von den Tieren verwendet werden können, um die Aufgabe im

Morrischen Wasserlabyrinth zu lösen, wobei neben den bereits erwähnten noch eine Reihe weiterer identifiziert wurden, wie z.B. Dead Reckoning (Whishaw, 1998). Diese Strategien können mit den erwähnten Leistungsparametern variieren und auch möglicherweise altersabhängigen Veränderungen unterliegen, wie erst kürzlich bei Mäusen gezeigt werden konnte (Nicolle et al., 2003).

8.3.2 Die Extinktion im Morrischen Wasserlabyrinth

Die Regeln der klassischen Lerntheorien, wie die klassische oder auch die instrumentelle Konditionierung, finden auch beim räumlichen Navigationslernen im Morrischen Wasserlabyrinth Anwendung. Dies konnte bisher zumindest für die Akquisitionsphase sowohl bei Nagetieren (Gonzalez et al., 2000; Prados et al., 1999; Sanchez-Moreno et al., 1999) als auch bei Menschen in einer virtuellen Aufgabe (Chamizo et al., 2003) nachgewiesen werden. Das Erlernen der Plattformposition während der Akquisition ist eng an Verstärkungsmechanismen geknüpft. Das Entkommen der aversiven Situation durch Erklimmen der Plattform, wird dabei negativ verstärkt. Im Sinne der Lerntheorien sollte demnach die Wegnahme der Plattform während der Extinktion, d.h. der negativen Verstärkung, die Reaktionswahrscheinlichkeit über die Extinktionsdurchgänge hinweg abnehmen (Mackintosh, 1974). In Übereinstimmung mit bereits durchgeführten Studien bei Mäusen (Lattal et al., 2003) und Ratten (Prados et al., 2003; Schulz et al., 2004b) zeigten die adulten Tiere eine starke Präferenz für den ehemals verstärkten Plattformquadranten zu Beginn der Extinktion, sowohl für die Aufenthaltsdauer als auch die Anzahl der Eintritte, die mit andauerndem Extinktionstraining abnahm, und zwar sowohl bei Betrachtung der gesamten Extinktionsdurchgänge als auch, wenn man nur das Initialintervall eines Durchganges betrachtet. Demgegenüber zeigten die alten Tiere eine Abnahme in der Anzahl der Eintritte in den ehemaligen Plattformquadranten, die aber deutlich geringer ausfiel, als bei den adulten Tieren. Zudem konnte keine Präferenz für den ehemaligen Plattformquadranten und auch keine Abnahme in der Aufenthaltszeit, sondern eher eine Zunahme verzeichnet werden, so dass man bei den alten Tieren kaum von einer Extinktion eines vorher erlernten Verhaltens sprechen kann. Dies mag darin begründet liegen, dass die alten Tiere, im Vergleich zu den adulten, am Ende der Akquisitionsphase auch eine deutlich geringere Präferenz für den Plattformquadranten zeigten, die kaum über der Zufallsgrenze lag und auch nicht das asymptotische Level erreicht hatten, wie die adulten Tiere, so dass das Fehlen der Extinktion bei den alten Tieren möglicherweise auf die Unterschiede während der Akquisition zurück zu führen sind (Solyom und Miller, 1965). Obwohl kaum Studien zum

Extinktionsverhalten bei alten Ratten vorhanden sind, so gibt es dennoch einige Hinweise, die darauf deuten, dass die Extinktion bei alten Tieren durch Anforderungen, die an die Aufgabe geknüpft sind, affektiert werden (Goodrick, 1968; Springer und Fraley, 1981; Stephens et al., 1985). Hervorzuheben ist allerdings, dass allein die Sub-Gruppe der alt superioren Tiere eine negative Steigung der Verlaufskurve für die Quadrantenpräferenz des ehemals verstärkten Plattformquadranten aufwies, was zumindest bei dieser Gruppe andeutungsweise auf eine Extinktion hinweist. Insgesamt sind aber weitere Studien erforderlich, die spezifisch das Extinktionsverhalten bei alten Tieren genauer untersuchen.

Im Gegensatz zur Akquisitionsphase konnten für die Extinktion in den ‚klassischen‘ Parametern kaum Sub-Gruppenunterschiede innerhalb einer Altersklasse gefunden werden. Die klare Differenzierung zwischen den einzelnen Leistungsstufen während der Akquisition verwischte sich während der Extinktion und konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden; ein Indiz dafür, dass die Verwendung verschiedener Verhaltensstrategien während der Akquisition, das Erlernen einer bestimmten Position im Raum kaum beeinflusst hatte.

Obwohl bei beiden Altersgruppen eine Zunahme der Thigmotaxis während der Extinktionsphase zu verzeichnen war, schwammen die adulten Tiere überraschenderweise wesentlich länger in der Peripherie des Wasserbeckens, als die alten. Dieser Befund war am deutlichsten, wenn nur das Initialintervall eines jeden Extinktionsdurchganges berücksichtigt wurde. Unter Berücksichtigung des erreichten Leistungsniveaus am Ende der Akquisitionsphase wird ersichtlich, dass die adulten Tiere innerhalb des Initialintervalls wohl bereits bemerkten, dass sich die Plattform nicht mehr an der erlernten Position befindet, da sie am Ende der Akquisition im Mittel ca. 15 Sekunden benötigten, um zur Plattform zu gelangen, im Gegensatz zu den alten Tieren, die am letzten Akquisitionstag noch mehr als 30 Sekunden benötigten, so dass die adulten Tiere schon während des Initialintervalls auf das Fehlen der Plattform reagieren konnten. Es scheint, dass die Tiere wieder zurück in die Nähe der Beckenwand schwammen, sobald sie erfuhren, dass sich die Plattform nicht mehr am erlernten Ort befand, möglicherweise um sich neu oder zu re-orientieren, wie bereits in einer früheren Studie angenommen (Whishaw und Mittleman, 1986), was die These von Thigmotaxis als räumliche Orientierungsstrategie weiter stützt. Weitere Unterstützung findet sich in einer experimentellen Arbeit, bei der gezeigt werden konnte, dass diejenigen Tiere, die während der Akquisition immer von der gleichen Startposition aus ins Becken gesetzt wurden, in der initialen Phase eines Testdurchganges verstärkt Thigmotaxis zeigten, wenn sie von einer neuen Startposition ins Wasser gelassen wurden, was die Autoren als mögliche Unsicherheit interpretierten (McGauran et al., 2004). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Akquisitionsphase, zeigten die Tiere auch in der Extinktionsphase

unabhängig vom Alter deutliche interindividuelle Unterschiede in der Thigmotaxis. Sowohl alte als auch adulte inferiore Tiere schwammen vermehrt in der Peripherie des Beckens, und unterschieden sich bedeutsam von den superioren Tieren der entsprechenden Altersgruppe. Die Stabilität in der Differenzierung verschiedener Sub-Gruppen unterschiedlichen Alters für diesen Parameter über verschiedene Phasen hinweg lässt darauf schließen, dass es sich hierbei tatsächlich um unterschiedliche Ausprägungen einer Prädisposition handeln könnte, möglicherweise bzgl. räumlicher Kompetenz oder auch Orientierung. Allerdings, trotz dieser Sub-Gruppenunterschiede, zeigten die Gesamtgruppen beider Altersklassen eine Zunahme in der Aufenthaltsdauer in Peripherie über die Extinktionsdurchgänge hinweg. Diese Zunahme könnte im Sinne der klassischen Lerntheorien indirekt auch mit einer Abnahme des ehemals verstärkten Verhaltens interpretiert werden, wie z.B. der aktiven Suche nach der Plattform weit weg von der Beckenwand, ein Verhalten, das inkompatibel zur Thigmotaxis ist. Diese Zunahme der Thigmotaxis wurde zudem noch von einer starken Abnahme der Schwimmgeschwindigkeit bei gleichzeitiger Zunahme der Immobilität über die Extinktionsdurchgänge hinweg begleitet, wobei eine korrespondierende Veränderung beider Parameter auch als ein Index für Motivation betrachtet wird (Kikusui et al., 1999b). Diese Veränderungen können auch nicht auf mögliche Erschöpfungszustände bei den Tieren zurückgeführt werden, da der Abfall in der Schwimmgeschwindigkeit und die Zunahme der Immobilität auch bei alleiniger Betrachtung der Initialintervalle während der Extinktion zu finden sind. Interessanterweise zeigen die superioren Tiere beider Altersgruppen absolut gesehen die stärkste Zunahme und längste Dauer an Immobilität, ohne sich jedoch bedeutsam von den entsprechenden Sub-Gruppen der Altersklassen zu unterscheiden, was vermuten lässt, dass diese Tiere eher die Suche nach einer Plattform aufgeben, als die anderen Gruppen. Allein die alt inferioren Tiere weisen noch einen hohen Grad an Immobilität während der Extinktion auf, der möglicherweise durch das Unvermögen, die Plattform auch schon während der Akquisition zu finden, bedingt ist. Entsprechend eines ‚partial reinforcement‘ Effektes wiesen die alt moderaten Tiere die geringste Immobilität und die höchste Schwimmgeschwindigkeit auf.

8.3.3 Der Test mit sichtbarer Plattform

Der Test mit sichtbarer Plattform wird gewöhnlicherweise zur Überprüfung der sensorischen Koordination bei den getesteten Tieren durchgeführt, da Defizite im visuellen oder motorischen Bereich die Leistung beim Erlernen der Aufgabe stark beeinträchtigen können. Da in dieser Studie die alten Tiere ihre Leistung über die Durchgänge während der Aufgabe mit sichtbarer Plattform zwar stetig verbesserten, ähnlich, wie die adulten Tiere, so

benötigten sie dennoch länger bei einer höheren Schwimmgeschwindigkeit, die sie auch in allen anderen Phasen aufwiesen, um zur sichtbaren Plattform zu schwimmen und sie zu erklimmen, so dass man nicht gänzlich ausschließen kann, dass visuelle Defizite bei den alten Tieren, zur verschlechterten Leistung während der Akquisition beigetragen haben. Allerdings zeigten beide Altersgruppen eine vergleichbare Präferenz für den Quadranten mit der sichtbaren Plattform und es konnten auch keine Sub-Gruppenunterschiede in den genannten Parametern gefunden werden, so dass der Grad der Lernbeeinträchtigung bei den einzelnen Sub-Gruppen von alten Tieren nicht ausreichend im Sinne von sensorischen oder motorischen Defiziten interpretiert werden kann (Rapp et al., 1987), sondern eher auf Unterschiede im räumlichen Navigationslernen zurück zu führen sind. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass alterungsbedingte Veränderungen im räumlichen Gedächtnis unabhängig von sensomotorischen Fertigkeiten sind (Gage et al., 1989; Gallagher und Burwell, 1989) und auch von motorischen Funktionen dissoziiert werden können (Miyagawa et al., 1998). Des weiteren scheinen Ratten und Mäuse auch räumliche Informationen zur Lösung der Aufgabe mit der sichtbaren Plattform zu verwenden (Hauben et al., 1999; Rapp et al., 1987). Dementsprechend ist die Verwendung dieser Aufgabe als Screeningverfahren für sensomotorische Defizite bereits in die Kritik geraten (Lindner et al., 1997; Lindner, 1997). In diesem Zusammenhang erscheint es wichtig hervor zu heben, dass die Aufgabe mit sichtbarer Plattform nach einer ganzen Reihe massiert dargebotener Extinktionsdurchgänge dargeboten wurde, die einen starken Effekt auf die Schwimmgeschwindigkeit und die gezeigte Immobilität hatten. Obwohl die alten Tiere insgesamt nur sehr wenig Extinktion zeigten, so ist die Darbietung wiederholter Extinktionsdurchgänge ohne irgendeine Fluchtmöglichkeit sehr stressreich mit möglicherweise andauernden Konsequenzen auf das spätere Verhalten. So wurde bereits angenommen, dass die Durchführung von Extinktionsdurchgängen motivationale Defizite bei den Tieren induziert, und einer gelernten Hilflosigkeit gleich kommt (Schulz et al., 2004b). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei alten Tieren ein Anstieg in der gezeigten Immobilität über mehrere Extinktionsdurchgänge zu verzeichnen ist, ein Parameter, der im ‚Forced Swimming’-Test als Index für ‚Hilflosigkeit’ betrachtet wird. Die Zunahme an Immobilität während der Extinktion konnte auch in der vorliegenden Studie aufgezeigt werden, was man als Zunahme einer Stressreaktion oder aber auch als Entwicklung von Hilflosigkeit bezeichnen könnte bei gleichzeitiger Abnahme der Motivation (s.o.), und so folgende Lernprozesse negativ beeinflusst haben könnte (Abel und Hannigan, 1992), oder aber auch, wie in der vorliegenden Studie, das Erlernen einer neuen Plattformposition. Darüber hinaus konnte bereits nachgewiesen werden, dass alte Ratten in ihrer Kapazität, sich von Stress zu erholen oder auf Stress zu adaptieren, beeinträchtigt sind

(Odio und Brodish, 1989; Sapolsky et al., 1983). Es ist anzunehmen, dass die adulten Tiere sich rascher von den Extinktionsdurchgängen erholten, als die alten Tiere. Somit erscheint es als höchst wahrscheinlich, dass das Verhalten der Tiere in der Aufgabe mit sichtbarer Plattform durch die vorherige Extinktion affektiert war und nicht visuelle oder sensomotorische Fähigkeiten reflektiert, die die Leistung der Tiere, insbesondere der alten, während der Akquisitionsphase beeinflusst haben könnte.

9 Teilprojekt II: Behaviorale Korrelate

9.1 Teilprojekt IIa: Behaviorale Korrelate im Offenfeld

9.1.1 Methoden

9.1.1.1 Apparatur

Beim Offenfeld handelt es sich um eine quaderförmige, nach oben hin geöffnete, Box aus grauem Plexiglas mit einer Grundfläche von 60 x 60 cm und 40 cm hohen Wänden (Abbildung 27). Ca. 2 Meter über der Mitte der Grundfläche des Offenfeldes befand sich die Videokamera. Der Versuchsraum wurde durch vier ‚Spot‘-Lampen, die auf dem Boden um das Offenfeld herum standen und zur Decke hin ausstrahlten, diffus ausgeleuchtet. Die Beleuchtungsstärke innerhalb des Offenfeldes betrug dabei zwischen 5 (in den Ecken) und 7 (im Zentrum) Lux.

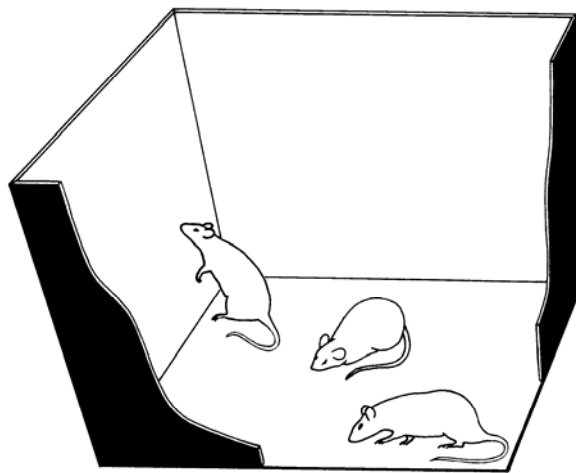


Abbildung 27: Schematische Darstellung der Offenfeld Versuchsanordnung mit verschiedenen Verhaltensweisen, die darin gezeigt werden (links: Aufrichten; mitte: Ruhen; rechts: Lokomotion).

9.1.1.2 Versuchsablauf

An zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurden die Tiere für jeweils 20 Minuten, zur freien Exploration, dem Offenfeld ausgesetzt, wobei die Platzierung der Tiere ins Zentrum des Offenfeldes erfolgte. Die lokomotorische Aktivität der Tiere wurde mit Hilfe der semi-automatisierten Auswertungssoftware Chromotrack 4.0 (San Diego Instruments, USA, 1993)

festgehalten. Zu diesem Zweck wurde der Boden des Offenfeldes in 16 gleich große Quadranten eingeteilt, wobei die lokomotorische Aktivität definiert wurde, als die Häufigkeit des Betretens eines Quadranten mit allen vier Pfoten (Linienüberquerungen). Die inneren 4 Quadranten des Offenfeldes bildeten das Zentrum. Folgende Parameter wurden neben der lokomotorischen Aktivität noch zusätzlich erhoben:

- Anzahl der Eintritte in das Zentrum,
- Horizontale Exploration der Peripherie des Offenfeldes (Anzahl der Linienübertritte der äußeren Quadranten)
- Zeit in Sekunden, *die im Zentrum, den Ecken* und der Peripherie des Offenfeldes verbracht wurde,
- Anzahl und Dauer des Aufrichtverhaltens (Die Vorderpfoten sind entweder gegen eine Wand gelehnt oder in der Luft und bilden mit der Längsachse des Körpers einen Winkel von mindestens 45°),
- Häufigkeit und Dauer des Putzverhaltens (waschen oder kratzen des Gesichts, Körpers),
- Häufigkeit und Dauer des Ruheverhaltens.

9.1.1.3 Datenanalyse

Um mögliche Veränderungen im Verhalten während der 20 minütigen Exposition aufdecken zu können, wurde die Beobachtungszeit in Blöcke à 5 min. unterteilt und die angegebenen Parameter für jedes 5-min-Intervall bestimmt. Darüber hinaus wurde der Habituationsindex für die Lokomotion, horizontale Exploration der Peripherie, sowie des Aufrichtverhaltens berechnet, der die prozentuale Veränderung dieser Parameter von Tag 1 auf Tag 2 beschreibt, wobei ein positiver Index eine Abnahme der Aktivität an Tag 2 gegenüber Tag 1 darstellt. In der hier vorliegenden Arbeit werden die Daten für die gesamte 20 minütige Exposition beschrieben. Die einzelnen 5-min Blöcke, sowie die in Kursivschrift aufgeführten Verhaltensparameter wurden ausser Acht gelassen.

9.1.2 Ergebnisse

9.1.2.1 Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth und das Verhalten im Offenfeld

An beiden Expositionstagen im Offenfeld zeigten die adulten Tiere eine bedeutsam stärkere horizontale (Linienüberquerungen in der Peripherie und im gesamten Offenfeld: $p < 0.001$) sowie vertikale (Anzahl und Dauer des Aufrichtverhaltens: $p < 0.001$) Aktivität als die Gruppe der alten Tiere, was auch beim Vergleich der einzelnen Sub-Gruppen zwischen

den Altersklassen zu finden war (alt I vs. adult I: $p \leq 0.011$, alt M vs. adult M: $p \leq 0.015$, alt S vs. adult S: $p \leq 0.001$, siehe Abbildung 28 und Abbildung 29).

Doch trotz des starken Unterschiedes in der exploratorischen Aktivität zwischen den alten und adulten Tieren zeigte sich zwischen den Sub-Gruppen innerhalb beider Altersklassen ein vergleichbares Bild. Sowohl bei den alten, als auch den adulten Tieren wiesen die inferioren Tiere die stärkste vertikale Aktivität auf, während die superioren Tiere die geringste vertikale Aktivität zeigten, was nicht nur für den ersten Expositionstag zutraf, sondern auch für den zweiten 24 Stunden später, zumindest bei den Sub-Gruppen der alten Tiere und im Falle der Anzahl des Aufrichtverhaltens für die Sub-Gruppen der adulten Tiere. Unterschiede konnten allerdings nur in der Tendenz nachgewiesen werden. Während sich die inferiore und superiore Sub-Gruppe der alten Tiere an Tag zwei in der Aufrichtaktivität tendenziell unterschied (Anzahl und Dauer: $p = 0.064$), wiesen die adult inferioren Tiere nur an Tag 1 eine tendenziell längere Dauer der Aufrichtaktivität auf ($p = 0.068$). Alle anderen Sub-Gruppenvergleiche innerhalb einer Altersklasse blieben ohne weiteren nennenswerten Befund ($p \geq 0.104$).

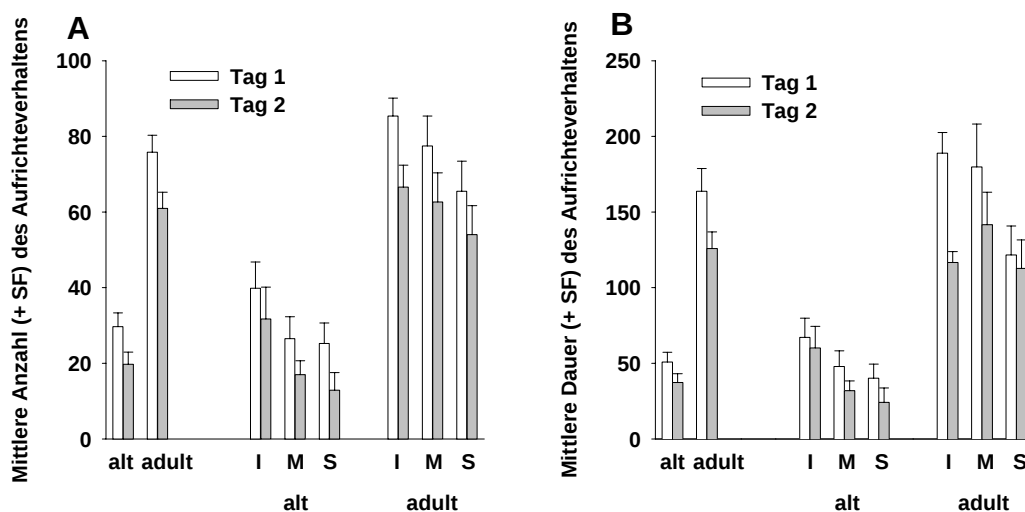


Abbildung 28: Mittlere Anzahl (A) und Dauer (B) (+ SF) des Aufrichtverhaltens an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Offenfeld für die beiden Altersgruppen alt und adult, sowie ihre jeweiligen Sub-Gruppen.

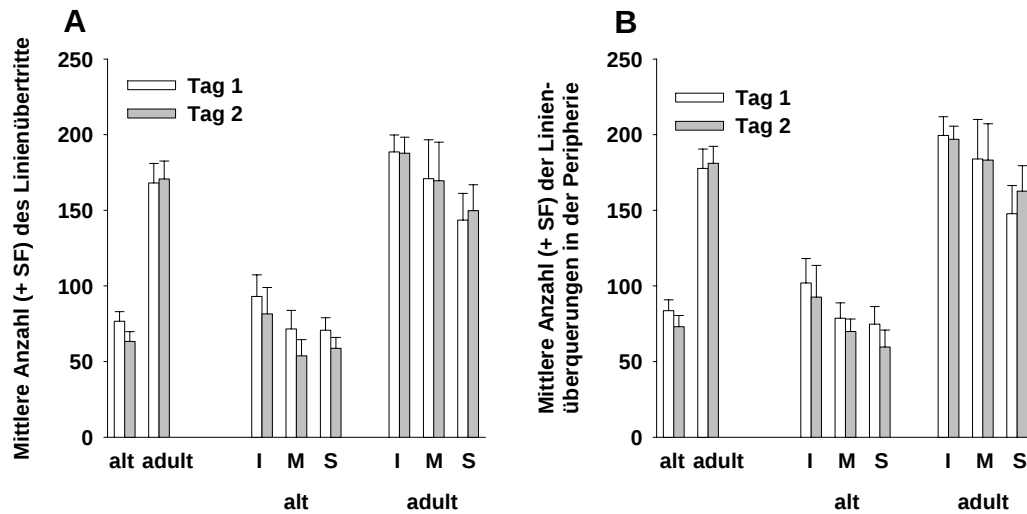


Abbildung 29: Mittlere Anzahl der Linienübertritte im gesamten Offenfeld (A) und der Linienübertritte in der Peripherie (B) (+ SF) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Offenfeld für die beiden Altersgruppen alt und adult, sowie ihre jeweiligen Sub-Gruppen.

Ähnlich wie bei der vertikalen Aktivität zeigte sich auch in der horizontalen Aktivität eine Abstufung zwischen den Sub-Gruppen innerhalb einer Alterklasse, wobei auch hier die inferioren Tiere die stärkste horizontale Aktivität an beiden Tagen aufwiesen. Der Sub-Gruppen Vergleich innerhalb der Altersklasse der alten Tiere konnte allerdings weder bedeutsame Unterschiede noch Tendenzen zwischen den Sub-Gruppen aufzeigen ($p \geq 0.180$). Allerdings zeigte sich bei den adulten Sub-Gruppen äquivalent zur vertikalen Aktivität, eine tendenziell erhöhte horizontale Aktivität in der Peripherie des Offenfeldes an Tag 1 der Exposition der inferioren adulten Tiere, im Vergleich zu den superioren ($p = 0.054$, alle weiteren Sub-Gruppenvergleiche bei den adulten Sub-Gruppen: $p \geq 0.109$, Abbildung 29).

Überraschenderweise wiesen die alten Tiere in sämtlichen erhobenen Parametern eine höhere Habituationsrate von Tag 1 der Exposition zu Tag 2 auf, die allerdings nur für den

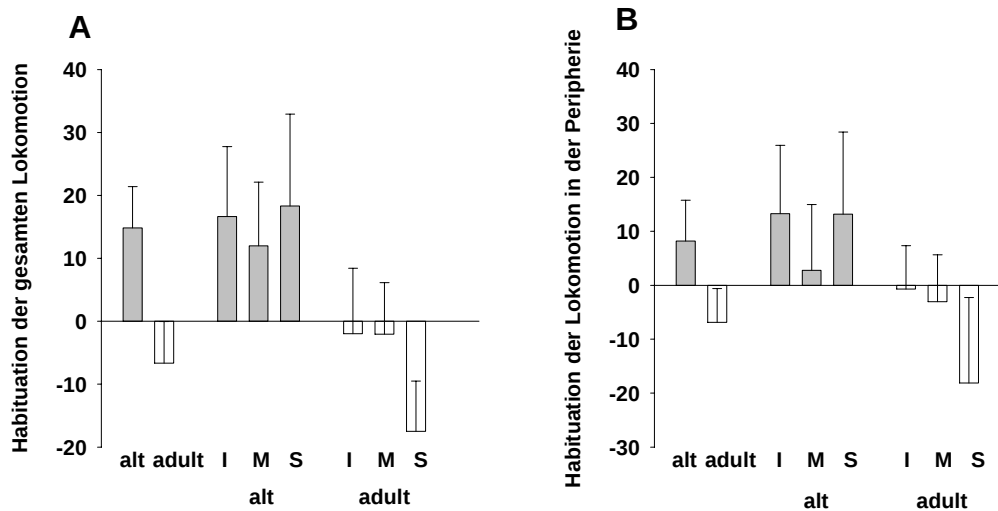


Abbildung 30: Mittelwert der Habituation der Linienübertritte im gesamten Offenfeld (A) und der Linienübertritte in der Peripherie (B) (+ SF) im Offenfeld für die beiden Altersgruppen alt und adult, sowie ihre jeweiligen Sub-Gruppen.

Fall der Lokomotion bedeutsam und in der Peripherie sich in der Tendenz von den adulten Tieren unterschied (alt vs. adult: Lokomotion: $p=0.027$, Lokomotion in der Peripherie: $p=0.089$, alle weiteren Habituationsparameter: $p_s \geq 0.118$). Zwischen den Sub-Gruppen der beiden Alterklassen wurde für die Habituation des Aufrichtverhaltens eine Abstufung deutlich, allerdings für die beiden Alterklassen in entgegengesetzter Richtung. Während bei den alten Tieren die superioren Tiere die stärkste Habituation aufwiesen, waren es bei den Sub-Gruppen der adulten Tiere die inferioren. Diese Abstufung zeigte sich allerdings nur bei den Sub-Gruppen der alten Tiere als tendenziell bedeutsam verschieden (alt S vs. alt M: $p_s \leq 0.096$), nicht aber bei den Sub-Gruppen der adulten Tiere (Abbildung 31).

Im Falle der Lokomotion (Abbildung 30) zeigte sich die Abstufung nur bei den Sub-

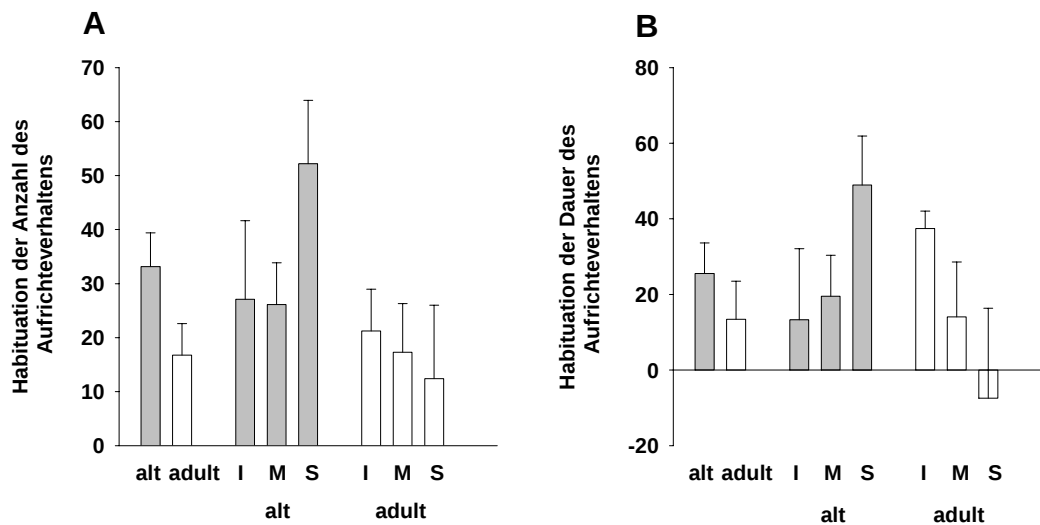


Abbildung 31: Mittelwert der Habituation der Anzahl (A) und Dauer (B) des Aufrichtverhaltens im Offenfeld für die beiden Altersgruppen alte und adult, sowie ihre jeweiligen Sub-Gruppen

Gruppen der adulten Tiere, die eher eine Zunahme in der Lokomotion von Tag 1 der Exposition zu Tag 2 aufzeigten, wobei die superioren die höchste Zunahme in der horizontalen Aktivität aufwiesen, allerdings ohne nennenswerte statistische Unterschiede untereinander ($p \geq 0.144$).

9.1.3 Korrelationen zwischen dem Offenfeld und dem Wasserlabyrinth

9.1.3.1 Das Offenfeld und die Adaptation an das Wasserlabyrinth

Einzig die durchschnittliche Schwimmgeschwindigkeit während der Adaptationsphase korrelierte mit Offenfeldparametern bei den adulten und alten Tieren. Adulte Tiere, die an Tag 2 der Offenfeldexposition eine hohe horizontale Aktivität aufwiesen, schwammen während der Adaptation im Wasserbecken langsamer, wohingegen die alten Tiere tendenziell eine geringere Dauer des Aufrichtverhaltens an Tag 1 der Offenfeldexposition zeigten (Tabelle 6 und Tabelle 7).

9.1.3.2 Das Offenfeld und die Akquisition im Wasserlabyrinth

Sowohl alte, als auch adulte Tiere, die während der ersten Exposition ins Offenfeld eine hohe vertikale Aktivität (Anzahl und Dauer des Aufrichtverhaltens) zeigten, schwammen durchschnittlich auch länger in der Peripherie des Wasserbeckens während der Akquisitionsphase. Im Falle der alten Tiere galt dies auch für die gezeigte vertikale Exploration an Tag 2 des Offenfeldes, wobei die vertikale Aktivität der alten Tiere an Tag 2

auch negativ mit der Aufenthaltszeit im PFQ korrelierte, d.h. je höher die vertikale Aktivität im Offenfeld, desto weniger schwammen sie im Mittel im PFQ, was auch für die Anzahl des Aufrichtverhaltens der alten Tiere am ersten Tag im Offenfeld zutraf. Die Habituation der Dauer des Aufrichtverhaltens zeigte sowohl bei den alten als auch den adulten Tieren Korrelationen mit der geschwommenen Strecke während der Akquisitionsphase, allerdings in entgegengesetzter Richtung. Eine stärkere Habituation ging bei den adulten Tieren mit einer längeren Schwimmstrecke, bei den alten aber mit einer geringeren Schwimmstrecke, Suchlatenz und längeren Aufenthaltszeit im PFQ, einher. Bei den adulten Tieren hingegen korrelierte die Habituation zusätzlich noch positiv mit der Thigmotaxis und der Geschwindigkeit, d.h. je weniger die adulten Tiere habituierten, desto weniger schwammen sie in der Peripherie und desto geringer war ihre durchschnittliche Schwimmgeschwindigkeit, die darüber hinaus noch mit einer höheren vertikalen Aktivität an Tag 2 des Offenfeldes einherging.

Die horizontale Aktivität im Offenfeld zeigte bei der Gruppe der alten Tiere fast ausschließlich Korrelationen mit der durchschnittlichen Verweildauer im PFQ während der Akquisition. Alte Tiere, die vermehrt Zeit im PFQ verbrachten, zeigten im Offenfeld eine geringere horizontale Aktivität, sowohl insgesamt als auch nur in der Peripherie, an Tag 2 des Offenfeldes, sowie eine stärkere Habituation der horizontalen Aktivität. Tendenziell wiesen adulte Tiere, die während der Akquisition langsamer schwammen eine höhere Lokomotion am zweiten Offenfeldtag auf, bei einer niedrigeren Habituationsrate der Lokomotion in der Peripherie. Die Thigmotaxis während der Akquisition im Wasserbecken korrelierte bei den adulten Tieren positiv mit der gezeigten Lokomotion in der Peripherie an Tag 1 des Offenfeldes, und bei den alten Tieren an Tag 2. Keine Korrelationen wurden zwischen den Offenfeldparametern und der Steigung der Verlaufskurven während der Akquisition gefunden (Tabelle 6 und Tabelle 7).

9.1.3.3 Das Offenfeld und die Extinktion im Wasserlabyrinth

Nicht nur die Thigmotaxis während der Akquisitions-, sondern auch während der Extinktionsphase korrelierte bei der Gruppe der adulten und der alten Tiere mit Offenfeldparametern. Adulte und alte Tiere, die im initialen Extinktionsintervall, länger in der Peripherie des Wasserbeckens schwammen, wiesen eine höhere Anzahl an Aufrichtverhalten und eine höhere horizontale Aktivität am ersten Expositionstag des Offenfeldes auf. Bei den adulten Tieren, ging die verstärkte Thigmotaxis in der Initialphase zudem noch mit einer längeren Dauer des Aufrichtverhaltens an Tag 1, sowie tendenziell auch mit einer stärkeren Lokomotion an Tag 2 und einer höheren Habituationsrate in der Anzahl

des Aufrichtverhaltens und der Lokomotion in der Peripherie des Offenfeldes einher. Auffallend an der Korrelationsanalyse waren die übereinstimmenden Korrelationen der sowohl horizontalen als auch vertikalen Aktivität an beiden Offenfeldtagen mit der Steigung der Verlaufskurve der Aufenthaltszeit im ehemaligen Plattformquadranten während des initialen Extinktionsintervalls bei den alten Tieren, bei denen eine stärkere Abnahme der Aufenthaltszeit mit einer geringen Explorationsaktivität, und eine stärkere Zunahme der Aufenthaltszeit über die Extinktionsdurchgänge hinweg mit einer höheren vertikalen und horizontalen Aktivität an beiden Tagen einherging. Ähnliches galt auch für die Steigung der Thigmotaxiskurve während der Extinktion, wo alte Tiere, die eine stärkere Zunahme in der Schwimmdauer in der Peripherie aufwiesen, eine stärkere vertikale Aktivität an Tag 2 des Offenfeldes und tendenziell in der Dauer auch an Tag 1 und in der Tendenz auch eine stärkere Lokomotion an Tag 2 zeigten.

Bei den adulten Tieren hingegen schien ein Zusammenhang zwischen der Aktivität an Tag 2 im Offenfeld mit der Geschwindigkeit während der Extinktion zu bestehen. Während der Extinktion schneller schwimmende adulte Tiere, zeigten im Offenfeld eine höhere Anzahl im Aufrichtverhalten sowie eine stärkere Lokomotion an Tag 2. Interessanterweise allerdings, korrelierte die Habituation der adulten Tiere im Offenfeld nicht mit der durchschnittlichen Schwimmgeschwindigkeit während der Extinktion, sondern ausschließlich mit Immobilitätsparametern, bei denen eine stärkere Habituation mit einer geringeren Immobilitätsdauer und einer geringeren Zunahme der Immobilität über die Extinktionsdurchgänge hinweg einherging (Tabelle 6 und Tabelle 7).

9.1.3.4 Das Offenfeld und der Test mit sichtbarer Plattform im Wasserlabyrinth

Bedeutsame Korrelationen konnten hier nur für die Gruppe der alten Tiere nachgewiesen werden. Alte Tiere, die an Tag 1 der Offenfeldexposition eine höhere vertikale und horizontale Aktivität zeigten, schwammen während der Phase mit sichtbarer Plattform auch länger in der Peripherie des Wasserbeckens, wobei die gesamte Lokomotion an beiden Tagen tendenziell auch mit der Suchlatenz positiv korrelierte (Tabelle 6 und Tabelle 7).

Empirischer Teil / Teilprojekt II: Behaviorale Korrelate

Tabelle 6: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten und Tendenzen (krusiv) sowie zugehörige p-Werte für die beiden Altersklassen, alt und adult, zwischen der vertikalen Aktivität im Offenfeld und den im Wasserlabyrinth erhobenen Variablen.

	Anzahl vertikale Aktivität an Tag 1		Anzahl vertikale Aktivität an Tag 2		Habituation vertikale Aktivität		Dauer vertikale Aktivität an Tag 1		Dauer vertikale Aktivität an Tag 2		Habituation (Dauer) vertikale Aktivität	
	ADULT	ALT	ADULT	ALT	ADULT	ALT	ADULT	ALT	ADULT	ALT	ADULT	ALT
Adaptation												
Geschwindigkeit							0.3651 0.0611					
Akquisition												
Suchlatenz											-0.4344 0.0236	
Schwimmstrecke											0.5386 0.0174	-0.4084 0.0344
Aufenthaltszeit im PFQ		-0.3946 0.0417		-0.5953 0.0011			-0.4456 0.0559		-0.5507 0.0029			0.3993 0.0391
Thigmotaxis	0.5143 0.0243	0.3692 0.0581		0.4357 0.0231			0.6140 0.0052	0.3474 0.0758		0.4554 0.0170	0.4561 0.0497	
Geschwindigkeit			-0.6614 0.0020		0.6754 0.0015				-0.5351 0.0182		0.5263 0.0206	
Extinktion												
a1 Zeit im ehemaligen PFQ(0-30S)		0.5079 0.0068		0.5256 0.0049				0.4347 0.0235		0.4817 0.0110		
Thigmotaxis (0-30S)	0.4800 0.0375	0.3927 0.0427			0.4368 0.0615		0.5123 0.0249					
a1 Thigmotaxis (0-90s)				0.4241 0.0275				0.3565 0.0679		0.4316 0.0246		
Geschwindigkeit			-0.4207 0.0729								0.4316 0.0650	
Geschwindigkeit (0-30)			-0.4488 0.0539									
Immobilität					-0.4205 0.0730							
Immobilität (0-30 s)					-0.5002 0.0292							
a1 Immobilität (0-30 s)					-0.4316 0.0650							
Sichtbare PF												
Thigmotaxis		0.3985 0.0395						0.3590 0.0659				

Empirischer Teil / Teilprojekt II: Behaviorale Korrelate

Tabelle 7: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte für die beiden Altersklassen, alt und adult, zwischen der horizontalen Aktivität im Offenfeld und den im Wasserbecken erhobenen Variablen.

	Lokomotion D1		Lokomotion D2		Habituation Lokomotion		Lokomotion Peripherie D1		Lokomotion Peripherie D2		Habituation Lokomotion Peripherie	
	ADULT	ALT	ADULT	ALT	ADULT	ALT	ADULT	ALT	ADULT	ALT	ADULT	ALT
Adaptation												
Geschwindigkeit			-0.5380 0.0144						-0.5798 0.0074			
Aufenthaltszeit im PFQ				-0.4272 0.0263		0.5006 0.0078				-0.4429 0.0207		0.4969 0.0084
Thigmotaxis							0.4470 0.0482			0.3595 0.0655		
Geschwindigkeit			-0.4394 0.0526								0.4332 0.0564	
Extinktion												
a1 Zeit im ehemaligen PFQ (0-30S)		0.4530 0.0176		0.5078 0.0069				0.4069 0.0352 0.3492 0.0742		0.5315 0.0043		
Thigmotaxis												
Thigmotaxis (0-30S)	0.4436 0.0501	0.4729 0.0127		0.3802 0.0505			0.4056 0.0760	0.5184 0.0056			0.4032 0.0780	
a1 Thigmotaxis (0-90s)				0.3753 0.0538								
a1 Thigmotaxis (0-30s)		0.3644 0.0616										
Geschwindigkeit												
Geschwindigkeit (0-30)			-0.4786 0.0328						-0.4367 0.0542			
Immobilität												
Immobilität (0-30 s)					-0.5182 0.0192						-0.5673 0.0091	
a1 Immobilität (0-30 s)					-0.4947 0.0266						-0.5777 0.0076	
Sichtbare PF												
Suchlatenz		0.3776 0.0521		0.3767 0.0528								
Thigmotaxis		0.4836 0.0106		0.4333 0.0240				0.3864 0.0465		0.4184 0.0298		

10 Teilprojekt IIb: Behaviorale Korrelate

10.1 Teilprojekt IIb: Behaviorale Korrelate mit der Objektexploration

10.1.1 Methoden

10.1.1.1 Apparatur

Als Versuchsapparatur diente eine quaderförmige, nach oben hin geöffnete, Box aus grauem Plexiglas mit einer Grundfläche von 60 x 60 cm und 40 cm hohen Wänden. Ca. 2 Meter über der Mitte der Grundfläche des Offenfeldes befand sich die Videokamera. Der Versuchsraum wurde durch vier ‚Spot‘-Lampen, die auf dem Boden um das Offenfeld herum standen und zur Decke hin ausstrahlten, diffus ausgeleuchtet. Die Beleuchtungsstärke innerhalb des Offenfeldes betrug dabei zwischen 5 (in den Ecken) und 7 (im Zentrum) Lux. Innerhalb dieser Box wurden zwei identische Glasobjekte, mit einer Höhe von 10 cm und einem Durchmesser von 6.5 cm, ausbalanciert in zwei benachbarte Ecken des Offenfeldes gesetzt.

10.1.1.2 Versuchsdurchführung

Die Tiere konnten das Offenfeld mit den Objekten für 5 Minuten frei explorieren, nachdem sie mit dem Gesicht zu der Wand, die den Objekten gegenüber lag, in das Zentrum des Offenfeldes eingesetzt wurden. Nach Ablauf der 5 minütigen Explorationszeit wurden die Tiere aus dem Offenfeld herausgenommen und für 60 Minuten wieder zurück in ihren Heimatkäfig gebracht, woraufhin das Tier erneut für 5 Minuten zur freien Exploration in die Apparatur gesetzt wurde. Für diesen zweiten Durchgang wurde eines der nun bekannten Objekte durch ein neues ersetzt, das sich in Höhe und Form von dem anderen, bekannten Objekt, unterschied. Es wurde die Anzahl und die Dauer der physischen Kontakte der Vorderpfoten, Schnauze und Vibrissen mit den Objekten erhoben. Neben diesen Parametern wurde für jedes Tier noch die durchschnittliche Anzahl und Dauer der physischen Kontakte zwischen den beiden Objekten für die erste Exposition und mit der Häufigkeit und Dauer der Objektexploration des neuen sowie des bekannten Objektes in Durchgang 2 verglichen. Des weiteren wurde, der Diskriminationsindex, dass ist die Differenz der Objektexplorationszeit der beiden Objekte an T2 (nach Ennaceur (1997)) berechnet.

10.1.2 Ergebnisse

10.1.2.1 Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth und die Objektexploration

Im Gegensatz zur Altersklasse der adulten Tiere, deren Objektexploration sowohl in Anzahl als auch Dauer bei beiden Objekten im zweiten Expositionsdurchgang geringer war, im Vergleich zur mittleren Objektexploration im 1. Durchgang (T1 vs. T2: alle $p \leq 0.004$, Wilcoxon), konnte eine Reduktion in der Objektexploration bei den alten Tieren nicht aufgezeigt werden, weder für die gesamte Altersklasse (T1 vs. T2: alle $p \geq 0.532$, Wilcoxon), noch für ihre einzelnen Sub-Gruppen (T1 vs. T2: alle $p \geq 0.203$ für alle Sub-Gruppen, Wilcoxon, Abbildung 32). Während die Reduktion der Häufigkeit der Objektexploration von Durchgang 1 auf Durchgang 2 bei den adult inferioren Tiere nicht bedeutsam war, so wiesen sie dennoch eine bedeutsame Reduktion in der Dauer der Objektexploration auf, und zwar sowohl gegenüber dem bekannten ($p=0.028$) als auch dem neuen ($p=0.046$) Objekt. Demgegenüber konnte für die adult moderaten Tiere eine Verringerung der Objektexploration in Anzahl (Exploration an T 1 vs. bekanntes Objekt an T2: $p=0.079$; Exploration an T 1 vs. neues Objekt an T2: $p=0.049$) und Dauer (Exploration an T 1 vs. bekanntes Objekt an T2: $p=0.050$; Exploration an T 1 vs. neues Objekt an T2: $p=0.017$) der Objektexploration nachgewiesen werden, was zumeist in der Tendenz auch für die adult superioren Tiere zu finden war (Anzahl: Exploration an T 1 vs. bekanntes Objekt an T2: $p=0.078$; Exploration an T 1 vs. neues Objekt an T2: $p=0.027$, Dauer: Exploration an T 1 vs. bekanntes Objekt an T2: $p=0.173$; Exploration an T 1 vs. neues Objekt an T2: $p=0.075$).

Tiere der Altersgruppe ‚alt‘ zeigten an beiden Expositionsdurchgängen eine verminderte Häufigkeit ($p \leq 0.001$) und Dauer ($p \leq 0.001$) der Exploration der Objekte verglichen mit den adulten Tieren, wiesen aber eine vergleichbare Diskrimination zwischen dem neuen und bekannten Objekt an T 2 auf ($p=0.336$). Diese altersbedingten Effekte waren auch beim Sub-Gruppen Vergleich zwischen den Alterklassen für die moderaten (alt M vs. adult M: $p \leq 0.006$) und in der Tendenz auch bei den superioren Tiere (alt S vs. adult S: $0.031 \leq p \leq 0.086$) zu finden. Im Gegensatz dazu zeigten die alt inferioren Tiere eine vergleichbare Exploration des neuen Objektes, wie die adult inferioren (Anzahl: $p=0.150$, Dauer: $p=0.391$; alle anderen $p \leq 0.043$). Für die Objektdiskrimination an T2 konnten keinerlei bedeutsamen Unterschiede aufgezeigt werden (nicht gezeigt Daten).

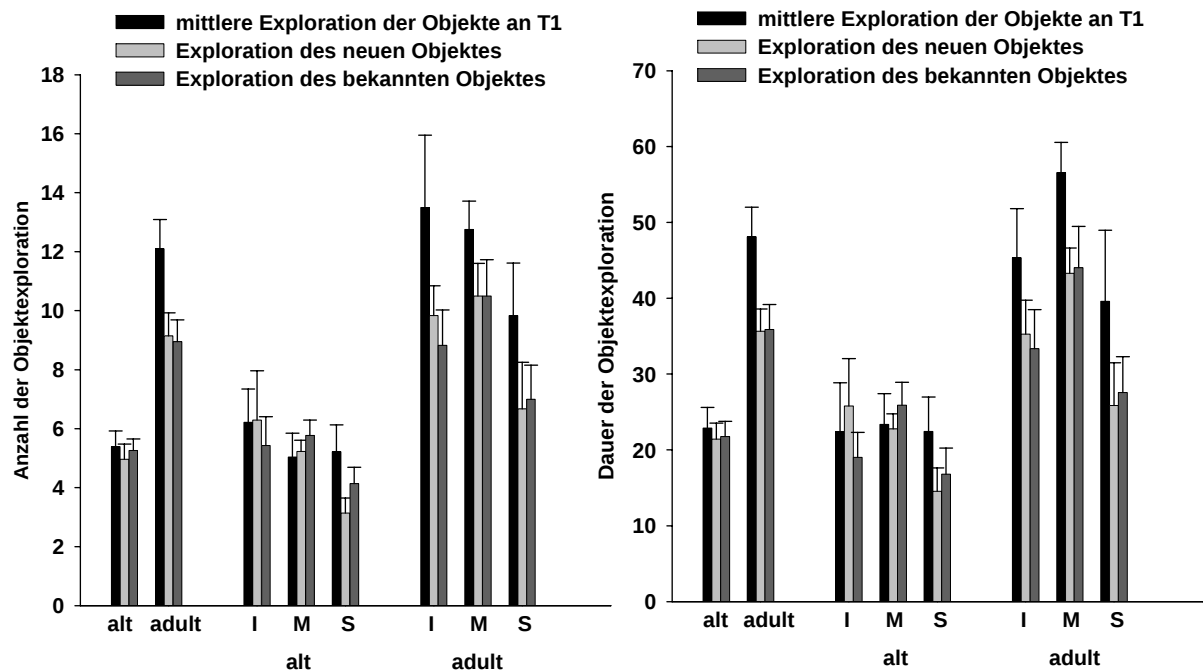


Abbildung 32: Mittelwert der Anzahl (A) und Dauer (B) der Objektexploration. Dargestellt ist die mittlere Exploration der beiden gleichen Objekte an T1 (schwarzer Balken), sowie die Exploration des neuen (hellgrauer Balken) und bekannten (dunkelgrauer Balken) Objektes für die beiden Altersklassen, alt und adult, sowie ihre jeweiligen Sub-Gruppen.

Sub-Gruppen Unterschiede innerhalb einer Altersklasse wurden nur zwischen den superioren und moderaten Tieren evident. So wiesen sowohl die alten als auch die adulten moderaten Tiere eine stärkere Exploration des an T2 bereits bekannten Objektes auf, als die entsprechenden superioren Tiere einer Altersklasse (alt M vs. alt S: Anzahl: $p=0.077$, Dauer: $p=0.043$; adult M vs. adult S: Anzahl: $p=0.092$, Dauer: $p=0.121$). Darüber hinaus zeigten die moderaten Tiere auch eine stärkere Exploration des neuen Objektes in T2 im Vergleich zu den superioren Tieren einer Altersklasse (alt M vs. alt S: Anzahl: $p=0.008$, Dauer: $p=0.063$; adult M vs. adult S: Anzahl: $p=0.029$, Dauer: $p=0.010$, Abbildung 32). Alle weiteren Sub-Gruppen Vergleiche innerhalb einer Altersklasse blieben ohne nennenswerten Befund ($ps>0.10$).

10.1.2.2 Korrelationen zwischen der Objektexploration und dem Wasserbecken

10.1.2.2.1 Adaptation

Bedeutsame Korrelationen mit der Adaptation ans Wasserbecken, traten nur bei der Gruppe der alten Tiere auf, bei denen die Verweildauer in der Peripherie des Wasserbeckens mit der Häufigkeit der Exploration des bekannten Objektes an T2 abnahm ($r = -0.392$, $p=0.043$).

10.1.2.2.2 Akquisition

Interessanterweise waren für die Akquisitionsparameter bedeutsame Korrelationen mit der Objektexploration bei den adulten Tieren nur für 2 Parameter zu finden, die sich zudem auch noch bei den alten Tieren zeigte. Alte sowie adulte Tiere, die sich während der Akquisition vermehrt in der Peripherie des Wasserbeckens aufhielten und weniger im Plattformquadranten, wiesen eine stärkere Exploration des neuen Objektes an T2 auf. Zudem ging bei den alten Tieren zusätzlich noch eine längere Suchlatenz während der Akquisition auch mit einer höheren Anzahl der Exploration des neuen Objektes einher, während eine längere Exploration des bekannten Objektes mit einer höheren durchschnittlichen Schwimmgeschwindigkeit zusammenfiel (Tabelle 8).

Tabelle 8: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzenn (krusiv) sowie zugehörige p-Werte (unter Zeile) für die beiden Altersgruppen zwischen den Verhaltensparametern der Objektexploration und der Akquisition im Wasserlabyrinth. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die bei beiden Altersgruppen auf einen Zusammenhang hinwiesen.

	Dauer der Exploration des bekannten Objektes		Anzahl der Exploration des neuen Objektes		Dauer der Exploration des neuen Objektes		Diskriminationsindex	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
Suchlatenz				0.402 0.038				0.350 0.074
TPQ			-0.419 0.066	-0.393 0.043	0.496 0.026	-0.561 0.002		
Thigmotaxis			0.536 0.015	0.383 0.049		0.439 0.022		
Geschwindigkeit		0.450 0.018						
Thigmotaxis						0.401 0.038		
Geschwindigkeit		0.416 0.031						

10.1.2.2.3 Extinktion

Keine gemeinsamen Korrelationen für alte und adulte Tiere waren für die Extinktionsparameter zu finden. Hier zeigten die adulten Tiere positive Korrelationen mit dem Diskriminationsindex der Exploration, der mit einer stärkeren Frequentierung und Verweildauer im ehemaligen Plattformquadranten und einer flacheren Extinktionskurve der Verweildauer im ehemaligen PFQ sowie schnelleren Schwimmgeschwindigkeit während der Initialphase eines Durchganges zunahm, wobei auch die Dauer in der Peripherie des Wasserbeckens (auch in der Initialphase) mit der Dauer der Exploration des neuen Objektes in einem positiven Zusammenhang stand. Bei den alten Tieren hingegen fiel eine steilere

Empirischer Teil / Teilprojekt IIb: Behaviorale Korrelate

Abnahme der Extinktionskurve der Initialphase für die Verweildauer im ehemaligen PFQ mit einer höheren Anzahl und Dauer der Exploration für beide Objekte (sowohl bekannt als auch neu) zusammen. Eine längere Explorationsdauer des bekannten Objektes hingegen, ging bei den alten Tieren mit einer höheren Anzahl der Besuche des ehemaligen PFQ, einer steileren Abnahme der Extinktionskurve für die Verweildauer im ehemaligen PFQ (gesamtes Intervall) und einer geringeren Immobilität sowie einer flacheren Zunahme der Immobilitätskurve, über die 8 Extinktionsdurchgänge hinweg, einher. Der Diskriminationsindex bei der Gruppe der alten Tiere zeigte einen bedeutsamen negativen Zusammenhang mit dem linearen Trend der Verweildauer im ehemaligen PFQ, sowie einen positiven Zusammenhang zur gezeigten Immobilität (Tabelle 9).

Tabelle 9: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) für die beiden Altersgruppen zwischen den Verhaltensparametern der Objektexploration und der Extinktion im Wasserlabyrinth (falls nicht anders indiziert: a0). Grau unterlegt sind die Korrelationen, die bei beiden Altersgruppen auf einen Zusammenhang hinweisen.

	Anzahl Objektexploration Tag 1		Dauer Objektexploration Tag 1		Anzahl der Exploration des bekannten Objektes		Dauer der Exploration des bekannten Objektes		Anzahl der Exploration des neuen Objektes		Dauer der Exploration des neuen Objektes		Diskriminationsindex	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
Eintritte in PFQ							0.407						0.543	
							0.035						0.013	
Zeit im PFQ													0.459	
													0.042	
a1 Zeit im PFQ							0.406						0.426	-0.504
							0.036						0.061	0.007
a1 Zeit im PFQ (0-30)						0.445	0.543		0.459		0.358			
						0.020	0.003		0.016		0.066			
Thigmotaxis											0.447			
											0.048			
a1 Thigmotaxis				0.410										
				0.034										
Thigmotaxis (0-30)											0.486			
											0.030			
Geschwindigkeit (0-30)													0.475	
													0.034	
Immobilität							-0.487							0.444
							0.010							0.020
a1 Immobilität							-0.474							
							0.012							
Immobilität (0-30)							-0.441							
							0.021							
a1 Immobilität (0-30)							-0.489							
							0.010							

10.1.2.2.4 Test mit sichtbarer Plattform

Allein die Gruppe der alten Tiere zeigte bedeutsame Korrelationen zwischen den Variablen im Test mit sichtbarer Plattform und der Objektexploration, wobei eine geringere Aufenthaltszeit im Quadranten mit der sichtbaren Plattform und eine höhere Schwimmgeschwindigkeit mit einer längeren Exploration des bekannten Objektes an T 2 einherging. Die Thigmotaxis korrelierte zudem noch positiv mit der Dauer der Exploration des neuen Objektes (Tabelle 10).

Insgesamt erscheint es wichtig festzuhalten, dass die Thigmotaxis im Wasserbecken bei den alten und adulten Tieren allein mit der Exploration des neu eingesetzten Objektes korrelierte. Auch wurde kaum ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Objektexploration während der initialen Objektexploration und den erhobenen Parametern im Wasserbecken gefunden.

Tabelle 10: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) für die beiden Altersgruppen zwischen den Verhaltensparametern der Objektexploration und dem Test mit sichtbarer Plattform im Wasserlabyrinth.

	Dauer der Exploration des bekannten Objektes		Dauer der Exploration des neuen Objektes	
	adult	alt	adult	alt
Zeit im PFQ		-0.416 0.031		
Thigmotaxis				0.401 0.038
Geschwindigkeit		0.416 0.031		

10.1.3 Diskussion

Die Klassifikation von adulten und alten Tieren in Gruppen mit superiorer, moderater und inferiorer Lernleistung während einer Akquisitionsaufgabe im Wasserlabyrinth reflektierte auch Unterschiede im Verhalten der Tiere im Offenfeld und in der Objektexploration. Obwohl hier die Sub-Gruppenunterschiede innerhalb einer Altersklasse nicht so prominent ausfielen, im Vergleich zur Akquisition im Wasserlabyrinth, so deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die gefundenen interindividuellen Unterschiede, das Verhalten der Tiere über unterschiedliche Aufgaben hinweg determinieren und möglicherweise auf verschiedene Ausprägungen einer Prädisposition zurück zu führen sind, die über unterschiedliche Altersklassen hinweg invariant bleiben.

Wie bereits vielfach nachgewiesen, weisen alte Tiere in den hier zur Diskussion stehenden Explorationsaufgaben ein wesentlich geringeres Aktivitätsniveau und

Beeinträchtigungen in der Objektwiedererkennung auf, als adulte Tiere (Dere et al., 2002; Gage et al., 1984; Rowe et al., 1998; Schulz und Huston, 2002; Shukitt-Hale et al., 2001). Allerdings ist dies die erste Studie, die nachweisen konnte, dass individuelle Unterschiede in der Lernleistung im Wasserlabyrinth unterschiedlicher Altersklassen mit individuellen Unterschieden im Verhalten im Offenfeld und der Objektexploration einhergehen. Da sich das thigmotaktische Verhalten im Wasserlabyrinth als stabilstes Merkmal zur Differenzierung der Sub-Gruppen über verschiedene Phasen erwies, liegt die Vermutung nahe, dass diese Verhaltensweisen Manifestationen ein und derselben Prädisposition darstellen. Die Korrelationsanalysen bestätigen, dass das thigmotaktische Verhalten in verschiedenen Phasen des Wasserlabyrinthes sowohl bei alten als auch bei adulten Tieren in einem engen Zusammenhang mit Aktivitätsparametern im Offenfeld und deren Habituation sowie der Exploration des neuen Objektes an T2 in der Objektexplorationsaufgabe stehen, nicht aber mit den klassischen Leistungsparametern, wie der Suchlatenz, obwohl tendenziell auch Zusammenhänge zur Verweildauer im Plattformquadranten während der Akquisition gefunden wurden. Die gefundenen bedeutsamen Korrelationen stehen in Übereinstimmung mit und unterstützen die eher marginalen Befunde der Mittelwertunterschiede zwischen den Sub-Gruppen einer Altersklasse, wobei interindividuelle Unterschiede bei den adulten Tieren für Tag 1, hingegen für die alten Tiere an Tag 2 des Offenfeldes gefunden wurden. Die im Offenfeld gefundenen, mit der Lernleistung im Wasserlabyrinth begleitenden, individuellen Unterschiede bezogen sich weitestgehend auf Explorationsparameter, wie die vertikale Aktivität (für die adulten Tiere an Tag 1, bei den alten Tieren teilweise auch an Tag 2), wobei Tiere, die sich im Wasserlabyrinth vermehrt in der Peripherie aufhielten, auch eine stärkere Exploration im Offenfeld zeigten, und zwar für beide Altersklassen an Tag 1 des Offenfeldes, aber für die alten Tiere auch an Tag 2, was auf die Bedeutung der statistischen Analyse sowohl auf Basis von Mittelwertunterschieden als auch auf Korrelationen bei Studien hinweist, die sich mit interindividuellen Unterschieden befassen.

Interessanterweise waren die Abstufungen in der Habituationsrate, ein Index der oftmals als Mass für die Retention im Offenfeld verwendet wird (Schildein et al., 2002), zwischen den Sub-Gruppen innerhalb einer Altersklasse bei alten und adulten Tieren in entgegengesetzter Richtung, und entsprachen den gefundenen Korrelationen. So zeigten die alt superioren Tiere die stärkste Habituation in der vertikalen Aktivität, wohingegen die adult superioren Tiere die geringste aufwiesen, und kurioser Weise auf einen entgegengesetzten Zusammenhang zur Thigmotaxis im Wasserlabyrinth bei alten und adulten Tieren hindeuten. Zieht man aber die Mittelwertunterschiede bei den Sub-Gruppen innerhalb einer Altersklasse in Betracht, so wird ersichtlich, dass die Richtung des Zusammenhanges bei alten und adulten

Tieren äquivalent ist. Da bei den adulten Tieren die interindividuellen Unterschiede in der vertikalen Aktivität an Tag 1 des Offenfeldes auftraten, wobei hier die inferioren Tiere die stärkste Aktivität zeigten, an Tag 2 aber nicht, d.h. aufgrund der stärkeren vertikalen Exploration an Tag 1 konnten die inferioren Tiere eine verstärkte Habituation zeigen. Bei den alten Tieren war es genau umgekehrt. Diese wiesen am ersten Tag der Offenfeldexploration kaum individuelle Unterschiede auf, dafür aber an Tag 2, wobei die inferioren alten Tiere an Tag 2 mehr vertikale Aktivität zeigten als an Tag 1, und aufgrund dessen einen geringeren Habituationsindex. Die Verwendung dieses Habituationsindex wurde bereits in einer anderen Arbeit kritisiert (Dai et al., 1995) und dieser Befund verdeutlicht erneut, dass eine adäquate Interpretation des Habituationsindex nur unter Berücksichtigung einer möglichen unterschiedlichen Reaktivität auf neue Umgebungen erfolgen kann, und steht in Übereinstimmung zu früheren Studien, die zeigen konnten, dass eine Habituation auf neue Umgebungen nur bei denjenigen Tieren erfolgt, die eine hohe exploratorische Aktivität bei der ersten Exposition zeigten (Thiel et al., 1999). In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist der Umstand, dass nur der Habituationsindex der exploratorischen Aktivität bei den adulten Tieren mit der Immobilität während der Extinktionsphase im Wasserlabyrinth korrelierte, wobei Tiere, die während der Extinktion eine schnelle Zunahme und einen hohen Grad an Immobilität aufwiesen, weniger an das Offenfeld habituierten. Dies erweitert bereits bestehende Befunde, die zeigen konnten, dass Tiere, die eine hohe Reaktivität auf neue Umgebungen aufweisen, sich auch im ‚Forced Swimming‘-Test weniger immobil verhalten, im Vergleich zu Tieren mit einer niedrigeren Reaktivität (Kabbaj et al., 2004; Taghzouti et al., 1999) und unterstreicht die Bedeutung von ‚Lernprozessen‘ bzw. ‚Gedächtnis- und Retentionsprozessen‘ in Abhängigkeit unterschiedlicher Prädispositionen an der Ausbildung von ‚Behavioral Despair‘. Obwohl bei den alten Tieren kein Zusammenhang zwischen der Immobilität im Wasserlabyrinth und der Offenfeld Habituation gefunden werden konnte, so zeigten sich entsprechende Korrelationen mit der Exploration des bereits bekannten Objektes an T2 während der Objektexploration, wobei eine geringe Exploration des bereits bekannten Objektes mit einer schnellen Zunahme und einem hohen Grad an Immobilität einherging.

Wie bereits in der Diskussion der Daten zum Wasserlabyrinth erwähnt, könnte das thigmotaktische Verhalten eine Form exploratorischen Verhaltens, insbesondere Exploration distaler Stimuli darstellen, und zwar im Falle der Akquisition zur Erlangung räumlicher Kompetenz und im Falle der Extinktion zur Re-Orientierung. Generell wird exploratorisches Verhalten als Verhaltensmass für Prozesse verwendet, denen Lernen und Gedächtnis, aber auch Aufmerksamkeit, ‚Erregung/Arousal‘ und ‚Stimulus-Seeking‘ unterliegen. Darüber hinaus wird es mit der Sammlung von Informationen, die der Reduktion von Unsicherheit

gegenüber Neuheit dienen sollen, in Verbindung gebracht (Spreng et al., 2001). Da nun die Thigmotaxis im Wasserlabyrinth möglicherweise zur Orientierung auf die distale Umgebung in Beziehung steht, und Tiere im Offenfeld dazu tendieren Aufrichtverhalten als Reaktion auf visuelle Stimuli zu zeigen (Holland, 1977), was somit zur Kategorie des 'inquisitiven'/neugierigen exploratorischen Verhaltens gehört, welches ein Tier in Kontakt mit distalen Stimuli bringt (Berlyne, 1960) und als eine Form räumlicher Exploration interpretiert wird (Crusio und Schwegler, 1987), wäre es möglich, dass diese Verhaltensweisen dazu dienen, Sicherheit über neue räumliche Umgebungen zu gewinnen. Diese Annahme wird durch den Befund unterstützt, dass sowohl bei alten, als auch bei adulten Tieren, nur die Thigmotaxis während der Akquisition und der Extinktion konsistent einen positiven Zusammenhang zu Aktivitätsparametern im Offenfeld an Tag 1 aufwies, und nur die alten Tiere entsprechende Korrelationen auch mit Tag 2 des Offenfeldes zeigten, was ein Hinweis auf ein geringeres Erinnerungsvermögen insbesondere bei den alten inferioren Tieren ist. Im Gegensatz zu den alten Tieren korreliert die Aktivität im Offenfeld an Tag 2 bei den adulten Tieren fast ausschließlich mit der Geschwindigkeit in verschiedenen Phasen des Wasserlabyrinthes. Tiere, die bei der erneuten Exposition ins Offenfeld eine geringe Aktivität zeigten, schwammen im Wasserlabyrinth schneller. Neben den Beziehungen zwischen der Lernleistung im Wasserlabyrinth und der vertikalen Aktivität im Offenfeld, konnten wir aber auch eine entsprechende Beziehung zur Objektexploration sowohl bei alten als auch adulten Tieren aufzeigen, in Übereinstimmung mit einer früheren Studie, in der Tiere mit einer hohen Aufrichtaktivität im Offenfeld auch eine stärkere Exploration eines neuen Objektes gegenüber einem bereits bekannten Objekt zeigten, als Tiere mit einer geringeren Aufrichtaktivität (Pawlak und Schwarting, 2002).

Individuelle Unterschiede in der Reaktivität auf neue Umgebungen, basierend auf der lokomotorischen Aktivität (Dellu et al., 1996c), dem Aufrichtverhalten (Thiel et al., 1998; Thiel et al., 1999) oder auf neue Reize in bekannten Umgebungen, wie sie auch in der vorliegenden Studie gefunden wurden, werden in der Literatur mit einer Charaktereigenschaft oder einem Verhaltensmerkmal in Zusammenhang gebracht, dass dem des ‚Sensation-Seeking‘ im Humanbereich vergleichbar ist. Dies lieferte die Basis für die Entwicklung einer Reihe von Tiermodellen für psychiatrische Erkrankungen, wie z.B. das Hyperkinetische Syndrom (Viggiano et al., 2003). In einer Longitudinal-Studie in Sprague Dawley Ratten konnte ein Zusammenhang zwischen einer hohen Reaktivität auf Neuheit im ‚Erwachsenenalter‘ und Gedächtnisbeeinträchtigungen im Alter aufgezeigt werden (Dellu et al., 1994). So entwickelten diejenige Tiere, die im ‚Erwachsenenalter‘ stark auf neue Umgebungen reagierten, im Alter Beeinträchtigungen im Gedächtnis, wobei interindividuelle

Unterschiede im Gedächtnis marginal auch während des ‚Erwachsenenalters‘ vorhanden waren, aber nicht so stark ausgeprägt, wie im hohen Alter. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass verschiedene Ausprägungen einer Prädisposition im individuellen Tier, das Tierverhalten möglicherweise invariant über das Alter hinweg beeinflussen. Plausibel erscheint es auch, dass einige inferiore alte Tiere bereits inferiore Lernleistungen im Erwachsenenalter aufwiesen, bzw. umgekehrt, dass eine superiore Lernleistung im Erwachsenenalter möglicherweise vor starken Gedächtniseinbußen im hohen Alter schützen könnte. Eine ähnliche Hypothese oder Schlußfolgerung wurde vor Kurzem in einer experimentellen Arbeit, die spontane interindividuelle Unterschiede in Lernleistungen bei adulten Tieren im ‚8-Arm-Labyrinth‘ auf ihren Bezug zur Reaktivität der Lokomotion auf Amphetamin hin untersuchten, aufgestellt (Dellu-Hagedorn, 2005). In dieser Studie wurde auch ein möglicher Zusammenhang interindividueller Unterschiede in der Lernleistung bei den adulten Tieren zum Offenfeldverhalten untersucht. Allerdings konnte kein Zusammenhang festgestellt werden, was möglicherweise auf Unterschiede der untersuchten Lernparadigmen (hier Wasserlabyrinth, bei Dellu-Hagedorn das ‚8-Arm Radiallabyrinth‘), oder aber auch auf das verwendete Verhaltensmaß im Offenfeld zurück zu führen ist. Während in der genannten Studie nur die Lokomotion in einem runden Offenfeld über einen Zeitraum von 2 Stunden erhoben wurde, zeigte die vorliegende Studie insbesondere einen Zusammenhang mit der vertikalen Aktivität über einen Zeitraum von nur 20 min und nur bei den alten Tieren ein Zusammenhang mit der Lokomotion.

In Übereinstimmung mit der Longitudinalstudie von Dellu und Mitarbeiter (Dellu et al., 1994), scheinen Alterungsprozesse interindividuelle Unterschiede in der Reaktivität auf Neuheit zu nivellieren, da Mittelwertunterschiede zwischen den Sub-Gruppen der alten Tiere weder für die Exploration im Offenfeld noch für die Objektexploration an Tag 1 gefunden wurden. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere non-kognitive Faktoren, wie altersbedingte Veränderungen in der Motorik (Gage et al., 1984; Gage et al., 1989; Goettl et al., 2001), oder aber die wiederholte Testung in ein und demselben Offenfeld in der Studie von Dellu mögliche Sub-Gruppenunterschiede verwischt haben könnten, da dennoch Korrelationen zwischen der Thigmotaxis im Wasserlabyrinth und der Exploration an Tag 1 des Offenfeldes für die alten Tiere gefunden wurden. Dies deutet darauf hin, dass auch bei alten Tieren individuelle Unterschiede in der Reaktivität auf Neuheit evident waren, zusätzlich zu Beeinträchtigungen in der Gedächtnisleistung, da das thigmotaktische Verhalten im Wasserlabyrinth auch mit der Exploration an Tag 2 der Offenfeldexposition, das normalerweise zur Testung der Erinnerungsleistung durchgeführt wird (Cerbone und Sadile, 1994) und bei dem auch Mittelwertunterschiede zwischen den Sub-Gruppen der alten Tiere

evident waren, korrelierte. Im Gegensatz zu den adulten Tieren korrelierte die Aktivität der alten Tiere an Tag 2 der Offenfeldexposition auch mit den klassischen Leistungsparametern im Wasserlabyrinth, wie z.B. der Aufenthaltszeit im Plattformquadranten und der Thigmotaxis während der Akquisition und Extinktion. Die hier in der vorliegenden Studie gefundenen Zusammenhänge für die Gruppe der alten Tiere zwischen der Lernleistung im Wasserlabyrinth und der Exploration im Offenfeld stehen dabei im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien (Rowe et al., 1998; Schulz et al., 2002). So wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Suchlatenz, nicht aber der Thigmotaxis, während der Akquisition im Wasserlabyrinth und der vertikalen Exploration im Offenfeld bei Tieren mit superiorer Lernleistung gefunden (Schulz et al., 2002), wohingegen Tiere mit inferiorer Lernleistung in einer anderen Studie eher eine geringere Exploration des Offenfeldes aufwiesen (Rowe et al., 1998). Allerdings wurde in diesen Studien die Offenfeldexploration nach dem Wasserlabyrinthlernen durchgeführt, möglicherweise mit Konsequenzen für das Offenfeldverhalten bei den alten Tieren, da das Offenfeldverhalten sehr sensitiv auf vorherige Stimulationen reagiert (McIlwain et al., 2001). Darüber hinaus wurde das thigmotaktische Verhalten im Wasserlabyrinth in einem viel breiteren Korridor erfasst (hier 18 cm von der Beckenwand, in der Studie von Schulz und Mitarbeiter 30.83 cm von der Beckenwand).

Während auch andere Studien einen positiven Zusammenhang zwischen den klassischen Leistungsparametern im Wasserlabyrinth und dem thigmotaktischen Verhalten, sowohl bei alten (Schulz et al., 2002; Schulz et al., 2004b) als auch bei adulten Tieren (Venero et al., 2004) aufzeigen konnten, so ist dies die erste Studie, die gleichzeitig sowohl bei alten als auch bei adulten Tieren einen positiven Zusammenhang zwischen der Reaktivität auf Neuheit und der Lernleistung, insbesondere dem thigmotaktischen Verhalten bei beiden Altersklassen, alt und adult, nachweisen konnte.

Wie bereits erwähnt scheint die individuelle Reaktivität auf Neuheit im Erwachsenenalter ein Prädiktor für Beeinträchtigungen von Lern- und Gedächtnisleistungen in hohem Alter zu sein, wobei die Reaktivität auf Neuheit mit einer Prädisposition nach ‚Stimulus-Seeking‘ in Verbindung gebracht wird. Des weiteren konnte aber auch, in Übereinstimmung mit den hier vorliegenden Ergebnissen, gezeigt werden, dass auch Unterschiede in der Verhaltensreaktivität auf Neuheit bei adulten Wistar-Ratten in einem Zusammenhang zur Lernleistung im Wasserlabyrinth stehen, wobei Tiere, die im Offenfeld eine stärkere Lokomotion und Aufrichtverhalten zeigten, schlechtere Lernleistungen im Wasserlabyrinth aufwiesen (Venero et al., 2002). Dies unterstützt unsere These, dass im Erwachsenenalter vorhandene Prädispositionen auch bis ins hohe Alter präsent sein können und gefundene interindividuelle behaviorale Unterschiede und dessen neuronale Korrelate im

Alter möglicherweise durch eine Prädisposition bedingt sind, die bereits im Erwachsenenalter bestanden und nicht durch Alterungsprozesse zustande gekommen sind.

10.1.4 Überleitung zum Test auf Emotionalität

Das Konzept der unterschiedlichen Reaktivität auf Neuheit wird auch häufig in Bezug zu unterschiedlichen emotionalen Reaktionen in Beziehung gesetzt (Kabbaj, 2004) und insbesondere auch mit neophobischen Neigungen in Verbindung gebracht. Wir haben in dieser Studie eine konsistente Beziehung zwischen der Thigmotaxis während verschiedener Phasen im Wasserlabyrinth und der vertikalen und peripheren Aktivität in einer neuen Umgebung sowie der Objektexploration auf ein neues Objekt, das in Konkurrenz zu einem bereits bekannten präsentiert wurde, herstellen können.

Die Thigmotaxis im Wasserlabyrinth wird häufig mit einer erhöhten Ängstlichkeit der Tiere in Zusammenhang gebracht wird (Venero et al., 2004). Darüber hinaus existieren Hinweise, dass die vertikale Aktivität in einer neuen Umgebung nicht ausschließlich exploratorische Aktivität, sondern auch Emotionalität reflektiert (Gironi Carnevale et al., 1990). Thigmotaxis im Offenfeld hingegen wird kontrovers interpretiert. Einige Autoren interpretieren die Aufenthaltszeit in der Peripherie im Offenfeld als einen Angstindex (Choleris et al., 2001; Treit und Fundytus, 1988), wohingegen wieder andere die zurückgelegte Distanz in der Peripherie (Boguszewski und Zagrodzka, 2002) oder aber die Dauer der Lokomotion in der Peripherie als Mass für motorische Aktivität betrachten. Vor diesem Hintergrund erscheint es notwendig in einem spezifischen Test zur Überprüfung von Angst zu eruieren, ob die gefundenen individuellen Verhaltensunterschiede auch mit Veränderungen in der Ängstlichkeit einhergehen, und wenn ja, in welcher Richtung diese Beziehung besteht.

11 Teilprojekt IIc: Behaviorale Korrelate

11.1 Teilprojekt IIc: Behaviorale Korrelate in der Emotionalität

11.1.1 Methoden

11.1.1.1 Apparatur: Das Elevated Plus Maze

Die Versuchsanordnung befand sich in einem schallgedämpften und abschließbaren Testraum (HxBxT: 220x300x300 cm), der durch eine an der Decke angebrachte Birne gleichmäßig ausgeleuchtet war, die sich in 150 cm Höhe über dem Zentrum der Versuchsanordnung befand. Während des Verhaltenstests wurde mit einem Rauschgenerator (Eigenbau der Werkstatt des Instituts für Physiologische Psychologie), der in der Decke installiert war, ein Hintergrundrauschen (68 dB) erzeugt. Über der Versuchsanordnung war in 1m Höhe eine Videokamera befestigt, die eine Verhaltensbeobachtung des Tieres vom Nebenraum aus ermöglichte. Das Verhalten der Tiere in der Versuchsanordnung wurde darüber hinaus noch mit Hilfe eines Videorekorders, der auch im Nebenraum vorhanden, und ebenfalls mit der Videokamera verbunden war, aufgezeichnet.

Das "Elevated Plus Maze" (EPM) bestand aus zwei sich gegenüberliegenden offenen Armen der Größe 10x50 cm, und zwei weiteren sich gegenüberliegenden, von 40 cm hohen Wänden, umschlossenen Armen. Der Winkel zwischen einem geschlossenen und einem offenen Arm betrug 90°, so dass sich eine "+"-förmige Versuchsanordnung ergab, wobei sich die Apparatur in einer Höhe von 50 cm über dem Boden befand. Die gesamte Versuchsanordnung bestand aus Holz (Abbildung 33). Um ein Abgleiten der Tiere aus der Apparatur, z.B. bei einer Drehung des Körpers auf einem offenen Arm, zu verhindern, war der Boden des EPM mit einer schwarzen gerillten Gummimatte ausgelegt. Der Testraum, in dem sich die Versuchsanordnung befand war dabei durch eine Rotlichtbirne (40 Watt) gleichmäßig ausgeleuchtet.

11.1.1.2 Durchführung

An Tag 30 der experimentellen Testungen wurden die Versuchstiere von dem Versuchsleiter in randomisierter Reihenfolge einzeln aus dem Heimatkäfig herausgenommen und in einen anderen Käfig gesetzt, in dem sich die Ratte dann alleine aufhielt. Anschließend wurde dieser Käfig vom Versuchsleiter zum Testraum gebracht, wo die Ratte wieder aus dem Käfig herausgenommen und mit dem Kopf in Richtung eines geschlossenen Armes in das

Zentrum des EPM gesetzt wurde. Während einer Beobachtungszeit von 300 Sekunden hatte das Versuchstier nun Gelegenheit die offenen und geschlossenen Arme der Versuchsanordnung frei zu explorieren. Nach diesem Zeitintervall wurde das Versuchstier aus der Apparatur herausgenommen, und in den Käfig zurückgesetzt. Anschließend wurde die Anzahl der sich in der Apparatur befindenden Fäkalboli gezählt und festgehalten.

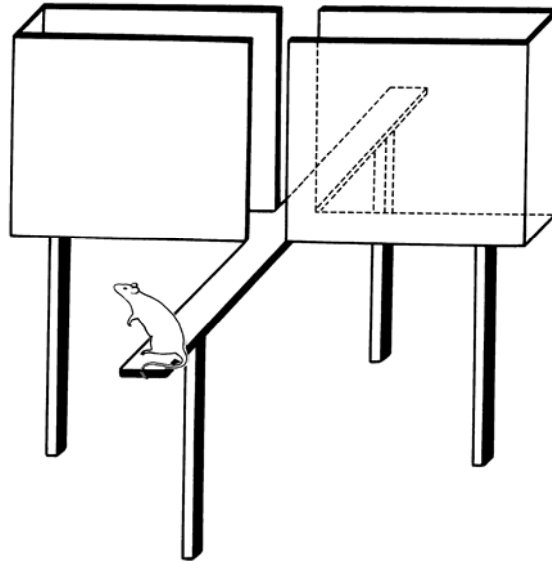


Abbildung 33: Das 'Elevated Plus Maze'

Die Verhaltensauswertung erfolgte post-hoc von den aufgezeichneten Videobändern mit Hilfe der semi-automatisierten Auswertungssoftware Chromotrack 4.0. Festgehalten wurde dabei die *Anzahl der Eintritte*, sowie die *Aufenthaltszeit auf den offenen und geschlossenen Armen* der Versuchsanordnung. Als Kriterium für einen Eintritt diente der Zeitpunkt, sobald das Tier einen offenen oder geschlossenen Arm mit allen vier Pfoten betreten hatte. Des Weiteren wurde das *Scanning* Verhalten der Tiere, das ist die Tendenz über den Rand des offenen Armes hinaus die Umgebung zu explorieren; *Risk-Assessment*, das ist die Tendenz, aus einem geschlossenen Arm mit den Vorderpfoten und dem Kopf einen offenen Arm oder das Zentrum zu untersuchen (Risikoabwägungsverhalten), sowie *End-Activity*, wie oft/lange das Tier das Ende eines offenen Armes aufsucht in ihrer jeweiligen Anzahl und Dauer des Verhaltens und die Anzahl und Dauer des *Aufrichtverhaltens* in den geschlossenen Armen registriert. Die Verhaltensauswertung erfolgte im Blind-Verfahren.

11.1.1.3 Datenanalyse

In die Datenanalyse gingen sowohl die Anzahl als auch die Dauer jeder erhobenen Verhaltensweise mit ein. Da Unterschiede in den Aufenthaltszeiten in den definierten

Bereichen des EPM die Aktivitätsparameter in diesen Bereichen mit determinieren, wurden zusätzlich diese Parameter in Relation zur Verweildauer in den Bereichen gesetzt, so dass sich folgende weitere Variablen ergaben:

- relativer Anteil des Scanningverhaltens zur Aufenthaltszeit auf den offenen Armen,
- relativer Anteil der Verweildauer am Ende der offenen Arme zur Aufenthaltszeit auf den offenen Armen,
- relativer Anteil des Aufrichtverhaltens zur Verweildauer in den geschlossenen Armen,
- relativer Anteil des Risikoabwägeverhaltens zur Verweildauer in den geschlossenen Armen,
- relativer Anteil der Eintritte in die offenen Arme zur Anzahl der Eintritte in die geschlossenen Arme,
- relativer Anteil der Verweildauer auf den offenen Armen zur Verweildauer in den geschlossenen Armen.

11.1.2 Ergebnisse

11.1.2.1 Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth und Emotionalität

Im EPM konnten in fast allen erhobenen Parametern altersbedingte Unterschiede festgestellt werden (Abbildung 34, Abbildung 35, Abbildung 36). So zeigten die adulten Tiere generell eine erhöhte lokomotorische Aktivität, ausgedrückt in vermehrten Eintritten in die offenen ($p < 0.001$) und geschlossenen Arme ($p < 0.001$), sowie ins Zentrum ($p < 0.001$), im Vergleich zu den alten Tieren, bei gleichzeitig erhöhter Aufenthaltszeit in den offenen Armen ($p = 0.045$) sowie im Zentrum ($p = 0.001$) und einer geringeren Aufenthaltsdauer in den bewandeten Armen ($p = 0.012$). Darüber hinaus hielten sich die adulten Tiere auch häufiger am Ende eines offenen Armes auf ($p < 0.001$) und explorierten auch häufiger und länger über die offenen Arm hinaus (Anzahl: $p < 0.001$; Dauer: $p = 0.007$), aber bei einer vergleichbaren Dauer der End-Activity ($p = 0.162$). Keine altersbedingten Unterschiede konnten für das Risikoabwägeverhalten aufgezeigt werden (Anzahl Risk-Assessment: $p = 0.772$, Dauer: $p = 0.485$). Die exploratorische Aktivität in den bewandeten Armen, gemessen durch die Häufigkeit und Dauer des Aufrichtverhaltens, zeigte nur für die Dauer einen bedeutsamen Unterschied (Dauer: $p = 0.030$; Anzahl: $p = 0.098$). Aufgrund der generell verschiedenen motorischen Aktivität der beiden Altersgruppen, könnten die absoluten Werte der Parameter, die Einschätzung der unterschiedlichen Ängstlichkeit bei den Altersgruppen verzerren. Eine

bessere Auskunft geben hier die prozentualen Anteile der Verhaltensparameter zu der Häufigkeit und der Dauer auf den unterschiedlich bewandeten bzw. unbewandeten Armen.

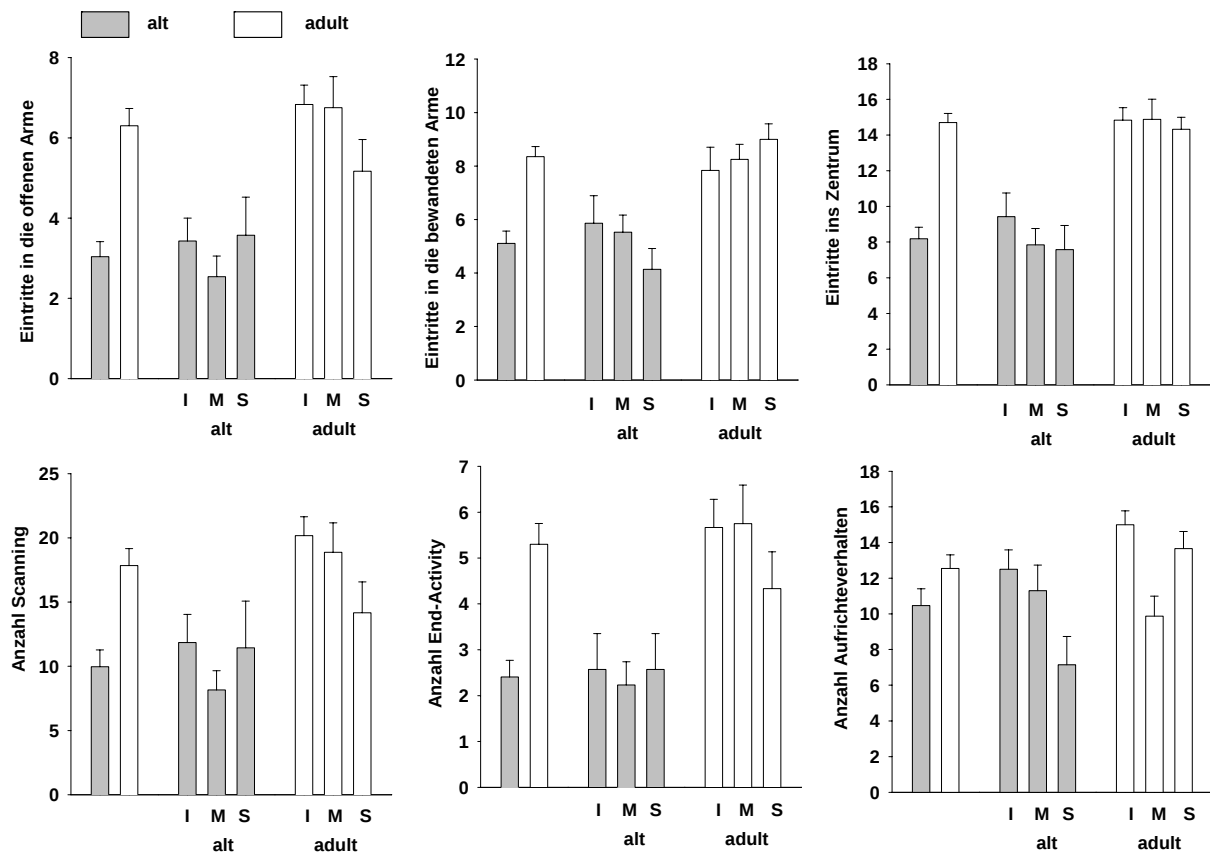


Abbildung 34: Mittlere Häufigkeit (+ SF) der Eintritte in die offenen und bewandeten Arme des EPM sowie des Zentrums, und der Häufigkeit des Scanningverhaltens, der End-Activity sowie der vertikalen Aktivität für die beiden Altersgruppen, sowie die entsprechenden Sub-Gruppen

Die statistischen Vergleiche zwischen beiden Altersgruppen zeigten, dass die adulten Tiere im Vergleich zu den alten Tieren zwar tendenziell ein größeres Verhältnis der Besuche in die offenen Arme zu den bewandeten Armen zeigten ($p=0.085$), allerdings aber ein bedeutsam geringeres Verhältnis in der prozentualen Aufenthaltszeit in den offenen Armen ($p=0.025$) bei einem prozentual höheren Anteil an der Explorationszeit über die offenen Arme hinaus ($p=0.048$), sowie einem höheren Anteil der Zeit im Aufrichtverhalten ($p<0.001$, Abbildung 36), und einer geringeren Anzahl von Fäkalboli ($p=0.003$, nicht gezeigt). Unterschiede in den Sub-Gruppen zwischen den Altersklassen konnten für alle Sub-Gruppen übereinstimmend nur für die Häufigkeit der Eintritte ins Zentrum ($p\leq 0.014$) und dem prozentualen Anteil des Aufrichtverhaltens zur Aufenthaltszeit in den bewandeten Armen (alt I vs. adult I: $p=0.010$; alt M vs. adult M: $p=0.036$, alt S vs. adult S: $p=0.086$) aufgezeigt werden. Die inferioren alten Tiere, wiesen im Vergleich zu den inferioren adulten Tieren, ein

geringeres Niveau in der Dauer des Aufrichtverhaltens ($p=0.037$), in der Häufigkeit des Scannings über die offenen Arme hinaus ($p=0.018$) und im Aufsuchen des Endes der offenen Arme ($p=0.022$) sowie eine höhere Anzahl an Fäkalboli ($p=0.035$) auf, bei einer Tendenz zu einer geringeren Aufenthaltszeit im Zentrum ($p=0.063$). Die superioren alten Tiere hingegen betraten seltener die geschlossenen Arme ($p=0.003$), zeigten seltener das Risikoabwägungsverhalten ($p=0.029$), sowie eine geringere Anzahl und Dauer des Aufrichtverhaltens (beide $ps=0.015$) mit einem geringeren prozentualen Anteil des Scanning Verhaltens ($p=0.022$). Unterschiede zwischen den alten und adulten moderaten Tieren waren für folgende Verhaltensparameter zu finden: Anzahl und Dauer der Eintritte in die offenen Arme: $ps\leq 0.043$, Anzahl und Dauer der Eintritte in die bewandeten Arme: $ps\leq 0.015$, Anzahl und Dauer der Eintritte ins Zentrum: $ps\leq 0.007$, Anzahl und Dauer des Scanning Verhaltens auf den offenen Armen: $ps\leq 0.011$; Häufigkeit des End-Activity: $p=0.004$, Verhältnis der Anzahl und Dauer der Eintritte in die offenen Arme zu den bewandeten Armen: $ps\leq 0.049$; mit Tendenzen für: Dauer der End-Activity: $p=0.095$, prozentualer Anteil des Scanning Verhaltens an der Aufenthaltsdauer auf den offenen Armen: $p=0.096$ sowie die Anzahl der Fäkalboli: $p=0.073$. Da sich die Abbildungen für die Häufigkeit und Dauer der einzelnen Verhaltensparameter sehr ähneln, wird auf die Darstellung der Dauer verzichtet und die Parameter in der Häufigkeit ihres Vorkommens dargestellt.

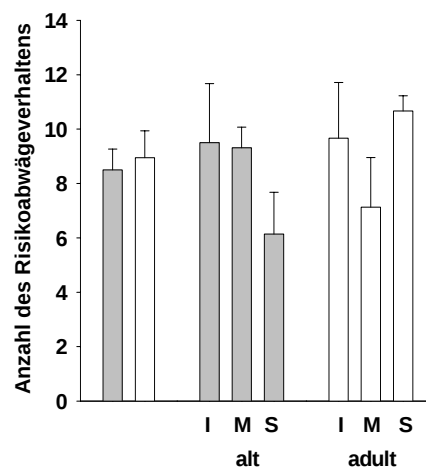


Abbildung 35: Mittlere Anzahl (+ SF) des Risikoabwägungsverhaltens für die beiden Altersgruppen sowie ihrer entsprechenden Sub-Gruppen.

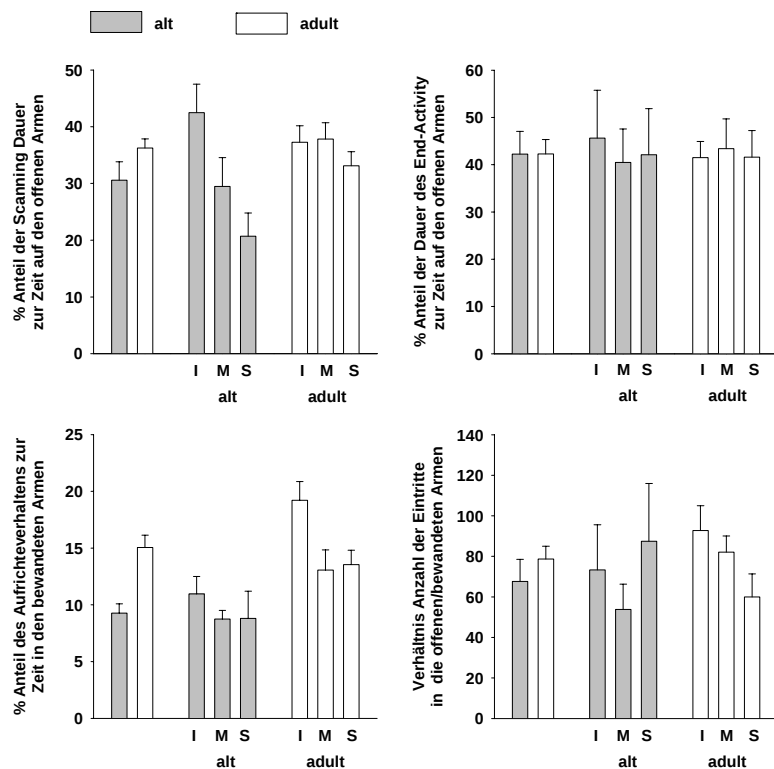


Abbildung 36: Mittlere relative Anteile (+ SF) der erhobenen Verhaltensparameter für die beiden Altersgruppen, alt und adult, sowie ihre jeweiligen Sub-Gruppen.

Die Sub-Gruppenvergleiche innerhalb einer Altersklasse zeigten, dass, ähnlich wie im Offenfeld, die inferioren Sub-Gruppen beider Altersklassen am häufigsten und länger Aufrichtverhalten zeigten, und zumindest bei den Sub-Gruppen der alten Tiere, die superioren die geringste vertikale Aktivität im EPM aufwiesen und sich bedeutsam von den inferioren (Anzahl: $p=0.029$, Dauer: $p=0.046$) und moderaten Tieren (Anzahl: $p=0.086$, Dauer: $p=0.029$) unterschieden.

Demgegenüber zeigten bei den adulten Sub-Gruppen, die moderaten Tiere die geringste vertikale Aktivität und unterschieden sich damit bedeutsam von den adult inferioren (Anzahl: $p=0.006$, Dauer: $p=0.039$) und superioren adulten (Anzahl: $p=0.035$, Dauer: $p=0.093$). Weiterhin zeigten die alt superioren Tiere das wenigste Risikoabwägetverhalten und waren bedeutsam verschieden von den alt moderaten (Anzahl: $p=0.032$, Dauer: $p=0.052$), die ein vergleichbares Niveau zu den alt inferioren ($ps \geq 0.10$) aufwiesen. Auch der prozentuale Anteil des Scannings auf den offenen Armen zur verbrachten Aufenthaltszeit erwies für die Sub-Gruppen der alten Tiere ein graduell abgestuftes Bild, wobei auch hier die inferioren Tiere den höchsten Anteil am Scanningverhalten zeigten und die superioren den geringsten (alt I vs. alt S: $p=0.004$; alt I vs. alt M: $p=0.075$, alt S vs. alt M: $p=0.178$, Abbildung 36).

Die superioren Tiere der adulten Sub-Gruppen hingegen verbrachten weniger Zeit auf den offenen Armen als die adult inferioren ($p=0.037$) und moderaten ($p=0.093$) Tiere, die ein vergleichbares Niveau aufwiesen ($p=0.897$). Entsprechend unterschieden sich die adult moderaten tendenziell von den adult superioren Tiere auch in der Aufenthaltszeit in den

Empirischer Teil / Teilprojekt IIc: Behaviorale Korrelate

bewandeten Armen ($p=0.071$). Die für die Dauer des Aufrichtverhaltens gefundenen Unterschiede schlugen sich teilweise auch im prozentualen Anteil der vertikalen Aktivität zur Aufenthaltsdauer in den bewandeten Armen nieder, wo auch hier die inferioren adulten Tiere den höchsten Anteil aufwiesen und sich bedeutsam von den adult superioren ($p=0.037$) und moderaten ($p=0.028$) Tieren unterschieden. Weitere Unterschiede zwischen den Sub-Gruppen der adulten Tiere zeigten sich auch im prozentualen Anteil der Frequenz und Dauer der Eintritte in die offenen Arme zur Frequenz und Dauer der Eintritte in die bewandeten Arme, wo die superioren adulten Tiere den geringsten Anteil aufzeigten und sich von den moderaten (Anzahl: $p=0.145$, Dauer: $p=0.053$) und inferioren (Anzahl: $p=0.077$, Dauer: $p=0.037$) Tieren unterschieden. Tendenziell wiesen die superioren auch eine geringere Häufigkeit an Scanning im Vergleich zu den inferioren adulten Tieren auf ($p=0.055$). Ein Überblick über die Ergebnisse für das EPM kann Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse für das EPM. Dargestellt sind die Richtungen der Unterschiede für die erhobenen Parameter innerhalb der Altersgruppen. In Kursivschrift sind Tendenzen angezeigt.

	ALT	ADULT
Zeit in den offenen Armen		<i>adult S < adult M</i>
Zeit in den geschlossenen Armen		<i>adult S > adult M</i>
Aufrichteverhalten (Zeit & Anzahl)	alt S < alt I alt S < alt M	adult M < adult I adult M < adult S
Risikoabwägeverhalten	alt S < alt M	
Scanning (Anzahl)		adult S < adult I
relativer Anteil des Scannings zur Zeit auf den offenen Armen	alt I > alt S <i>alt I > alt M</i>	
relativer Anteil des Aufrichteverhaltens zur Zeit in den geschlossenen Armen		adult I > adult S adult I > adult M
relativer Anteil der offenen zu den geschlossenen Armen		<i>adult S < adult M</i> adult S < adult I

11.1.2.2 Korrelationen zwischen dem Elevated Plus Maze und dem Wasserlabyrinth

11.1.2.2.1 Adaptation

Während der Adaptation schneller schwimmende adulte Tiere, wiesen im EPM eine geringere Aufenthaltszeit im Zentrum, sowie einen höheren prozentualen Anteil des Scannings im Verhältnis zur Aufenthaltszeit auf den offenen Armen auf. Darüber hinaus ging bei den adulten Tieren eine stärkere Präferenz zum späteren PFQ mit einer höheren Anzahl von Eintritten ins Zentrum des EPM einher. Alte Tiere hingegen die sich während der Adaptation ans Wasserbecken vermehrt in der Peripherie aufhielten wiesen eine erhöhte vertikale Aktivität in den bewandeten Armen des EPM auf (Tabelle 12).

Tabelle 12: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) für die beiden Altersgruppen zwischen den Verhaltensparametern im EPM und den erhobenen Variablen während der Adaptation ans Wasserlabyrinth.

	Eintritte ins Zentrum		Zeit im Zentrum		Anzahl Aufrichteverhalten		Relativer Anteil Scanning	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
Zeit im PFQ	0.4170							0.067
Thigmotaxis						0.400		0.043
Geschwindigkeit			-0.451				0.460	0.016
			0.046					

11.1.2.2.2 Akquisition

Keine der für die Akquisitionsparameter im Wasserlabyrinth mit den Verhaltensparametern des EPM gefundenen Korrelationen traten gemeinsam sowohl für die alten auch die adulten Tiere auf. Interessanterweise ging bei den adulten Tieren eine steilere Abnahme der Suchlatenz und –strecke während der Akquisition mit einer höheren Frequenz und Dauer von sowohl den Eintritten in die offenen Arme, dem Scanning und der End-Activity auf den offenen Armen als auch dem Risikoabwägeverhalten und einer geringeren Aufenthaltsdauer in den bewandeten Armen des EPM einher. Eine ganz ähnliche Beziehung fand sich auch bei den adulten Tieren mit dem Verhältnis der Frequenz und Dauer der offenen zu den bewandeten Armen. Darüber hinaus korrelierte auch die durchschnittliche Schwimmgeschwindigkeit während der Akquisition mit einigen dieser EPM Parameter. Es zeigte sich, dass adulte Tiere, die eine höhere Schwimmgeschwindigkeit aufwiesen, häufiger die offenen Arme und das Zentrum des EPM besuchten und auch häufiger über die offenen Arme hinaus explorierten, bei einer geringeren Häufigkeit des Risikoabwägeverhaltens. Eine

steilere Zunahme der Präferenz für den Plattformquadranten über die Akquisition hinweg traf bei den adulten Tieren allerdings auf eine vermehrte Anzahl der Eintritte in die bewandeten Arme und ins Zentrum. Auffallend ist, dass die Korrelationsanalyse zwischen dem EPM und der Akquisition für die adulten Tiere keinerlei bedeutsamen Korrelationen mit dem durchschnittlichen Leistungsniveau (Suchlatenz, Schwimmstrecke, Thigmotaxis und Präferenz für den PFQ) während der Akquisition finden konnte, während bei den alten Tieren all diese Parameter mit dem prozentualen Anteil des Scannings auf den offenen Armen des EPM in Relation zur dort verbrachten Zeit bedeutsame Korrelationen aufwiesen, wobei alte Tiere mit einem höheren prozentualen Anteil des Scannings länger in der Peripherie des Wasserbeckens schwammen und auch eine längere Suchlatenz und –strecke bei gleichzeitig verminderter Präferenz für den Plattformquadranten zeigten. Darüber hinaus ging eine längere Suchlatenz und –strecke bei den alten Tieren mit einer höheren vertikalen Aktivität im EPM einher, wohingegen ein vermehrtes Aufsuchen des EPM-Zentrums mit einer geringeren Präferenz für den PFQ und in der Tendenz mit einer längeren Aufenthaltszeit in der Peripherie des Wasserbeckens zusammen fiel. Aber auch ein stärkeres Scanning auf den offenen Armen des EPM ging mit einer erhöhten Thigmotaxis bei den alten Tieren einher. Auffallend an der Korrelationsanalyse der alten Tiere war der starke Unterschied in den korrelierenden Parametern. Während bei den adulten Tieren die EPM Parameter hauptsächlich mit der linearen Trendkomponente der Akquisitionsparameter korrelierten, so zeigte sich bei den alten Tieren eher eine Beziehung zu dem durchschnittlichen Leistungsniveau der Akquisitionsparameter. Einzig die Anzahl der Fäkalboli bei den alten Tieren korrelierte negativ mit der Steigung der Thigmotaxiskurve während der Akquisition (Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15).

Tabelle 13: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) für die beiden Altersgruppen zwischen den Anzahlen der im EPM und den während der Akquisition im Wasserlabyrinth erhobenen Variablen (falls nicht anders indiziert: mittleres Leistungsniveau, a0).

	Eintritte in die offenen Arme		Eintritte in die geschlossenen Arme		Eintritte ins Zentrum		Anzahl Aufrichteverhalten		Anzahl Risk-Assessment		Anzahl Scanning		Anzahl End-Activity	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
Suchlatenz								0.359 0.071						
Suchstrecke								0.429 0.029						
Zeit im PFQ						-0.349 0.0749								
Thigmotaxis						0.365 0.061						0.382 0.049		
Geschwindigkeit	0.436 0.055				0.540 0.014				-0.519 0.019		0.453 0.045			
a1 Suchlatenz	-0.575 0.008								-0.524 0.018		-0.640 0.002		-0.635 0.003	
a1 Suchstrecke	-0.539 0.014								-0.512 0.021		-0.603 0.005		-0.569 0.009	
a1 Zeit im PFQ			0.613 0.004		0.504 0.023									

Tabelle 14: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) beider Altersgruppen zwischen der Dauer der im EPM und den während der Akquisition im Wasserlabyrinth erhobenen Variablen (falls nicht anders indiziert: a0).

	Zeit in den offenen Armen		Zeit in den geschlossenen Armen		Zeit im Zentrum		Zeit Aufrichteverhalten		Zeit Risk-Assessment		Zeit Scanning		Zeit End-Activity	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
Suchstrecke								0.3600 0.0708						
Thigmotaxis												0.3942 0.0419		
a1 Suchlatenz	-0.738 <0.001		0.761 <0.001		-0.405 0.036				-0.524 0.018		-0.600 0.005		-0.619 0.004	
a1 Suchstrecke	-0.714 <0.001		0.689 0.001						-0.480 0.032		-0.618 0.004		-0.634 0.003	
a1 Thigmotaxis					-0.541 0.004									
a1 Geschwindigkeit					0.484 0.011									

Empirischer Teil / Teilprojekt IIc: Behaviorale Korrelate

Tabelle 15: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) für die beiden Altersgruppen zwischen den relativen Anteilen der im EPM erhobenen Parameter sowie der Anzahl der Fäkalboli und den während der Akquisition im Wasserlabyrinth erhobenen Variablen.

	Scanning		End-activity		Anzahl offen/bewandert		Dauer offen/bewandert		Anzahl Fäkalboli	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
Suchlatenz		0.418 0.030								
Suchstrecke		0.4299 0.0252								
Zeit im PFQ		-0.382 0.049								
Thigmotaxis		0.621 0.0006								
Geschwindigkeit				0.416 0.031						
a1 Suchlatenz					-0.488 0.029		-0.768 <0.001			
a1 Suchstrecke					-0.500 0.025		-0.746 <0.001			
a1 Thigmotaxis									-0.396 0.041	

11.1.2.2.3 Extinktion

So wie mit den Akquisitionsparametern konnte die Korrelationsanalyse der EPM Verhaltensparameter mit den Extinktionsparameter bei alten und adulten Tieren keine gemeinsamen Korrelationen aufzeigen. Adulte Tiere, die während der Extinktion den ehemaligen PFQ häufiger aufsuchten, besuchten auch häufiger die offenen Arme des EPM und hielten sich dort länger auf, was auch mit einer höheren Präferenz für den ehemaligen PFQ einherging. Ähnlich, wie in der Akquisition konnten weitere Korrelationen nur noch mit der linearen Trendkomponente insbesondere mit der Schwimmgeschwindigkeit aufgezeigt werden. Adulte Tiere, die eine steilere Abnahme der Schwimmgeschwindigkeit über die 8 Extinktionsdurchgänge hinweg aufwiesen, betraten häufiger die geschlossenen Arme des EPM und wiesen dort eine längere Dauer der vertikalen Aktivität auf, bei einer geringeren Verweildauer am Ende der offenen Arme, sowie ein höheres Verhältnis der Frequenz zwischen den offenen und bewandeten Armen, das positiv mit dem linearen Trend des Initialintervalls korrelierte. Darüber hinaus betraten adulte Tiere mit einer durchschnittlich höheren Schwimmgeschwindigkeit während des Initialintervalls eines Extinktionsdurchganges, die geschlossenen Arme des EPM häufiger und hielten sich dort

auch länger auf, während eine höhere mittlere Geschwindigkeit des gesamten Intervalls mit einem größeren Verhältnis der Frequenz zwischen offenen und bewandeten Armen einherging. Einzig die Verweildauer im Zentrum des EPMs korrelierte negativ mit der Steigung der Thigmotaxiskurve des Initialintervalls. Weitere Korrelationen bei den adulten Tieren wurden zwischen der Immobilität während der Extinktion und dem Zeitverhältnis der End-Activity sowie dem Verhältnis der Frequenz der offenen zu den geschlossenen Armen gefunden (Tabelle 16, Tabelle 17, und Tabelle 18).

Bei den alten Tieren war eine Vielzahl der Korrelationen wieder mit dem durchschnittlichen Leistungsniveau der Kurven der einzelnen Parameter zu finden. So wiesen alte Tiere, die vermehrt den ehemaligen PFQ aufsuchten eine höhere Anzahl an Fäkalboli auf, ein höheres Verhältnis der Aufenthaltszeit in den offenen Armen zu den geschlossenen und ein höheres Verhältnis der End-Activity Zeit bei einer längeren Verweildauer im Zentrum des EPM. Alte Tiere die sich länger im ehemaligen PFQ aufhielten, besuchten seltener die bewandeten Arme und das Zentrum des EPM, wägen das Risiko seltener und weniger lang ab und besuchten seltener das Ende eines offenen Armes. Ein häufigerer Besuch im Zentrum des EPM sowie eine höhere Anzahl der vertikalen Aktivität in den geschlossenen Armen ging mit einer längeren Thigmotaxis während der Extinktion einher, wobei eine größere Zunahme für die Präferenz des ehemaligen Plattformquadranten mit einer längeren Dauer des Aufrichtverhaltens und vermehrten Fäkalboli zusammenfielen. Ähnlich wie bei der Altersklasse der adulten Tiere wurden aber auch eine Reihe von Korrelationen mit der Geschwindigkeit und der Immobilität während der Extinktionsphase gefunden. Allerdings schienen diese Parameter, im Gegensatz zu den adulten Tieren, eher mit der Verweildauer im Zentrum, der Anzahl der Fäkalboli sowie dem Verhältnis der Dauer der End-Activity Zeit zur Verweildauer auf den offenen Armen in Zusammenhang zu stehen (Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18).

Empirischer Teil / Teilprojekt IIc: Behaviorale Korrelate

Tabelle 16: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) für die beiden Altersgruppen zwischen den Verhaltensparametern im EPM und den Anzahlen der während der Extinktion im Wasserlabyrinth erhobenen Variablen (mittleres Leistungsniveau: a0, falls nicht anders indiziert).

	Eintritte in die offenen Arme		Eintritte in die geschlossenen Arme		Eintritte ins Zentrum		Anzahl Rearing		Anzahl Risk Assessment		Anzahl End-Activity	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
Eintritte in PFQ	0.4069											
	0.0750											
Zeit im PFQ				-0.374		-0.404				-0.353		-0.366
				0.054		0.037				0.076		0.060
Thigmotaxis						0.366		0.362				
						0.060		0.0690				
a1 Geschwindigkeit			-0.702									
			0.0006									
Geschwindigkeit (0-30)			0.4349		0.6206							
			0.0553		0.0035							

Tabelle 17: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) beider Altersgruppen zwischen den Verhaltensparametern im EPM und der Dauer der während der Extinktion im Wasserlabyrinth erhobenen Variablen (a0, falls nicht anders indiziert).

	Zeit im offenen Arm		Zeit im Zentrum		Zeit Rearing		Zeit Risk Assessment		Zeit End-Activity	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
Eintritte in PFQ	0.4366			0.403						
	0.0543			0.0370						
Zeit im PFQ	0.4286							-0.373		
	0.0594							0.060		
a1 Zeit im PFQ (0-30)						0.4065				
						0.0393				
a1 Thigmotaxis (0-30)			-0.404							
			0.077							
Geschwindigkeit				0.4451						
				0.0200						
a1 Geschwindigkeit					-0.432				0.4026	
					0.0574				0.0785	
Geschwindigkeit (0-30)				0.4222						
				0.0282						
a1 Geschwindigkeit (0-30)					-0.537					
					0.0147					
a1 Immobilität				-0.347						
				0.0764						

Tabelle 18: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) für die beiden Altersgruppen zwischen den relativen Anteilen der im EPM erhobenen Parameter sowie der Anzahl der Fäkalboli und den während der Extinktion im Wasserlabyrinth erhobenen Variablen (mittleres Leistungsniveau: a0, falls nicht anders indiziert).

	Scanning		End-Activity		Anzahl offen/bewandert		Dauer offen/bewandert		Anzahl Fäkalboli	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
Eintritte in PFQ				0.4426 0.0208			0.4208 0.0647			0.3554 0.0689
a1 Zeit im PFQ										0.4272 0.0263
a1 Zeit im PFQ (0-30s)										0.4838 0.0106
Thigmotaxis (0-30s)		0.4372 0.0226								
Geschwindigkeit				0.4103 0.0335		0.5373 0.0146				
a1 Geschwindigkeit (0-30)				0.3564 0.0680		0.4411 0.0516				
Immobilität				0.5884 0.0064						-0.370 0.0572
a1 Immobilität										-0.428 0.0260
Immobilität (0-30s)				0.4265 0.0608						
a1 Immobilität (0-30s)				-0.366 0.0607		-0.445 0.0493				-0.396 0.0406

11.1.2.2.4 Test mit sichtbarer Plattform

Auch mit den Parametern dieser Testphase traten bei den alten und adulten Tieren keine gemeinsamen Korrelationen auf. Adulte Tiere, die während dieser Phase eine höhere Schwimmgeschwindigkeit zeigten, betraten sowohl die offenen als auch die bewandeten Arme des EPMs häufiger und besuchten auch häufiger das Zentrum und das Ende eines offenen Armes. Alte Tiere hingegen, die eine höhere Präferenz für den Quadranten mit der sichtbaren Plattform zeigten, betraten die offenen Arme des EPM häufiger. Eine längere Suchlatenz bei den alten Tieren ging dabei mit einer geringeren Anzahl des Risikoabwägeverhaltens und einem größeren Verhältnis der Frequenz der Eintritte in die offenen zu den bewandeten Armen einher. Die durchschnittliche Schwimmgeschwindigkeit während dieser Phase und auch die Verweildauer in der Peripherie korrelierten bei den alten Tieren positiv mit der Anzahl der Fäkalboli (Tabelle 19 und Tabelle 20).

Empirischer Teil / Teilprojekt IIc: Behaviorale Korrelate

Tabelle 19: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) für die beiden Altersgruppen zwischen den Verhaltensparametern im EPM und den während der Testphase mit sichtbarer Plattform im Wasserlabyrinth erhobenen Variablen.

	Eintritte in die offenen Arme		Eintritte in die geschlossenen Arme		Eintritte ins Zentrum		Zeit im Zentrum		Anzahl Risk Assessment		Anzahl End-Activity	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
Suchlatenz									-0.354			
									0.0759			
Zeit im PFQ		0.4527										
		0.0177										
Geschwindigkeit	0.5225		0.4118		0.7666		0.4558				0.3817	
	0.0181		0.0712		0.0001		0.0169				0.0495	

Tabelle 20: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) für die beiden Altersgruppen zwischen den relativen Anteilen der im EPM erhobenen Parameter sowie der Anzahl der Fäkalboli und den während der Extinktion im Wasserlabyrinth erhobenen Variablen.

	Anzahl offen/bewandert		Anzahl Fäkalboli	
	adult	alt	adult	alt
Suchlatenz		0.4013		
		0.0380		
Thigmotaxis				0.3594
				0.0656
Geschwindigkeit				0.4412
				0.0212

11.1.3 Diskussion

Wie bereits im Offenfeld nachgewiesen, zeigten die alten Tiere im Vergleich zu den adulten bedeutsam weniger Aktivität im Elevated Plus Maze. In Kontrast aber zu den bereits vorhandenen Studien, die eher auf eine verstärkte Ängstlichkeit von alten Tieren im Vergleich zu adulten hinweisen (Boguszewski und Zagrodzka, 2002; Koprowska et al., 2004; Liu et al., 2004), deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie eher auf eine verringerte Ängstlichkeit hin, da die alten Tiere bedeutsam länger auf den offenen Armen verweilten, als die adulten. Dieser Befund ist allerdings kritisch zu sehen, da sich dieser Effekt nicht bei der Anzahl der Eintritte bestätigte. Darüber hinaus muß erwähnt werden, dass einige alte Tiere während ihres Aufenthaltes auf den offenen Armen ein Erstarrungsverhalten zeigten, welches in der

Literatur eher als Angstindex verwendet wird, und kein Indiz für eine geringere Ängstlichkeit darstellt, aber Einfluß auf die Datenlage hatte.

Ähnlich wie bei den bereits diskutierten Verhaltensparadigmen gingen interindividuelle Unterschiede in Leistungsparametern während der Akquisition im Wasserlabyrinth sowohl bei alten als auch bei adulten Tieren mit interindividuellen Unterschieden im Plus-Maze Verhalten einher. Im Gegensatz zu den bereits besprochenen Testungen, äußerten sich diese Unterschiede allerdings bei der Altersklasse der adulten Tiere größtenteils in anderen Verhaltensparametern, als bei den alten Tieren, was wiederum im Einklang mit früheren Experimenten auf eine unterschiedliche Regulation der Emotionalität beider Altersgruppen hinweist (Li et al., 1995; Lupo-di Prisco und Dessi-Fulgheri, 1980; Todorovic et al., 2003). Allein im Aufrichtverhalten in den geschlossenen Armen weisen beide Altersklassen Sub-Gruppenunterschiede auf, wobei superiore alte Tiere, entsprechend der Befunde zum Offenfeld und der Objektexploration, die geschlossenen Arme weniger vertikal explorierten, als die moderaten und inferioren Tiere. Die verringerte Exploration der superioren alten Tiere äußerte sich dabei auch beim relativen Anteil des Scanning-Verhaltens auf den offenen Armen. Demgegenüber scheinen bei den adulten Tieren die moderaten die geringste vertikale Exploration zu zeigen. Dieser Befund wird allerdings relativiert, da der Verhältnis des Aufrichtverhaltens zur Verweildauer in den geschlossenen Armen bei den superioren adulten Tiere am geringsten ausfiel, und somit im Einklang mit den Befunden zu den Sub-Gruppen der alten Tiere stehen. Sowohl das Scanning-Verhalten (Lister, 1987) als auch das Aufrichtverhalten während der Exposition im EPM (Cruz et al., 1994; Fernandes und File, 1996; Rodgers und Cole, 1994) werden als Indikatoren direkter exploratorischer Aktivität aufgrund faktorenanalytischer Auswertungen interpretiert (Anseloni und Brandao, 1997; Rodgers et al., 1997; Rodgers und Johnson, 1995). Wie bereits in der Diskussion zur Offenfeldexploration erwähnt wird das Aufrichtverhalten im Sinne einer räumlichen Exploration, mit dem Ziel mit distalen Reizen in Kontakt zu kommen, interpretiert. Darüber hinaus wird angenommen, dass auch das Scanning in Angsttests die Suche nach konsummatorischen Objekten reflektiert (Anseloni und Brandao, 1997).

Diese Befundlage im EPM unterstützt die Vermutung, dass die im Wasserlabyrinth, auf Basis der individuellen Lernleistung während der Akquisition gefundenen Sub-Gruppen Unterschiede, mit interindividuellen Unterschieden in der exploratorischen Aktivität einhergehen, die möglicherweise auf eine individuelle Prädisposition bezüglich der Reaktivität auf Neuheit zurück zu führen sein könnten, da auch die Plus-Maze Exposition eine neue Umgebung für die Tiere darstellte. Die räumliche Navigationsleistung scheint demnach in einem engen Zusammenhang zur exploratorischen Aktivität eines Tieres zu stehen, und

könnte auf individuelle Ausprägungen ein und derselben Prädisposition zurück zu führen sein, möglicherweise mit genetischer Grundlage, die bis ins hohe Lebensalter bestehen bleibt.

Neben den gefundenen Unterschieden in der Exploration während der Plus-Maze Testung, wiesen die adult superioren Tiere in dieser Studie tendenziell eine höhere Ängstlichkeit, angezeigt durch eine geringere Aufenthaltsdauer auf den offenen Armen, auch im Vergleich zur Verweildauer in den geschlossenen Armen, gegenüber den anderen adulten Sub-Gruppen auf, und steht damit in Übereinstimmung zu früheren Studien, die eine individuelle Reaktivität auf Neuheit auf Unterschiede in der Emotionalität hin untersuchten (Dellu et al., 1996c; Kabbaj et al., 2000), obwohl auch kontrastierende Befunde dazu existieren (Ho et al., 2002; Thiel et al., 1999). Dies deutet dennoch darauf hin, dass nicht nur die exploratorische Aktivität eines Tieres, sondern auch die Emotionalität mit der räumlichen Navigationsleistung interagiert. Allerdings konnte die Korrelationsanalyse für die adulten Tiere keinen Zusammenhang zwischen den Ängstlichkeitsparametern im Plus-Maze und der Thigmotaxis im Wasserlabyrinth nachweisen, so dass davon auszugehen ist, dass die erhöhte Thigmotaxis der inferioren Tiere im Wasserlabyrinth nicht auf eine erhöhte Ängstlichkeit zurückgeführt werden kann und somit die Thigmotaxis auch kein Indikator für Ängstlichkeit im Wasserlabyrinth darstellt. Dennoch scheint die Lernleistung im Wasserlabyrinth bei adulten Tieren in einem engen Zusammenhang zur Ängstlichkeit zu stehen, da die erhobenen Angst-, aber auch Explorationsparameter, fast ausschließlich mit der linearen Trendkomponente der erhobenen Leistungsparameter im Wasserlabyrinth korrelieren. Interessanterweise konnten keine Korrelationen zur durchschnittlichen Lernleistung während einer spezifischen Phase im Wasserlabyrinth aufgezeigt werden, was möglicherweise auf eine Dissoziation zwischen emotionalen und mnemonischen Aspekten des Verhaltens im Wasserlabyrinth hindeutet, wobei die Emotionalität eher mit der ‚Schnelligkeit‘ des Lernens interagiert. Diejenigen adulten Tiere, die im Elevated Plus Maze eine geringere Ängstlichkeit aber eine verstärktes Risikoabwägeverhalten zeigten, hatten während der Akquisition im Wasserlabyrinth eine stetigere Abnahme der Suchlatenz und –strecke. Korrelationen zu Extinktionsparametern im Wasserlabyrinth dagegen waren eher marginal und schienen nicht mit dem Angstverhalten zu variieren.

Im Gegensatz zu den adulten Tieren, konnte kein Zusammenhang zwischen Ängstlichkeitsparametern im Elevated Plus Maze und dem Erlernen der Wasserlabyrinthaufgabe bei den alten Tieren gefunden werden, weder Mittelwertunterschiede zwischen den Sub-Gruppen der alten Tiere, noch Korrelationen mit Ängstlichkeitsparametern. Entsprechend einer Veränderung der Emotionalität bei alten Tieren gegenüber adulten, scheinen die, während der Erwachsenenphase bestandenen individuellen Unterschiede mit

dem Alter zu verwischen. Allerdings unterstützt die Korrelationsanalyse auch hier bei den alten Tieren die Beziehung zwischen dem Explorationsverhalten und der durchschnittlichen Lernleistung während der Akquisition im Wasserlabyrinth, wobei eine geringere Lernleistung mit einer erhöhten exploratorischen Aktivität, und damit der Suche nach Stimulationen, im EPM einherging, und unterstreicht damit die Bedeutung des exploratorischen Verhaltens für die Lernleistung in der Wasserlabyrinthaufgabe. Der Umstand, dass der Zusammenhang bei den alten Tieren eher mit dem Durchschnittswert der Leistungsparameter, im Unterschied zu den adulten Tieren, bei denen eine Beziehung zum Veränderungsparameter über die Akquisitionsdurchgänge vorhanden zu sein scheint, erklärt sich durch das Fehlen von individuellen Unterschieden in der Ängstlichkeit bei den alten Tieren, und deutet darauf hin, dass die unterschiedlichen Lernleistungen der Sub-Gruppen der alten Tiere nicht auf Unterschiede in der Emotionalität zurück geführt werden können. Allerdings muß hervorgehoben werden, dass die Testung im EPM nach der Extinktion im Wasserlabyrinth erfolgte mit möglicherweise unterschiedlichen Konsequenzen beider Altersgruppen für das Verhalten im EPM. Neuere Untersuchungen hypothetisieren, dass die Applikation multipler Extinktionsdurchgänge insbesondere bei den alten Tieren einen Zustand induziert, der einer gelernten Hilflosigkeit gleicht (Schulz et al., 2004b), so dass möglicherweise die stressreiche Erfahrung der Extinktion eventuell vorhandene individuelle Unterschiede verwischt haben könnte. Ein Indiz für diese Hypothese könnte in der Korrelationsanalyse zu finden sein, da nur bei den alten Tieren die Anzahl der Fäkalboli im EPM mit Extinktionsparametern im Wasserlabyrinth, insbesondere aber auch mit der gezeigten Immobilität, korreliert. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass vorherige Testungen das Angstverhalten im EPM beeinflussen (Andreatini und Bacellar, 1999), so dass die, im EPM gefundene Befundlage erst durch weitere Untersuchungen, bei dem die Testung im EPM vor dem Wasserlabyrinthlernen erfolgt, oder durch Einführung einer weiteren Kontrollgruppe von naiven Tieren, erst noch abgesichert werden muss.

12 Teilprojekt III: Biochemische Korrelate: post-mortem Neurochemie

12.1 Methoden

12.1.1 Probengewinnung

Einen Tag vor Dekapitation der Versuchstiere, wurden die Ratten in einen Raum gebracht, der dem Labor für die Probengewinnung benachbart war. Um die Tiere für die bevorstehende Anästhesie und Dekapitation möglichst stressfrei zu halten, wurde das entsprechende Tier vom VL in seinem Heimatkäfig verbleibend zum Labor gebracht, wo es, weiterhin in seinem Käfig verbleibend, in eine 26 cm hohe, 49 cm breite und 42 cm tiefe, aus Plexiglas bestehende Box, die anschließend verschlossen wurde, gestellt. Über einen Gummischlauch (12 mm Außendurchmesser), der an eine CO₂ Gasflasche angeschlossen war und über eine Öffnung in die Plexiglasbox hineinmündete, wurde über einen Zeitraum von 60 bis 90 Sekunden CO₂, bei einem Volumenfluss von 6 l/Minute, der Plexiglasbox zugeführt. Nach Ablauf von höchstens 90 Sekunden und Sicherstellung der Anästhesie des Tieres, wurde es aus der Plexiglasbox herausgenommen und mittels einer Guillotine dekapitiert.

Direkt im Anschluss wurde die Schädeldecke geöffnet und das Gehirn inklusive der Hypophyse schnellstmöglichst entfernt. Das entnommene Gehirn wurde dann für ca. 1 min in eiskalte, isotonische 0.9%-ige Kochsalzlösung gelegt. Anschließend wurde das Gehirn in eine Schneidematrix (1 mm Raster) für Rattenhirne gelegt und mit Hilfe einer Rasierklinge wurden rechte und linke Gehirnhemisphäre voneinander getrennt. Jeweils alternierend wurde entweder die rechte oder die linke Hemisphäre aus der Schneidematrix herausgenommen und für ca. 30 bis 45 Sekunden in einem mit Isopentan (Merck AG, Darmstadt, Deutschland) gefülltem Reaktionsgefäß, das sich in einem mit 97%-igen Ethanol gefülltem Becherglas befand und auf Trockeneis stand, schockgefrostet und anschließend aus der Lösung entfernt. Diese Gehirnhälfte wurde dann in Aluminiumfolie verpackt und in einem Glasgefäß bis zur weiteren Verarbeitung durch unsere Kooperationspartner (Dr. M. Oitzl, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, University of Leiden, The Netherlands) für die in situ Hybridisierung zur Messung diverser zentraler HPA-Achsenparameter bei -70°C aufbewahrt. Das gleiche Gefrierverfahren wurde auch für die Hypophyse verwendet.

Am Chiasma Opticum orientierend wurde die sich noch in der Schneidematrix befindende Hemisphäre mit handelsüblichen Rasierklingen in 2 mm dicke Coronalschnitte zerteilt, aus denen unter Verwendung des stereotaktischen Atlases für Rattengehirne nach

Paxinos und Watson (Paxinos und Watson, 1986) auf einem gekühlten Objektträger folgende Gehirnnareale herausgeschnitten wurden:

- **Frontalcortex (FC):** umfasst alles corticales Gewebe anterior zum Genus und Corpus Callosum,
- **ventrales Striatum (VS):** umfasst Nucleus accumbens, ventrale Teile des Nucleus caudatus, das olfaktorische Tubercle und anteriore Teile des ventralen Pallidums,
- **Neostriatum (NS):** umfasst anteriore Teile des Caudate-Putamen, unter Verwendung des Globus pallidus als anteriore Grenze,
- **Amygdala (AM):** lateral zum Nervus opticus und inferior zur inferioren Grenze der externen Kapsel,
- **Hippocampus (H):** umfasst den anterioren Teil der hippocampalen Formation (CA1, CA3, Gyrus dentatus).

Die einzelnen herausgetrennten Gehirngebiete wurden jeweils in ein Eppendorfgefäß (1.5 ml) gegeben, das in einem Volumen von 0.5 ml mit eiskalter 0.05M Perchlorsäure sowie Ethylhomocholin (EHCh) gefüllt war. Anschließend wurden die Probengewichte auf einer Feinwaage (Sartorius, Göttingen) bestimmt, auf der eine 20 sekündige Ultraschallhomogenisierung der Proben (Fa. Kontes, Hamburg) folgte, so dass die Zellmembrane gesprengt und die intrazellulären Transmitter in die Lösung gebracht wurden. Durch eine 20 minütige Zentrifugation bei 4°C und 13.000 Umdrehungen/Minute (Sarstedt MH2-K, Nümbrecht) wurden schwere Zellmembranreste von den leichteren Transmittermolekülen in einen festen Bodensatz („Pellet“) und einen flüssigen Überstand getrennt, wobei der Überstand dann unter Verwendung eines Filterpapiers (regenerierte Zellmembran, Porengröße: 2µm, Fa. Schleicher & Schuell, Dassel, Deutschland) und wiederverwendbaren Filtereinheiten bei erneuter Zentrifugation (Tischzentrifuge BAS MF-C 412, Lafayette, USA) für 2 Minuten filtriert wurde. Die daraus resultierenden Proben wurden dann bis zur weiteren neurochemischen Analyse bei ca. -70°C tiefgefroren.

12.1.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion

12.1.2.1 Monoamine und ihre Metaboliten

Aus dem in der Probenpräparation gewonnenen Überstand wurde mittels der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit elektrochemischer Detektion der Gehalt der Neurotransmitter, Dopamin (DA), 5-HT, Noradrenalin (NA), sowie der Metaboliten Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC), 3-Methoxytyramin (3-MT), Homo-

Vanilin-Säure (HVA) und 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure (5-HIAA) in den einzelnen Hirnarealen quantitativ bestimmt. Die stationäre Phase bestand aus einer 12.5 cm langen, C₁₈-Alkan-Ketten-gepackten Säule (ET 125/4 Nucleosil 100-5 C18, Macherey & Nagel, Düren) mit einer Partikelgröße von 5µm. Bestandteile der mobilen Phase waren 0.15 M Monochloressigsäure, 0.12 M Natriumhydroxid, 0.86 mM Sodium Octylsulfat, 0.67 mM EDTA, sowie 3.5% Acetonitril und 1.8% Tetrahydrofuran, adjustiert auf einen pH-Wert von 3.0. Als interner Standard wurde DHBA verwendet. Für die Durchführung der Analyse wurden folgende Geräte verwendet:

- Pumpe: L-6000, Hitachi, Merck (Flußrate: 1.0 ml)
- Zellsystem: BAS CC4, Lafayette, USA (Detektionspotential: 700 mV)
- Detektor: BAS LC4
- Integrator: Shimadzu CR-5A

Das HPLC-System wurde an jedem Analysetag durch eine zweifache Injektion der Standardlösung, in der jeweils 2.5 ng aller zu messenden Substanzen sowie DHBA in 0.05 M Perchlorsäure gelöst waren, kalibriert. Die Verifikation der Kalibrierung erfolgte durch eine erneute Injektion der Standardlösung. Anschließend wurden dann jeweils 50 µl ml des gefilterten Überstandes einer Probe in die Anlage injiziert und analysiert.

Die aus dieser Analyse resultierenden Daten wurden auf das Gewicht der entsprechenden Gewebeprobe bezogen und als Gehalt von Neurotransmitter in pg/mg feuchtes Gehirngewebe ausgedrückt.

12.1.2.2 Acetylcholin und Cholin

Für die Bestimmung der Konzentration von ACh und Cholin (Ch) in den einzelnen Gehirnarealen wurde die oben beschriebene Prozedur wie folgt verändert. Für die chromatographische Separation wurde eine 75 mm lange (innerer Durchmesser: 2mm) mit ChromSpher 5C18 gefüllte und mit Sodium-Lauryl-Sulfat geladene Säule verwendet. Ein Enzymreaktor, der sich am Ende der Separationssäule befand, war mit LiChrosorb NH₂ (Merck AG, Darmstadt) gefüllt und durch 80 Einheiten Acetylcholinesterase (Sigma, St. Louis, MO) sowie 40 Einheiten Cholinoxidase (Sigma) enthaltenes Glutardialdehyd, das covalent an die stationäre Phase gebunden war, aktiviert. Beim Durchlauf durch den Enzymreaktor, wurde ACh in Hydrogen-Peroxid konvertiert, das elektrochemisch an einer Platin-Elektrode, die auf ein Potential von 0.5 V gegen eine Ag/AgCl Referenzelektrode gesetzt war, detektiert wurde. Die mobile Phase bestand aus 1mM Tetra-Methyl-Ammoniumchlorid und 0.2 M K₂HPO₄, das mit Hilfe von KH₂PO₄ auf einen pH-Wert von

8.0 adjustiert war, die bei einem Fluss von 0.5 ml/min die HPLC-Pumpe durchlief. Die aus dieser Analyse resultierenden Daten wurden auf das Gewicht der entsprechenden Gewebeprobe bezogen und als Gehalt von Neurotransmitter in pmol/mg feuchtes Gehirngewebe ausgedrückt.

Die Durchführung der post-mortem Neurochemie und die Erhebung der neurochemischen Parameter erfolgte durch und in Kooperation mit Frau Dr. M.A. de Souza Silva, wissenschaftliche Assistentin am Institut für Physiologische Psychologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf.

12.1.3 Datenanalyse

Für die Datenanalyse wurde neben den einzelnen Gehirnstrukturen zusätzlich das Konzentrationsverhältnis der erhobenen Transmitter zwischen verschiedenen Gehirnstrukturen berechnet, und zwar ausgehend vom Hippocampus zu allen anderen Gehirnstrukturen (H/AM, H/NS, H/VS, H/FC), ausgehend von der Amygdala zu den verbleibenden Strukturen (AM/NS, AM/VS, AM/FC), sowie zwischen dem Neo- und ventralen Striatum (NS/VS). Für die Korrelationsanalyse wurde zusätzlich noch für den jeweiligen Transmitter der Gehalt für das Striatum (STR) per Addition der Konzentrationen aus ventralen und Neostriatum berechnet.

Obwohl die Gewebekonzentration einer Reihe verschiedener Transmitter mit ihren Metaboliten erfasst wurden, werden, aus Platzgründen, in der hier vorliegenden Arbeit nur die Ergebnisse zu den Daten der Transmitter Acetylcholin und Serotonin dargestellt und diskutiert. Neben den Konzentrationen der beiden Transmitter wurde zusätzlich noch das Konzentrationsverhältnis zwischen ACh und 5-HT für jede erfasste Gehirnstruktur berechnet (ACh/5-HT) und ging in die Datenanalyse mit ein. In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, dass während der HPLC-Analyse für 2 alte Tiere, aus der Gruppe der moderat beeinträchtigten Tieren, keine Konzentration von Serotonin im Hippocampus bestimmt werden konnte, so dass sich die Gruppengröße in den entsprechenden Parametern bei der Datenanalyse um 2 reduziert.

12.2 Ergebnisse

12.2.1 Individuelle Unterschiede im Wasserlabyrinth und Neurotransmitter

12.2.1.1 Serotonin

In den meisten untersuchten Gehirnregionen wiesen die adulten Tiere einen höheren Serotoningehalt auf als die alten (Amygdala, Frontalcortex, Neo- und ventrales Striatum). Dieser Altersunterschied erwies sich aber nur für den Frontalcortex als bedeutsam (alt vs. adult: $p=0.013$, für alle anderen Regionen: $ps \geq 0.226$, Abbildung 37), wobei sich dieser Alterseffekt auch als bedeutsam bei den moderaten Tieren zwischen den Altersklassen zeigte (alt moderat vs. adult moderat: $p=0.002$), nicht aber bei den inferioren und superioren (alt inferior vs. adult inferior: $p=0.391$; alt superior vs. adult superior: $p=0.886$). Darüber hinaus unterschieden sich die beiden moderaten Altersklassen auch im Serotoningehalt im Hippocampus bedeutsam voneinander, wo die adulten Tiere eine höhere Serotoninkonzentration aufwiesen ($p=0.026$), während die inferioren und superioren Tiere beider Altersklassen ein vergleichbares Niveau zeigten ($ps \geq 0.686$). Alle anderen Vergleiche der Sub-Gruppen zwischen den Altersklassen erbrachten für keine weitere Gehirnregion bedeutsame Ergebnisse (alt inferior vs. adult inferior: $ps \geq 0.153$; alt moderate vs. adult moderate: $ps > 0.169$; alt S vs. adult S: $ps \geq 0.317$).

Sub-Gruppenunterschiede innerhalb der Gruppe der 24 Monate alten Tiere zeigten sich allein für den Hippocampus. In dieser Gehirnregion wiesen die moderaten alten Tiere die geringste Konzentration an Serotonin auf und unterschieden sich bedeutsam von den superioren alten Tieren ($p=0.033$), die den höchsten Gehalt zeigten (alle anderen Sub-Gruppenvergleiche im Hippocampus: $ps \geq 0.189$). In allen anderen Gehirnregionen zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Sub-Gruppen der alten Tiere (Amygdala: $ps \geq 0.322$; Frontalcortex: $ps \geq 0.251$; Neostriatum: $ps \geq 0.501$; ventrales Striatum: $ps \geq 0.322$). Bei den Sub-Gruppen der adulten Tiere hingegen konnten in der Tendenz Unterschiede im Neostriatum und Frontalcortex gefunden werden. Inferiore adulte Tiere wiesen im Neostriatum die höchste Serotoninkonzentration auf und die superioren die geringste ($p=0.055$), während die moderaten adulten Tiere einen Gehalt dazwischen aufwiesen (adult S vs. adult M: $p=0.053$, adult I vs. adult M: $p=1.00$). Im Frontalcortex dagegen war der höchste Serotoningehalt bei den adult moderaten Tieren zu finden, die sich tendenziell von den superioren Tieren mit dem geringsten Gehalt unterschieden ($p=0.053$), nicht aber von den inferioren, die einen etwas geringeren Gehalt zeigten, als die moderaten ($p=0.439$, adult I vs. adult S: $p=0.200$). Für alle anderen Gehirnregionen konnte kein bedeutsamer Unterschied

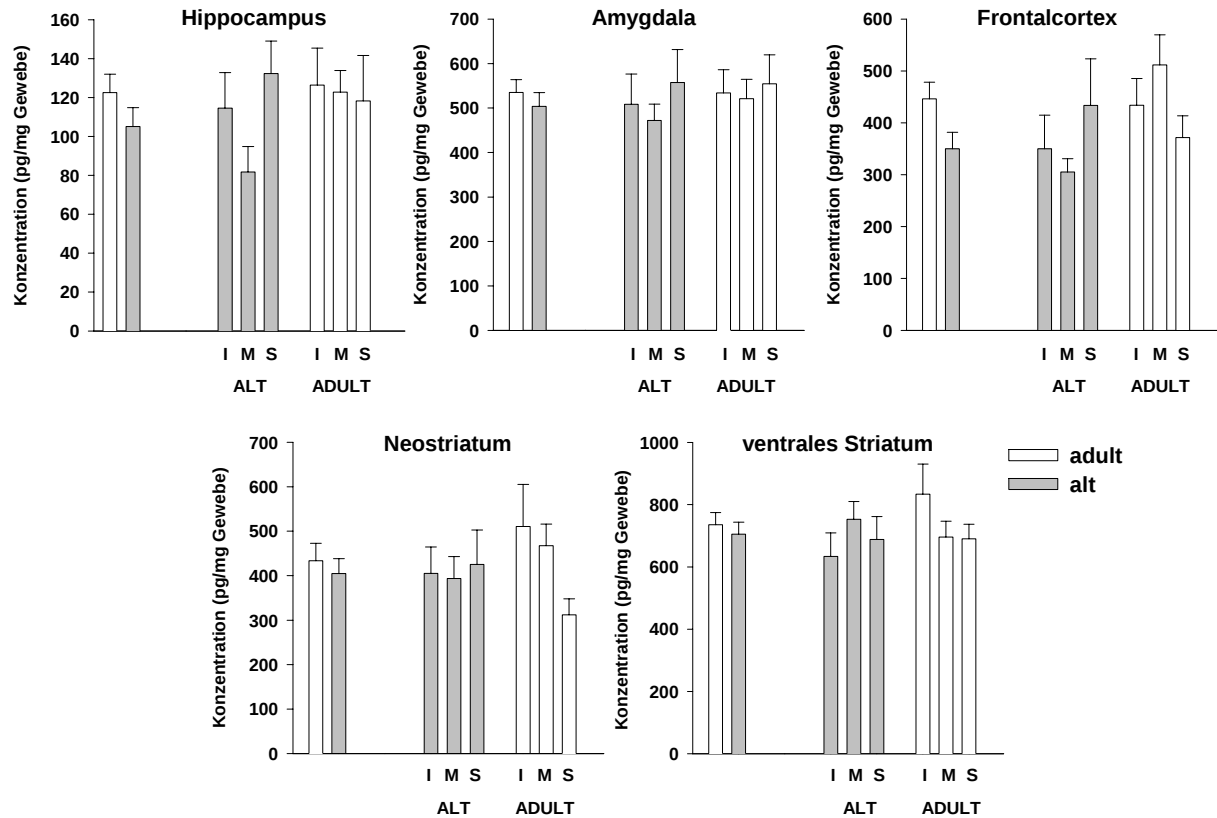


Abbildung 37: Mittlere Konzentration (+ SF) von Serotonin in pg/mg Gewebe in den Gehirnregionen Hippocampus, Amygdala, Frontalcortex, Neostriatum und ventrales Striatum.

zwischen den adulten Sub-Gruppen festgestellt werden (Hippocampus: $p \geq 0.519$; Amygdala: $p \geq 0.366$; ventrales Striatum: $p \geq 0.245$, Abbildung 37).

12.2.1.1.1 Quotient des Serotoningehaltes vom Hippocampus mit allen anderen Gehirnstrukturen

Das Verhältnis des Serotoningehaltes im Hippocampus zu allen anderen untersuchten Gehirnstrukturen schien bei beiden Altersgruppen vergleichbar zu sein (alt vs. adult: $p \geq 0.424$). Dennoch kam es in der Tendenz zu einem Altersunterschied zwischen den Sub-Gruppen. Das Verhältnis des Serotoningehaltes vom Hippocampus zum ventralen Striatum lag bei den adult moderaten Tieren deutlich höher, im Vergleich zu den alt moderaten Tieren ($p = 0.058$), während das Konzentrationsverhältnis bei den inferioren und superioren Tieren zwischen den Altersgruppen ein ähnliches Niveau aufwies ($p \geq 0.568$). Alle weiteren Sub-Gruppenvergleiche zwischen den beiden Altersklassen blieben ohne bedeutsame Unterschiede ($p \geq 0.391$, Abbildung 38).

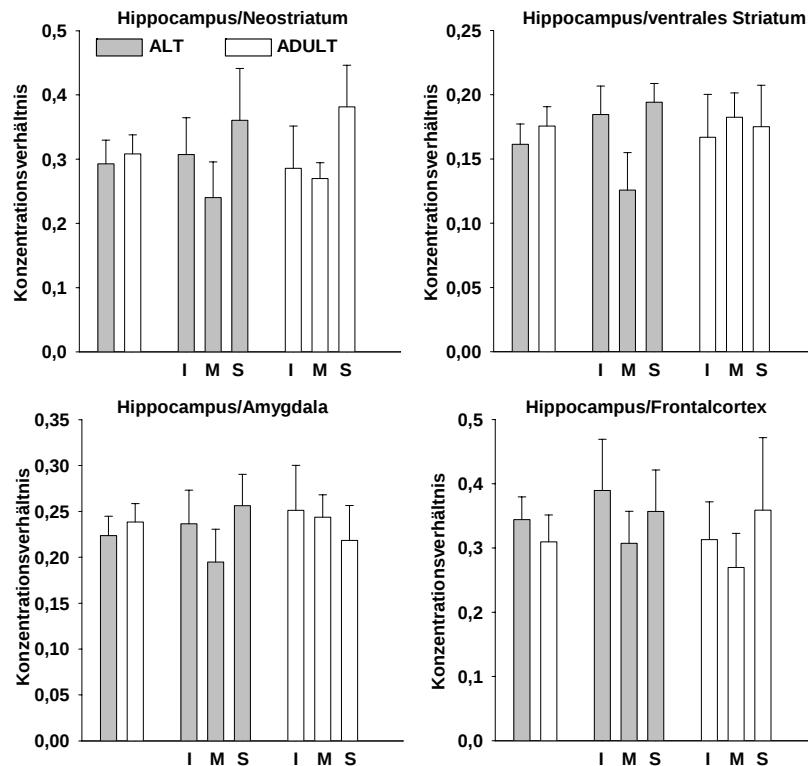


Abbildung 38: Mittleres Niveau (+SF) des Verhältnisses des Serotoningehaltes vom Hippocampus zum Neostriatum, ventralen Striatum, Amygdala und Frontalcortex für die beiden Altersgruppen, alt und adult sowie ihre jeweiligen Sub-Gruppen.

aufwiesen, so waren sie dennoch vergleichbar zu den moderaten (alt I vs. alt M: $p=0.221$; adult I vs. adult M: $p=0.897$) und superioren Tieren (alt I vs. alt S: $p=0.949$; adult I vs. adult S: $p=0.337$). Ein ähnliches Bild zeigte sich auch bei den Sub-Gruppen der alten Tiere im Konzentrationsverhältnis zum ventralen Striatum. Während das Verhältnis des Serotoningehaltes bei den inferioren und superioren alten Tieren vergleichbar war ($p=0.749$), so lag es bei den moderaten Tieren bedeutsam unter dem Niveau der superioren ($p=0.033$), nicht aber der inferioren alten Tiere ($p=0.113$). Erwähnenswert ist noch, dass die moderaten alten Tiere immer das geringste Verhältnis des Serotoningehaltes zeigten, während die inferioren und superioren Tiere ein vergleichbares Niveau aufwiesen. Allerdings blieben alle weiteren Vergleiche der Sub-Gruppen innerhalb einer Altersklasse ohne bedeutsamen Unterschied ($p \geq 0.302$, Abbildung 38).

12.2.1.1.2 Quotient des Serotoningehaltes der Amygdala mit Neo-, ventralen Striatum und Frontalcortex sowie Quotient des Serotoningehaltes der beiden striatalen Sub-Strukturen

Interessanterweise

zeigten die Sub-Gruppen der adulten und der alten Tiere innerhalb ihrer Altersklasse vergleichbare Unterschiede im Konzentrationsverhältnis vom Hippocampus und Neostriatum. Die moderaten Tiere beider Altersgruppen wiesen hier das geringste Konzentrationsverhältnis auf und die superioren das höchste (alt S vs. alt M: $p=0.077$; adult S vs. adult M: $p=0.093$). Obwohl auch die inferioren Tiere beider Alterklassen ein etwas höheres Niveau im Verhältnis

Das Konzentrationsverhältnis des Serotoningehaltes von der Amygdala zum

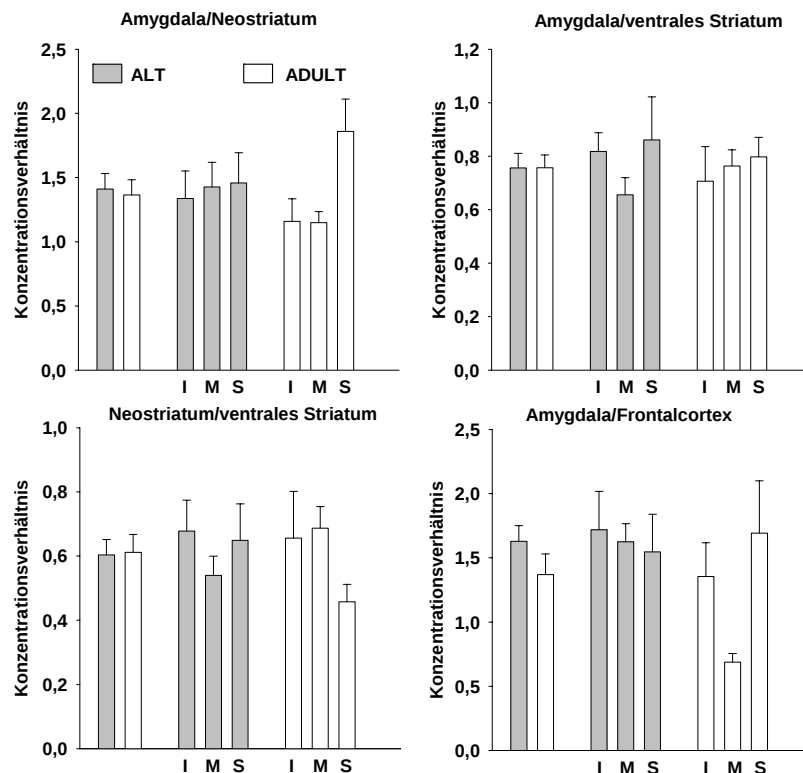


Abbildung 39: Mittelwert (+SF) des Verhältnisses des Serotoningehaltes von der Amygdala zum Neostriatum, ventralen Striatum, sowie das Verhältnis zwischen Neo- und ventrales Striatum und der Amygdala zum Frontalcortex für die beiden Altersgruppen, alt und adult sowie ihre jeweiligen Sub-Gruppen

Frontalcortex erwies sich bei den alten Tieren gegenüber den adulten als in der Tendenz erhöht ($p=0.093$). Dieser Alters-effekt scheint dabei auf einen bedeutsamen Unterschied zwischen den moderaten Tieren beider Altersklassen zu beruhen ($p=0.030$), wobei die alt moderaten Tiere ein weitaus höheres Konzentrationsverhältnis zeigten, als die adulten.

Demgegenüber war der Quotient des Serotoningehaltes von der Amygdala und den anderen Strukturen bei den inferioren und

superioren Tieren beiden Alters vergleichbar ($ps \geq 0.253$), ebenso die moderaten Tiere beider Altersklassen ($ps \geq 0.160$, Abbildung 39).

Sub-Gruppen Unterschiede innerhalb einer Altersklasse konnten nur für die Sub-Gruppen der adulten Tiere gefunden werden (alle Vergleiche zwischen den Sub-Gruppen der alten Tiere: $ps \geq 0.166$). Das Konzentrationsverhältnis des Serotoningehaltes von der Amygdala zum Neostriatum lag bei den superioren adulten Tieren am höchsten und unterschied sich in der Tendenz von dem geringeren Verhältnis der adult inferioren Tiere ($p=0.055$), die ein vergleichbares Niveau zu den adult moderaten Tieren aufwiesen (adult I vs. adult M: $p=0.796$), wobei der Unterschied zwischen den adult superioren und moderaten Tieren bedeutsam war ($p=0.039$). Im Gegensatz dazu wiesen die adult superioren das geringste Konzentrationsverhältnis vom Neo- zum ventralen Striatum auf und unterschieden sich bedeutsam von dem wesentlich höheren Konzentrationsverhältnis der adult moderaten

Tiere ($p=0.028$). Alle anderen Sub-Gruppenvergleiche innerhalb der Gruppe der adulten Tiere blieben ohne bedeutsames Ergebnis ($ps \geq 0.156$, Abbildung 39).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Unterschieden im Serotoningehalt findet sich in Tabelle 21.

Tabelle 21: Zusammenfassung der Ergebnisse für die serotoninergeren Parameter. Dargestellt sind die Richtungen der Unterschiede für die erhobenen Parameter zwischen den beiden Altersgruppen, innerhalb der Altersgruppen, sowie zwischen den Sub-Gruppen der Altersklassen. Die Kursivschrift indiziert Tendenzen.

5-HT	alt vs. adult	innerhalb einer Altersgruppe		zwischen den Altersgruppen
		ALT	ADULT	
H		alt S > alt M		alt M < adult M
FC	alt < adult		<i>adult S < adult M</i>	alt M < adult M
NS			<i>adult I > adult S</i>	
H/NS		alt M < alt S	<i>adult M < adult S</i>	
H/VS				<i>alt M < adult M</i>
AM/NS			<i>adult M < adult S</i> <i>adult I < adult S</i>	
AM/FC	<i>alt > adult</i>			alt M > adult M
NS/VS			<i>adult S < adult M</i>	

12.2.1.2 Acetylcholin

Alte Tiere wiesen im Vergleich zu den adulten hoch bedeutsam niedrigere Konzentrationen von Acetylcholin im Neo- sowie ventralen Striatum auf ($ps < 0.001$) aber in der Tendenz auch eine erhöhte Konzentration im Hippocampus ($p=0.053$). Wie auch schon beim Serotonin beruhen die starken Unterschiede auf bedeutsam niedrigeren Konzentrationen der alt moderaten Tiere im Vergleich zu den adult moderaten (Neostriatum: $p=0.001$; ventrales Striatum: $p=0.002$), allerdings, im Falle des Neostriatums auch zwischen den superioren Tieren beider Altersklassen ($p=0.004$), wohingegen die inferioren Tiere ein vergleichbares Niveau aufwiesen (Neostriatum: $p=0.153$; ventrales Striatum: $p=0.775$). Bezüglich des Hippocampus wiesen inferiore 24 Monate alte Tiere einen bedeutsam höheren Acetylcholingehalt auf, als die inferioren adulten Tiere ($p=0.015$). In dieser und den anderen Gehirnregionen konnten keine weiteren bedeutsamen Alterseffekte bei den Sub-Gruppen nachgewiesen werden ($ps \geq 0.153$, Abbildung 40).

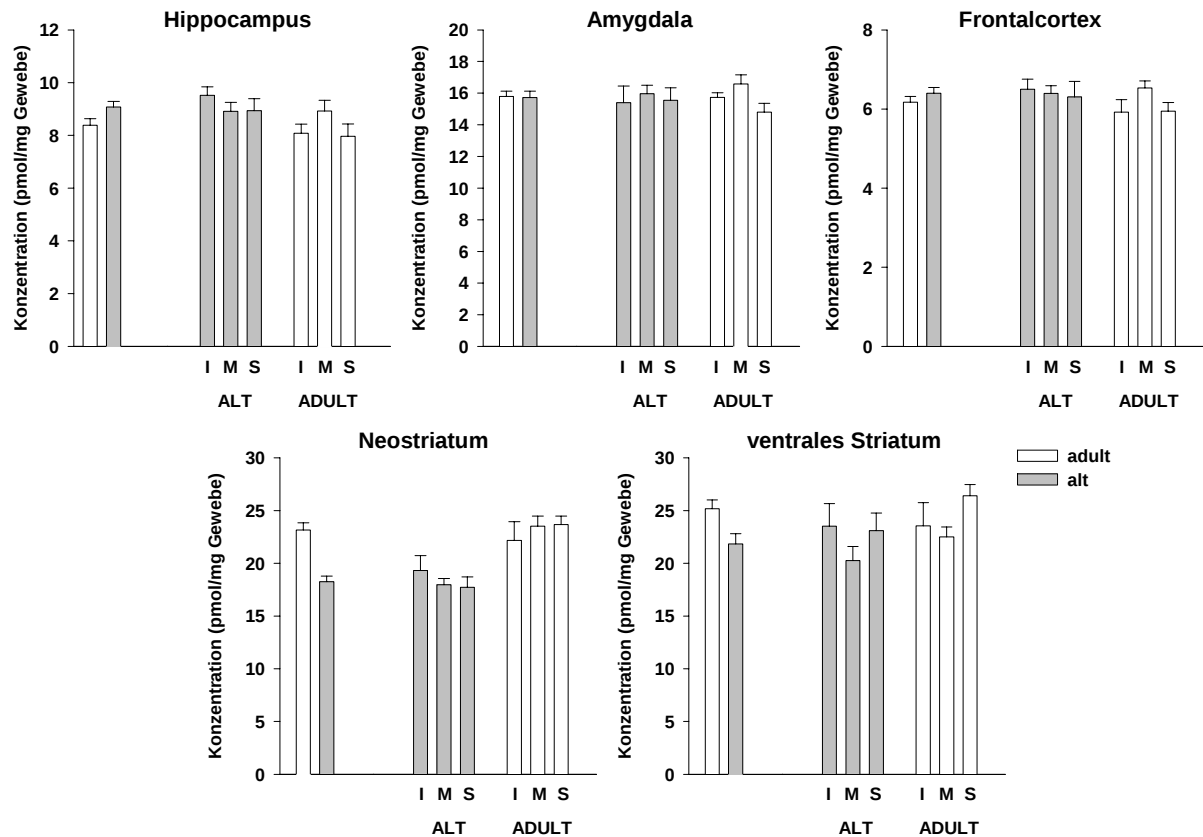


Abbildung 40: Mittlere Konzentration (+ SF) von Acetylcholin für beide Altersgruppen und ihre jeweiligen Sub-Gruppen für Hippocampus, Amygdala, Frontalcortex, Neostriatum und ventrales Striatum.

Die Sub-Gruppen der alten Tiere unterschieden sich in keiner Gehirnregion im ACh-Gehalt voneinander ($p \geq 0.191$). Bei den Sub-Gruppen der adulten Tiere kamen Unterschiede im ACh-Gehalt im Frontalcortex zum Tragen. Hier zeigten die moderaten Tiere die höchste ACh-Konzentration und unterschieden sich tendenziell von den adult inferioren ($p=0.093$) und superioren ($p=0.093$), wobei diese beiden Gruppen nicht voneinander verschieden waren ($p=1.00$). Ähnliches galt für den ACh-Gehalt in der Amygdala der in der Tendenz zwischen den moderaten und superioren Tieren verschieden war ($p=0.053$), wobei auch hier die moderaten Tiere eine höhere ACh-Konzentration aufwiesen als die beiden anderen Sub-Gruppen (adult I vs. adult S: $p=0.150$; adult I vs. adult M: $p=0.302$). Im Hippocampus, Neo- und ventralen Striatum erbrachte die statistische Auswertung keine bedeutsamen Ergebnisse zwischen den Sub-Gruppen der adulten Tiere ($p \geq 0.156$, Abbildung 40).

12.2.1.2.1 Quotient des Acetylcholingehaltes vom Hippocampus mit allen anderen Gehirnstrukturen

Wie in Abbildung 41 ersichtlich wiesen die alten Tiere bedeutsam höhere Quotienten des Acetylcholingehaltes vom Hippocampus zum Neostriatum ($p < 0.001$), ventralen Striatum

($p=0.001$) und der Amygdala ($p=0.021$) auf. Speziell im Konzentrationsverhältnis zwischen Hippocampus und Neostriatum war dieser Alterseffekt auch zwischen allen 3 Sub-Gruppen zu finden (alt I vs. adult I: $p=0.032$; alt M vs. adult M: $p=0.001$, alt S vs. adult S: $p=0.003$), wohingegen der Quotient mit dem ventralen Striatum allein auf einen bedeutsamen Unterschied zwischen den alten und adult moderaten Tieren ($p=0.025$) sowie den alten und adulten superioren Tieren ($p=0.022$) zu beruhen scheint, nicht aber zwischen den inferioren Tieren ($p=0.199$). Obwohl es zu keinem Alterseffekt im Konzentrationsverhältnis des Acetylcholins zwischen dem Hippocampus und der Amygdala kam, so zeigte sich, dass die alt inferioren Tiere tendenziell einen höheren Quotienten zeigten, im Vergleich zur adulten inferioren Gruppe ($p=0.063$). Alle weiteren Sub-Gruppen Vergleiche zwischen den Altersklassen erbrachten keinen bedeutsamen Befund ($p \geq 0.116$).

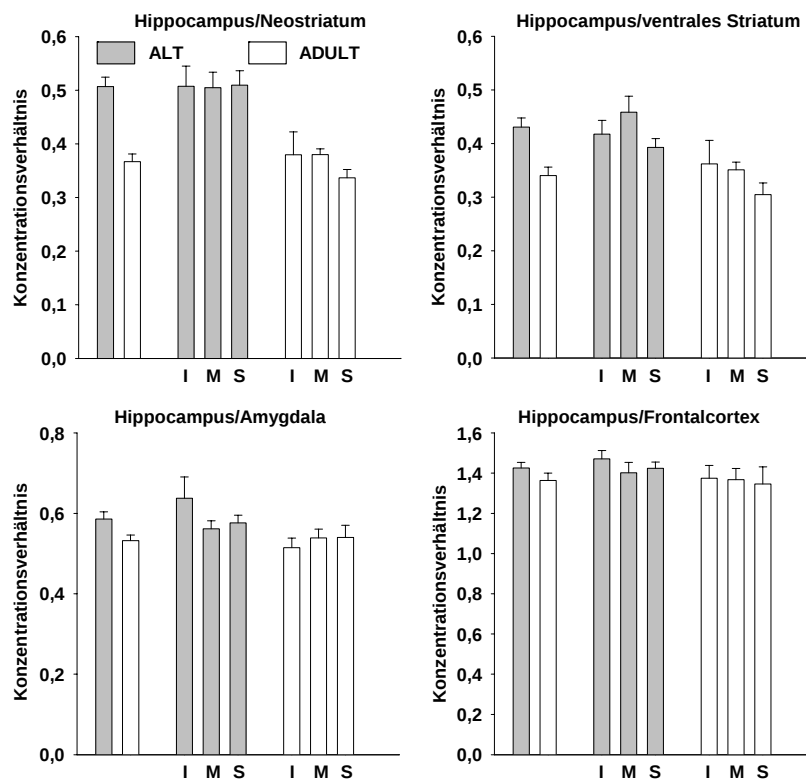


Abbildung 41: Mittleres Niveau (+SF) des Verhältnisses des Acetylcholingehaltes vom Hippocampus zum Neostriatum, ventralen Striatum, Amygdala und Frontalcortex für die beiden Altersgruppen, alt und adult sowie ihre jeweiligen Sub-Gruppen.

Beim Vergleich der Sub-Gruppen innerhalb einer Altersklasse konnte nur ein bedeutsamer Effekt nachgewiesen werden, und zwar beim Quotienten des Acetylcholingehaltes vom Hippocampus zum Neostriatum, wo die adult superioren Tiere, die

das geringste Konzentrationsverhältnis zeigten, sich bedeutsam von den adult moderaten Tieren unterschieden ($p=0.036$), wohingegen moderate und inferiore Tiere ein ähnliches Niveau hatten (adult I vs. adult M: $p=0.156$). Das Fehlen eines bedeutsamen Unterschiedes zwischen inferioren und superioren adulten Tieren ist wahrscheinlich auf die hohe Streuung bei den inferioren Tieren zurückzuführen (adult I vs. adult S: $p=0.631$). Erwähnenswert ist aber noch die graduelle Abstufung der Konzentrationsverhältnisse bei den adulten Sub-Gruppen in den Gehirnregionen Neostriatum, ventrales Striatum und der Amygdala (Abbildung 41).

12.2.1.2.2 Quotient des Acetylcholingehaltes der Amygdala mit Neo- u. ventralen Striatum und Frontalcortex sowie Quotient des Acetylcholingehaltes der beiden striatalen Sub-Strukturen

Für die Konzentrationsverhältnisse ausgehend von der Amygdala zum Neo- und ventralen Striatum zeigte sich bei der Gruppe der alten Tiere ein bedeutsam höherer Quotient, verglichen mit der Gruppe der adulten Tiere (Amygdala/Neostriatum: $p<0.001$; Amygdala/ventrales Striatum: $p=0.016$), wobei diese Alterseffekte auf Unterschieden zwischen den superioren und moderaten Tieren der beiden Altersgruppen beruhen (Amygdala/Neostriatum: alt S vs. adult S: $p=0.003$; alt M vs. adult M: $p=0.004$; Amygdala/ventrales Striatum: alt M vs. adult M: $p=0.024$, alt S vs. adult S: $p=0.199$), bei vergleichbarem Niveau der inferioren Tiere (alt I vs. adult I: $p\geq 0.475$). Alle anderen Altersvergleiche zwischen den Sub-Gruppen blieben ohne bedeutsamen Befund ($p\geq 0.116$, Abbildung 42).

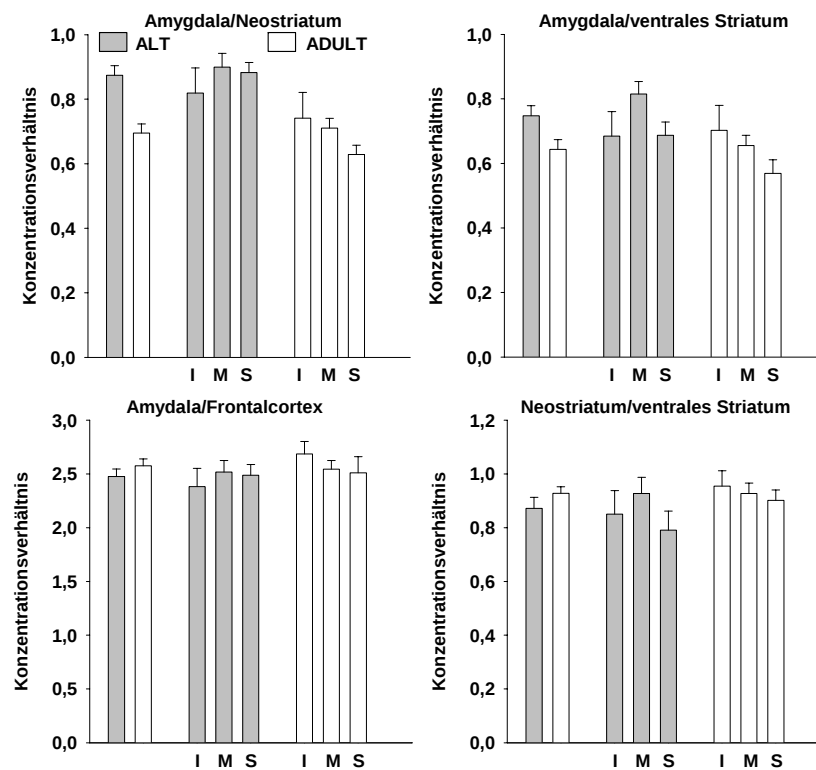


Abbildung 42: Mittelwert (+SF) des Verhältnisses des Acetylcholingehaltes von der Amygdala zum Neostriatum, ventralen Striatum und Frontalcortex, sowie das Verhältnis zwischen Neo- und ventrales Striatum für die beiden Altersgruppen, alt und adult sowie ihre jeweiligen Sub-Gruppen.

Sub-Gruppenunterschiede innerhalb einer Altersklasse konnten, im Gegensatz zum Serotonin, hier nur für Sub-Gruppen der alten Tiere gefunden werden, und zwar ausschließlich zwischen den alt superioren und alt moderaten Tieren. Das Konzentrationsverhältnis des Acetylcholins von der Amygdala zum ventralen Striatum war bei den alt moderaten Tieren am größten und bedeutsam verschieden von den alt superioren Tieren ($p=0.043$). Dieser Unterschied mag auch zu dem tendenziellen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen im Konzentrationsverhältnis zwischen Neo- und ventralen Striatum beigetragen haben ($p=0.088$). Alle anderen Sub-Gruppenvergleiche innerhalb einer Altersklasse erbrachten keine bedeutsamen Ergebnisse ($p \geq 0.104$). Auch hier erwähnenswert ist die graduelle Abstufung der Konzentrationsverhältnisse bei den adulten Sub-Gruppen beim Neostriatum und ventralen Striatum (Abbildung 42).

Ein Überblick über die Ergebnisse zu den acetylcholinergen Parametern kann Tabelle 22 entnommen werden.

Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse für die acetylcholinergen Parameter. Dargestellt sind die Richtungen der Unterschiede für die erhobenen Parameter zwischen den beiden Altersgruppen, innerhalb der Altersgruppen, sowie zwischen den Sub-Gruppen der Altersklassen. In Kursivschrift sind Tendenzen angezeigt.

ACh	alt vs. adult	innerhalb einer Altersgruppe		zwischen den Altersgruppen
		ALT	ADULT	
H	<i>alt > adult</i>			alt I > adult I
FC			<i>adult S < adult M</i> <i>adult I < adult M</i>	
NS	alt < adult			alt M < adult M alt S < adult S
VS	alt < adult			alt M < adult M
AM			<i>adult S < adult M</i>	
H/NS	alt > adult		adult M > adult S	alt I > adult I alt M > adult M alt S > adult S
H/VS	alt > adult			alt M > adult M alt S > adult S
H/AM	alt > adult			<i>alt I > adult I</i>
AM/NS	alt > adult			alt M > adult M alt S > adult S
AM/VS	alt > adult	alt M > alt S		alt M > adult M
NS/VS		<i>alt M > alt S</i>		

12.2.1.3 Das Konzentrationsverhältnis von Acetylcholin und Serotonin

Das Konzentrationsverhältnis zwischen Acetylcholin und Serotonin innerhalb einer Gehirnstruktur lag für die alten Tiere im Hippocampus und Frontalcortex bedeutsam höher, als für die adulten Tiere (Hippocampus: $p=0.044$; Frontalcortex: $p=0.008$), wohingegen das Verhältnis für die adulten Tiere im Neostriatum nur marginal erhöht war ($p=0.098$, alle weiteren Strukturen: $ps \geq 0.262$). Diese altersbedingten Effekte beruhen beim Hippocampus und Frontalcortex auf einen bedeutsamen Altersunterschied zwischen den moderaten alten und moderaten adulten Tieren (Hippocampus: $p=0.026$; Frontalcortex: $p=0.004$), während im Neostriatum allein die superioren alten und adulten Tiere voneinander verschieden waren ($p=0.015$). In der Tendenz zeigte sich auch, dass die alt moderaten Tiere im ventralen Striatum ein geringeres Konzentrationsverhältnis aufwiesen, als die adult moderaten Tiere ($p=0.070$). Alle weiteren Sub-Gruppenvergleiche zwischen den Altersklassen blieben ohne nennenswerten Befund ($ps \geq 0.116$).

Die statistischen Vergleiche der Sub-Gruppen innerhalb der Gruppe der alten Tiere erbrachten nur ein einziges bedeutsames Ergebnis. Im Hippocampus wiesen die alt superioren Tiere das geringste Konzentrationsverhältnis von ACh zu 5-HT auf und unterschieden sich bedeutsam von den alt moderaten Tieren ($p=0.026$), die das größte Konzentrationsverhältnis zeigten. Die inferioren alten Tiere hingegen besaßen im ventralen Striatum das größte Konzentrationsverhältnis und unterschieden sich tendenziell von den moderaten Tieren, die das geringste Verhältnis aufwiesen ($p=0.088$). Alle weiteren Vergleiche zwischen den Sub-Gruppen der alten Tiere wiesen für keine weitere Gehirnregion bedeutsame Effekte auf ($p \geq 0.104$, Abbildung 43).

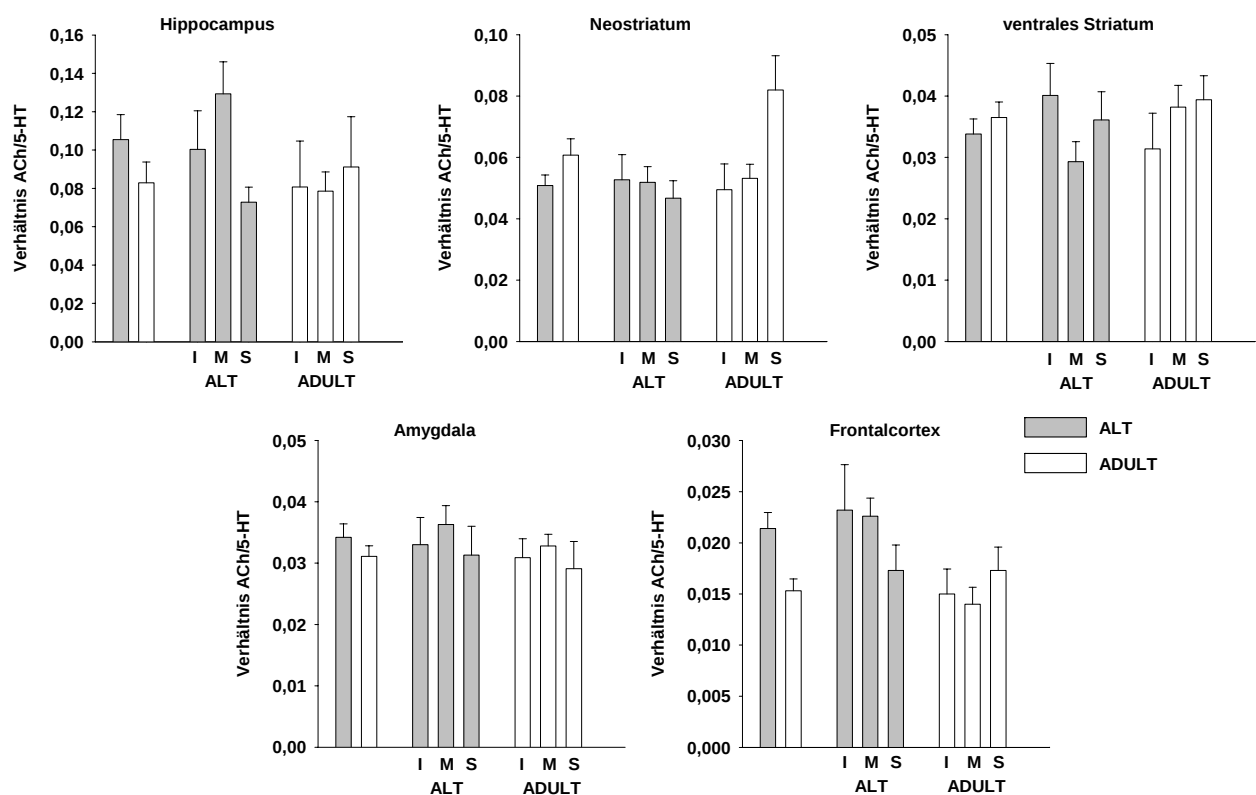


Abbildung 43: Mittleres Verhältnis (+ SF) von Acetylcholin zu Serotonin in Hippocampus, Neostriatum, ventrales Striatum, Amygdala und Frontalcortex für die Altersgruppen, alt und adult, sowie ihre Sub-Gruppen.

Bedeutsame Befunde zwischen den adulten Sub-Gruppen waren nur für das Neostriatum zu finden, wo die adult superioren Tiere das höchste Konzentrationsverhältnis von ACh zu 5-HT zeigten und sich bedeutsam von den adult moderaten ($p=0.028$) und inferioren ($p=0.037$) unterschieden, die beide ein vergleichbares Niveau hatten (adult I vs. adult M: $p=0.366$). Obwohl auch hier die Abstufung in den Konzentrationsverhältnissen bei den Sub-Gruppen der alten Tiere im Neostriatum und Frontalcortex auffallen, sowie bei den

Empirischer Teil / Teilprojekt III: Biochemische Korrelate: post-mortem Neurochemie

adulten Sub-Gruppen im Neo- und ventralen Striatum (wobei die Abstufungen für die adulten und alten Sub-Gruppen im Neostriatum entgegengesetzt verlaufen), konnten keine weiteren bedeutsamen Unterschiede bei den adulten Sub-Gruppen gefunden werden. ($p \geq 0.121$, Abbildung 43). Tabelle 23 gibt einen zusammenfassenden Überblick zu den Ergebnissen der relativen Konzentrationen zwischen ACh und 5-HT in den erhobenen Gehirnregionen.

Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Gehirnstrukturen des Quotienten zwischen dem ACh und 5-HT Gehalt. Dargestellt sind die Richtungen der Unterschiede (Tendenzen in kursiv) für die erhobenen Parameter zwischen den beiden Altersgruppen, innerhalb der Altersgruppen, sowie zwischen den Altersklassen.

ACh/5-HT	alt vs. adult	innerhalb einer Altersgruppe		zwischen den Altersgruppen
		ALT	ADULT	
H	alt > adult	alt S < alt M		alt M > adult M
FC	alt > adult			alt M > adult M
NS	alt < adult		adult S > adult M adult S > adult I	alt S < adult S
VS		alt I > alt M		alt M < adult M

12.2.2 Korrelationen zwischen dem Wasserlabyrinth und der Neurochemie

12.2.2.1 Adaptation

Bedeutsame Korrelationen zwischen den erhobenen Parametern während der Adaptation und den neurochemischen Variablen konnten nur für die adulten Tiere gefunden werden. Adulte Tiere, die während der Adaptation mehr Zeit im späteren Plattformquadranten verbrachten, hatten geringere Konzentrationen von ACh im Frontalcortex ($r = -0.4551$, $p = 0.04380$). Wenn der Zusammenhang auch nur marginal war, so wiesen diese Tiere auch eine geringere ACh Konzentration in Neostriatum auf ($r = -0.4069$, $p = 0.0750$). Darüber hinaus gingen hohe Aufenthaltszeiten in der Peripherie des Wasserbeckens mit einer erhöhten Konzentration von ACh in der Amygdala ($r = 0.5092$, $p = 0.0218$) und einem geringen Konzentrationsverhältnis von ACh zwischen Hippocampus und Amygdala ($r = -0.5325$, $p = 0.0156$) sowie von 5-HT zwischen Hippocampus und Striatum ($r = -0.4468$, $p = 0.0483$) einher. Die Geschwindigkeit der adulten Tiere während der Adaptation korrelierte ausschließlich mit acetylcholinergen Parametern. Tiere, die während der Adaptation schneller schwammen, wiesen einen geringeren ACh-Gehalt sowohl im

Neostriatum ($r = -0.4842$, $p = 0.0305$) als auch im Hippocampus ($r = -0.4692$, $p = 0.0369$) auf, bei einem niedrigeren Konzentrationsverhältnis zwischen dem Hippocampus und Frontalcortex ($r = -0.5579$, $p = 0.0106$).

Im Gegensatz zu den adulten Tieren konnten bei den alten Tieren nur schwache Korrelationen mit der Verweildauer im späteren Plattformquadranten gefunden werden, wobei alte Tiere, die sich länger im späteren PFQ aufhielten geringere 5-HT Konzentrationen im FC besaßen ($r = -0.3515$, $p = 0.0722$), aber ein größeres Konzentrationsverhältnis zwischen ACh und 5-HT im FC aufwiesen ($r = 0.3469$, $p = 0.0763$).

12.2.2.2 Akquisition

Während der Phase der Akquisition wiesen adulte Tiere mit erhöhten 5-HT Konzentrationen im Striatum auch längere Suchlatenzen ($r = 0.4460$, $p = 0.0487$) und Schwimmstrecken ($r = 0.5008$, $p = 0.0245$) auf. Darüber hinaus zeigten die Tiere mit längeren Suchlatenzen auch ein geringeres Konzentrationsverhältnis von 5-HT zwischen AM und NS ($r = -0.4475$, $p = 0.0479$) sowie auch marginal im Neostriatum zwischen ACh und 5-HT ($r = -0.4257$, $p = 0.0613$), wobei das striatale Verhältnis von ACh und 5-HT negativ mit der geschwommenen Strecke korrelierte ($r = -0.4692$, $p = 0.0369$). Weiterhin korrelierte die geschwommene Strecke mit diversen Konzentrationsverhältnissen. Im Falle von Serotonin waren die Korrelationen ausschließlich negativ (H/STR: $r = -0.4962$, $p = 0.0261$; Tendenz auch bei H/NS; AM/STR: $r = -0.44816$, $p = 0.0475$; ACh/5-HT im STR: $r = -0.4692$, $p = 0.0369$), während die Schwimmstrecke mit Verhältnissen im Acetylcholin ausschließlich positiv korrelierte (AM/VS: $r = 0.5248$, $p = 0.0175$; NS/VS: $r = 0.4271$, $p = 0.0604$ (Tendenz)). Im Gegensatz zu den adulten schwammen diejenigen alten Tiere eine längere Strecke zur Plattform, die ein höheres Verhältnis von ACh zwischen dem Hippocampus und Frontalcortex aufwiesen ($r = 0.3687$, $p = 0.0584$), obwohl auch dieser Zusammenhang als marginal zu bezeichnen ist. Keine bedeutsamen Korrelationen konnten bei der Gruppe der alten Tiere für die Thigmotaxis und die Aufenthaltszeit im PFQ gefunden werden. Adulte Tiere allerdings, die sich länger im PFQ aufhielten und weniger in der Peripherie besaßen ein erhöhtes Konzentrationsverhältnis von Serotonin zwischen der Amygdala und dem Neostriatum (Aufenthaltszeit im PFQ: $r = 0.4992$, $p = 0.0250$; Thigmotaxis: $r = -0.5323$, $p = 0.0157$) und marginal auch dem gesamten Striatum (Aufenthaltszeit im PFQ: $r = 0.4120$, $p = 0.0710$; Thigmotaxis: $r = -0.4376$, $p = 0.0537$). Darüber hinaus schwammen auch diejenigen adulten Tiere länger im PFQ, die ein niedrigeres Konzentrationsverhältnis von ACh

zwischen dem Hippocampus und ventralen Striatum ($r = -0.4571$, $p = 0.0427$) aber ein höheres Verhältnis von ACh und 5-HT innerhalb des Neostriatums ($r = 0.4120$, $p = 0.0710$) aufwiesen.

Die Geschwindigkeit während der Akquisition korrelierte bedeutsam sowohl bei der Gruppe der adulten als auch der alten Tiere. So wiesen schneller schwimmende Tiere jeder Altersgruppe niedrigere Konzentrationen von Serotonin im Hippocampus (alt: $r = -0.4800$, $p = 0.0152$, adult: $r = -0.5669$, $p = 0.0091$), ein niedrigeres Serotoninverhältnis zwischen dem Hippocampus und der Amygdala (alt: $r = -0.5638$, $p = 0.0033$, adult: $r = -0.5203$, $p = 0.0187$) sowie weniger Acetylcholin im ventralen Striatum (alt: $r = -0.4017$, $p = 0.0378$, adult: $r = -0.4090$, $p = 0.0733$ (Tendenz)) auf. Während dies für die adulten Tiere die einzigen Korrelationen der neurochemischen Parameter mit der Geschwindigkeit waren, so zeigten die alten Tiere mit weiteren neurochemischen Parametern bedeutsame Korrelationen (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Bedeutsame Korrelationen (obere Zeile r , untere p -Wert) der Altersklasse der alten Tiere zwischen der Geschwindigkeit (v) während der Akquisition im Wasserlabyrinth und den erhobenen neurochemischen Parametern.

	5-HT				ACh					ACh/5-HT	
	H	H/VS	H/STR	H/AM	VS	STR	H/AM	AM/VS	AM/STR	H	VS
v	-0.480 0.015	-0.665 < 0.001	-0.462 0.020	-0.564 0.003	-0.402 0.036	-0.392 0.043	-0.386 0.047	0.490 0.009	0.479 0.011	0.461 0.020	-0.501 0.008

Korrelationen der neurochemischen Parameter mit den Steigungen der Leistungskurven traten bei den adulten Tieren insbesondere mit dem Grad der Veränderung der Aufenthaltszeit im Plattformquadranten auf. So wiesen adulte Tiere mit einer stärkeren Zunahme der Aufenthaltszeit über die Akquisitionstage hinweg auch höhere Konzentrationen von Serotonin in der Amygdala auf ($r = 0.561$, $p = 0.010$), sowie ein höheres Konzentrationsverhältnis von 5-HT zwischen der Amygdala und dem ventralen ($r = 0.528$; $p = 0.017$), dem gesamten Striatum ($r = 0.475$, $p = 0.034$) und dem Frontalcortex ($r = 0.531$, $p = 0.016$) auf, wohingegen das Konzentrationsverhältnis von ACh und 5-HT innerhalb der Amygdala negativ mit der Steigung korrelierte ($r = -0.558$, $p = 0.011$). Adulte Tiere hingegen, die die stärkste Abnahme der Schwimmgeschwindigkeit zeigten, wiesen einen höheren Gehalt von ACh im ventralen ($r = -0.550$, $p = 0.012$) und gesamten Striatum ($r = -0.468$, $p = 0.038$) auf. Die Steigung der Verlaufskurve für die Thigmotaxis korrelierte nur mit dem Konzentrationsverhältnis von ACh zwischen dem Hippocampus und dem ventralen Striatum, wo ein geringeres Konzentrationsverhältnis mit einer stärkeren Abnahme der Thigmotaxis,

und höhere Konzentrationsverhältnisse mit einer Zunahme der Thigmotaxis während der Akquisition einhergingen.

Im Gegensatz zu den adulten Tieren, schien die Steigung der Aufenthaltszeit im PFQ während der Akquisition bei den alten Tieren eher mit acetylcholinergen Parametern in Zusammenhang zu stehen. Eine stärkere Zunahme der Aufenthaltszeit im PFQ ging mit einem höheren ACh Gehalt im ventralen Striatum einher ($r = 0.452$, $p = 0.018$), sowie einem höheren acetylcholinergen Konzentrationsverhältnis zwischen Hippocampus und Neostriatum ($r = 0.402$, $p = 0.038$), aber einem geringerem Verhältnis im gesamten Striatum ($r = -0.448$, $p = 0.019$) einher. Das acetylcholinerge Konzentrationsverhältnis zwischen Hippocampus und Amygdala hingegen korrelierte positiv mit der negativen Steigung der Suchlatenz ($r = 0.472$, $p = 0.013$), der Suchstrecke ($r = 0.400$, $p = 0.039$) sowie negativ mit der negativen Steigung der Schwimmgeschwindigkeit ($r = -0.563$, $p = 0.002$), das auch mit einem höheren Gehalt von ACh im Hippocampus ($r = -0.407$, $p = 0.035$) einherging. Bei den alten Tieren trafen stärkere Reduktionen in der Schwimmdauer in der Peripherie auf eine höhere Serotoninkonzentration im Neostriatum ($r = -0.391$, $p = 0.044$) und ein höheres serotoninerges Konzentrationsverhältnis zwischen Amygdala und Neostriatum ($r = 0.387$, $p = 0.046$), sowie ein höheres neostriatales Verhältnis zwischen ACh und 5-HT ($r = 0.394$, $p = 0.042$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es bei den adulten Tieren zu einer Reihe von interessanten Korrelationen zwischen den erhobenen Parametern während der Akquisition und neurochemischen Variablen gekommen ist. Insbesondere hervorzuheben ist der Neurotransmitter Serotonin, wobei das Konzentrationsverhältnis von 5-HT zwischen der Amygdala und dem Striatum bei den adulten Tieren sowohl mit der Suchlatenz, als auch mit der Quadrantenpräferenz und der Thigmotaxis korrelierte. Bei den alten Tieren hingegen waren kaum bedeutsame Korrelationen zu finden und waren zumeist tendenziell mit acetylcholinergen Parametern in Verbindung zu bringen. Dennoch schien ihre Schwimmgeschwindigkeit während der Akquisition in einem engen Zusammenhang mit den Neurotransmittern zu stehen.

12.2.2.3 Extinktion

12.2.2.3.1 Korrelationen, die sowohl bei den alten als auch den adulten Tieren auftraten

An dieser Stelle sollen zunächst einmal nur diejenigen Korrelationen zwischen den neurochemischen und Extinktionsparametern beschrieben werden, die bei beiden Altersgruppen zu finden waren.

Das Konzentrationsverhältnis von Serotonin zwischen dem Hippocampus und ventralen Striatum korrelierte negativ mit der linearen Trendkomponente der Präferenz für den ehemaligen PFQ, d.h. höhere Konzentrationsverhältnisse bei beiden Altersgruppen gingen mit einer schnelleren Abnahme der Quadrantenpräferenz über die Extinktionsdurchgänge hinweg einher (alt: $r = -0.6038$, $p=0.0014$; adult: $r = -0.4812$, $p=0.0317$). Ähnliche Korrelationen fanden sich auch für das Serotoninverhältnis zwischen dem Hippocampus und dem gesamten Striatum (alt: $r = -0.4623$, $p=0.020$, adult: $r = -0.4165$, $p=0.0677$ (Tendenz)). Tiere mit durchschnittlich längeren Aufenthaltszeiten in der Peripherie des Wasserbeckens hingegen wiesen ein niedrigeres serotoninerges Konzentrationsverhältnis zwischen der Amygdala und dem Striatum auf (alt: $r = -0.3663$, $p=0.0602$; adult: $r = -0.5624$, $p=0.0098$).

Sehr hohe Korrelationen wurden für die durchschnittliche Dauer der Immobilität gefunden. Alte und adulte Tiere, die im Mittel während der Extinktion länger immobil waren, wiesen auch höhere Konzentrationen von Serotonin im Hippocampus (alt: $r = 0.5787$, $p=0.0024$, adult: $r = 0.6245$, $p=0.0032$), höhere serotoninerge Konzentrationsverhältnisse zwischen dem Hippocampus und dem ventralen Striatum (alt: $r = 0.7894$, $p=0.000003$, adult: $r = 0.4236$, $p=0.0627$), dem Striatum (alt: $r = 0.6862$, $p=0.0002$, adult: $r = 0.4176$, $p=0.0669$) und dem Frontalcortex (alt: $r = 0.5055$, $p=0.0099$, adult: $r = 0.4597$, $p=0.0414$) auf. Darüber hinaus zeigten diese Tiere auch in der Tendenz ein höheres Konzentrationsverhältnis von 5-HT zwischen der Amygdala und dem ventralen Striatum (alt: $r = 0.3651$, $p=0.0611$, adult: $r = 0.4259$, $p=0.0611$). Neben den Korrelationen mit dem serotoninergen System schien aber auch das Konzentrationsverhältnis im Hippocampus zwischen Acetylcholin und Serotonin, sowie das ACh Verhältnis zwischen Neo- und ventralem Striatum bedeutsam für das immobile Verhalten während der Extinktion zu sein. Alte und adulte Tiere, die sich während der Extinktion kaum immobil verhielten, wiesen hier ein höheres Konzentrationsverhältnis auf (ACh/5-HT in H: alt: $r = -0.5962$, $p=0.0017$, adult: $r = -0.6403$, $p=0.0024$; ACh in NS/VS: alt: $r = -0.3392$, $p=0.0834$, adult: $r = -0.4586$, $p=0.0420$). Einige der für das immobile Verhalten beschriebenen Korrelationen fanden sich auch, wenn nur die ersten 30 Sekunden eines Extinktionsdurchganges betrachtet wurden, und zwar mit dem 5-HT Gehalt im Hippocampus, dem acetylcholinergen Konzentrationsverhältnis zwischen Neo- und ventralem Striatum, sowie mit dem hippocampalen Verhältnis der ACh und 5-HT Konzentrationen (siehe Tabelle 25). Zusätzlich gingen höhere serotoninerge Verhältnisse in den Konzentrationen zwischen Hippocampus und ventralem Striatum (alt: $r = 0.6361$, $p=0.0834$, adult: $r = 0.4767$, $p=0.0336$) sowie niedrigere acetylcholinerge Konzentrationsverhältnisse zwischen Neo- und ventralem Striatum (alt: $r = -0.3392$,

$p=0.0834$, adult: $r = -0.4586$, $p = 0.0420$) mit einem schnelleren Anstieg (a1) des immobilen Verhaltens über die 8 Extinktionsdurchgänge hinweg einher, wenn die gesamte Länge des Durchganges betrachtet wurde. Äquivalent fanden sich auch Korrelationen zwischen dem 5-HT Gehalt im Hippocampus (alt: $r = 0.4051$, $p=0.0446$, adult: $r = 0.4180$, $p=0.0666$) und dem Konzentrationsverhältnis von ACh zwischen Neo- und ventralem Striatum (alt: $r = -0.3738$, $p=0.0548$, adult: $r = -0.4241$, $p=0.0624$) mit der Steigung des immobilen Verhaltens über die Extinktion hinweg, wenn nur die ersten 30 Sekunden eines Durchganges zählen.

Tabelle 25: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) zwischen den Neurochemie- und Extinktionsparametern, die sowohl für die Gruppe der alten als auch adulten Tiere gefunden wurden.

		a1 Zeit im ehemaligen PFQ (0-90 s)		Thigmotaxis (0-90 s)		a1 Geschwin- digkeit (0-90s)		Immobilität (0-90 s)		Immobilität (0-30 s)		a1 Immobilität (0-90 s)		a1 Immobilität (0-30 s)	
		adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
5-HT															
	H							0.625 0.003	0.579 0.002	0.510 0.022	0.603 0.001			0.418 0.067	0.405 0.045
	H/VS	-0.481 0.032	-0.604 0.001					0.424 0.063	0.789 <0.001			0.477 0.034	0.636 0.001		
	H/STR	-0.417 0.068	-0.462 0.020					0.418 0.067	0.686 <0.001						
	H/FC							0.460 0.041	0.506 0.010						
	AM/VS							0.426 0.061	0.365 0.061						
	AM/STR			-0.562 0.010	-0.366 0.060										
ACh															
	VS					0.462 0.040	-0.340 0.083								
	NS/VS									-0.449 0.047	-0.479 0.011			-0.424 0.062	-0.374 0.055
	Ach/5-HT H							-0.640 0.002	-0.596 0.002	-0.529 0.017	-0.612 0.001				

12.2.2.3.2 Korrelationen bei den adulten Tieren

Die Korrelationsanalyse zwischen den erhobenen Extinktionsparametern und der Neurochemie für die adulten Tiere zeichnete ein relativ klares Bild (Tabelle 26). Während die durchschnittliche Aufenthaltszeit in der Peripherie des Beckens fast ausschließlich mit serotoninerger neurochemischen Variablen korrelierte, so korrelierten die acetylcholinergen Parameter in hohem Umfang mit dem Grad der Abnahme für die Präferenz des ehemaligen PFQ. Auffallend dabei ist, dass die Korrelationen mit der Thigmotaxis nur für das Verhältnis

des Serotoningehaltes zwischen striatalen und anderen Gehirnregionen zustande kamen, nicht aber mit dem Serotoningehalt allein innerhalb einer Gehirnregion. Diejenigen adulten Tiere, die sich während der gesamten Dauer der Extinktionsdurchgänge oder auch nur während der ersten 30 Sekunden eines Durchgangs vermehrt in der Peripherie des Wasserbeckens aufhielten, wiesen ein geringeres serotoninerges Konzentrationsverhältnis zwischen dem Hippocampus und dem Neo- und gesamten Striatum auf, sowie zwischen der Amygdala und dem ventralen, Neo- und gesamten Striatum. Demgegenüber gingen hohe Konzentrationen von Acetylcholin in Hippocampus und striatalen Gehirnregionen, mit einer stärkeren Abnahme der Verweildauer im ehemaligen Plattformquadranten während der ersten 30 Sekunden eines Durchganges über die Extinktionsphase hinweg einher. Das acetylcholinerge Konzentrationsverhältnis von Hippocampus und Neostriatum mit dem ventralen Striatum hingegen korrelierte positiv sowohl mit der durchschnittlichen Dauer der Thigmotaxis als auch mit der negativen Steigung der Extinktionskurve für die Aufenthaltszeit im ehemaligen PFQ (0-30 Sek/Durchgang). Entsprechend der gefundenen Korrelationen für Acetylcholin und Serotonin wiesen adulte Tiere mit einem hohen Quotienten der beiden Transmitterkonzentrationen innerhalb des Striatums eine negativere Steigung der Extinktionskurve für den ehemaligen PFQ auf und schwammen auch seltener in der Peripherie des Wasserbeckens.

Die Geschwindigkeits- und Immobilitätsparameter während der Extinktion zeigten bedeutsame Zusammenhänge mit der Amygdala und dem Hippocampus. Je länger die Tiere während der Extinktion immobil waren und je stärker die Immobilität über die Durchgänge hinweg zunahm, desto höher war bei den adulten Tieren der Serotoningehalt in der Amygdala. Gleiches galt auch für die Zunahme der Immobilität und dem Transmittergehalt im Hippocampus, der zudem noch negativ mit der durchschnittlichen Geschwindigkeit innerhalb der ersten 30 Sekunden eines Durchganges korrelierte. Das hippocampale Konzentrationsverhältnis zwischen ACh und 5-HT schien dabei speziell mit dem positiven linearen Trend für die Immobilität und dem negativen linearen Trend für die Geschwindigkeit in Zusammenhang zu stehen. Bleibt nur noch festzuhalten, dass diejenigen adulten Tiere, die den ehemaligen PFQ stärker präferierten, auch eine höhere 5-HT Konzentration im Frontalcortex aufwiesen (für die Korrelationskoeffizienten und zugehörige p-Werte siehe Tabelle 26).

Empirischer Teil / Teilprojekt III: Biochemische Korrelate: post-mortem Neurochemie

Tabelle 26: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) für die Gruppe der adulten Tiere zwischen den Extinktions- und Neurochemieparametern.

Rho P	Zeit im ehemaligen PFQ	Zeit im ehemaligen PFQ (0-30S)	a1 Zeit m ehemaligen PFQ (0-30S)	Thigmo-taxis	Thigmo-taxis (0-30S)	Dauer der Immo-bilität	a1 Dauer der Immo-bilität	Ge-schwindig-keit (0-30S)	a1 Geschwin-digkeit (0-30S)	a1 Geschwin-digkeit
5-HT										
FC	0.4647 0.0390	0.4481 0.0475								
AM						0.5245 0.0176	0.5429 0.0134			
H							0.4677 0.0376	-0.4466 0.0484		
H/NS				-0.4707 0.0362	-0.4782 0.03295					
H/STR				-0.4466 0.0484	-0.4150 0.0688					
AM/VS				-0.4932 0.0271	-0.4737 0.0349					
AM/NS				-0.433 0.0565	-0.5113 0.0212					
AM/STR				siehe beide Gruppen	-0.5850 0.0067					
ACh										
NS			-0.5624 0.0098							
STR			-0.4857 0.0299							
H			-0.4526 0.0451							
H/VS			0.4346 0.0555	0.4977 0.0255						
NS/VS			0.4962 0.0260	0.4932 0.0271						
ACh/5-HT										
H							-0.4406 0.0519		0.4977 0.0255	
VS										0.4195 0.0655
STR			-0.4481 0.0475	-0.4617 0.0405	-0.4120 0.0710					
AM						-0.5598 0.0103				

12.2.2.3.3 Korrelationen bei den alten Tieren

Ein weniger eindeutiges Bild erbrachte die Korrelationsanalyse bei den alten Tieren (Tabelle 27 und Tabelle 28). Auffallend ist allerdings, dass hier der alleinige Gehalt eines Transmitters in einer Gehirnregion weniger eine Rolle bei der Extinktion spielte, als vielmehr das Konzentrationsverhältnis zwischen den Gehirnregionen. So gingen niedrigere Transmitterkonzentrationen von Serotonin im Hippocampus mit einer flacheren Abnahme

sowie einer stärkeren Zunahme der Extinktionskurve für die Verweildauer im ehemaligen Plattformquadranten, die zudem alleine nur noch negativ mit dem serotoninergen Konzentrationsverhältnis zwischen der Amygdala und dem ventralen Striatum korrelierte, einher, und einer schnelleren Schwimmgeschwindigkeit. Für die durchschnittliche Schwimmgeschwindigkeit, aber auch die Häufigkeit der Eintritte in den ehemaligen PFQ, schien serotoninerg die Verbindung zwischen dem Hippocampus und dem ventralen Striatum sowie zur Amygdala und acetylcholinerg die Verbindung zwischen dem Hippocampus und der Amygdala sowie zwischen der Amygdala und dem ventralen Striatum ein bedeutsamer Zusammenhang zu bestehen. Alte Tiere, die während der Extinktion schneller schwammen und auch häufiger den ehemaligen Plattformquadranten betraten, verfügten über ein geringeres serotoninerges Konzentrationsverhältnis zwischen dem Hippocampus und dem ventralen Striatum und der Amygdala, ein geringeres acetylcholinerges Konzentrationsverhältnis zwischen dem Hippocampus und der Amygdala bei einem höheren Konzentrationsverhältnis zwischen der Amygdala und dem ventralen Striatum. Diese Beziehungen konnten zum Teil auch für das Verhältnis der Transmitterkonzentrationen zum gesamten Striatum und für die Steigung der Verlaufskurve der Geschwindigkeit über die 8 Extinktionsdurchgänge hinweg gefunden werden, die zudem noch mit dem dem Konzentrationsverhältnis zwischen ACh und 5-HT im ventralen Striatum korrelierte. Vereinzelt wurden noch weitere Korrelationen gefunden, die bitte Tabelle 27 und Tabelle 28 zu entnehmen sind.

Empirischer Teil / Teilprojekt III: Biochemische Korrelate: post-mortem Neurochemie

Tabelle 27: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) der Gruppe der alten Tiere zwischen den Extinktions- und Neurochemieparametern.

	Zeit im ehemaligen PFQ (0-30s)	a1 Zeit im ehemaligen PFQ (0-90s)	a1 Zeit im ehemaligen PFQ (0-30)	Eintritte in den ehemaligen PFQ	Thigmo- taxis (0-90s)	Thigmo- taxis (0-30s)	a1 Thigmo- taxis (0-30s)	a1 Thigmo- taxis (0-90s)
5-HT								
VS								0.4634 0.0149
AM								-0.3840 0.0480
H		-0.4677 0.0184						
H/VS			-0.4923 0.0124	-0.5217 0.0075			-0.3900 0.0539	
H/STR				-0.3771 0.0632				
H/AM				-0.4298 0.0320	0.4623 0.0200			
AM/VS		-0.3504 0.0731					-0.4554 0.0170	
ACh								
FC						0.4261 0.0267		
STR				-0.3784 0.0516				
H/VS	-0.3938 0.0421							
H/STR	-0.3645 0.0616							
H/AM	-0.3681 0.0588			-0.3521 0.0717				
AM/VS				0.4596 0.0159				
AM/NS								0.4335 0.0239
AM/STR				0.5176 0.0057				
AM/FC	0.3871 0.0461							
ACh/5-HT								
STR				-0.3958 0.0410				

Empirischer Teil / Teilprojekt III: Biochemische Korrelate: post-mortem Neurochemie

Tabelle 28: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) der Gruppe der alten Tiere zwischen den Mobilitätsparametern der Extinktion und der Neurochemie.

	Geschwin- digkeit (0-90s)	a1 Geschwin- digkeit (0-90s)	Geschwin- digkeit (0-30s)	a1 Geschwin- digkeit (0-30s)	Immobili-tät (0-90s)	a1 Immobili-tät (0-90s)	Immobili-tät (0-30s)	a1 Immobili-tät (0-30s)
5-HT								
VS			0.3901 0.0443	0.5116 0.0064	-0.4709 0.0132	-0.5078 0.0069	-0.4323 0.0243	-0.5250 0.0049
STR						-0.3575 0.0672		-0.3626 0.0630
H	-0.4262 0.0337		-0.3715 0.0674					
H/NS					0.5513 0.0043		0.5302 0.0064	
H/VS	-0.6115 0.0012		-0.6177 0.0010	-0.4031 0.0457			0.8121 0.0000	0.6987 0.0001
H/STR	-0.4038 0.0453		-0.3815 0.0598			0.4172 0.0380	0.6909 0.0001	0.4883 0.0133
H/FC							0.5329 0.0061	0.3922 0.0525
H/AM	-0.4338 0.0303		-0.4508 0.0237		0.5044 0.0101	0.4981 0.0113	0.5787 0.0024	0.5575 0.0038
NS/VS		-0.3706 0.0571		-0.4634 0.0149		0.4323 0.0243		0.4597 0.0159
ACh								
VS					0.4964 0.0085	0.4549 0.0171	0.5505 0.0029	0.5343 0.0041
STR					0.4634 0.0149	0.4929 0.0090	0.5368 0.0039	0.5803 0.0015
H/VS					-0.4180 0.0300	-0.4295 0.0254	-0.4814 0.0110	-0.5275 0.0047
H/STR								-0.4062 0.0355
H/AM	-0.3834 0.0484		-0.4188 0.0297					
AM/VS	0.4255 0.0269	0.5354 0.0040	0.4628 0.0151	0.4231 0.0279	-0.6145 0.0006	-0.6349 0.0004	-0.6326 0.0004	-0.6288 0.0004
AM/STR	0.4805 0.0112	0.4628 0.0151	0.5073 0.0069	0.4853 0.0103	-0.5156 0.0059	-0.6191 0.0006	-0.5474 0.0031	-0.6214 0.0005
AM/FC		0.3889 0.0450						
ACh/5-HT								
H				0.4977 0.0255		-0.4406 0.0519		
VS	-0.4585 0.0162	-0.4628 0.0151	-0.5195 0.0055	-0.5611 0.0023	0.6792 0.0001	0.7106 0.0000	0.6718 0.0001	0.7445 0.0000
STR			-0.3926 0.0428	-0.4518 0.0180	0.5816 0.0015	0.5718 0.0018	0.5554 0.0026	0.6077 0.0008

12.2.2.4 Test mit sichtbarer Plattform

Bei der Testphase mit sichtbarer Plattform wurden keine Korrelationen mit den neurochemischen Parametern gefunden, die sowohl für die Gruppe der alten als auch der adulten Tiere bedeutsam waren. Die erhobenen Variablen während dieser Phase schienen bei den adulten Tieren in einem engen Zusammenhang mit der hippocampalen und frontocorticalen Konzentration von Acetylcholin in Zusammenhang zu stehen (Tabelle 29). Geringere Suchlatenzen gingen dabei mit einem geringeren hippocampalen Acetylcholingehalt und geringeren acetylcholinergen Konzentrationsverhältnissen zwischen dem Hippocampus und dem ventralen Striatum, dem Striatum sowie dem Frontalcortex einher. Die Präferenz für den Plattformquadranten hingegen zeigte negative Korrelationen mit dem Gehalt von Acetylcholin im Hippocampus und Frontalcortex. Einzig das acetylcholinerge Verhältnis von Hippocampus und ventralen Striatum schien mit der Dauer der Thigmotaxis während dieser Testphase in einem positiven Zusammenhang zu stehen, da Tiere, die länger in der Peripherie schwammen in der Tendenz ein höheres Konzentrationsverhältnis aufwiesen. Keinerlei Korrelationen konnten mit der Schwimmgeschwindigkeit gefunden werden.

Tabelle 29: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) der adulten Tiere zwischen den Parametern des Tests mit sichtbarer Plattform und Neurochemie.

Spearman Rho p-Wert	Aufenthaltszeit im PFQ	Dauer der Thigmotaxis	Suchzeit
ACh			
FC	-0.5278 0.0168		
H	-0.4286 0.0594		0.4857 0.0299
H/VS		0.4286 0.0594	0.5248 0.0175
H/STR			0.4887 0.0288
H/FC			0.5022 0.0240

Im Gegensatz zu den adulten Tieren erwies sich bei den alten Tieren der Neurotransmitter Serotonin als bedeutsam für die Parameter bei der Phase mit der sichtbaren

Plattform, insbesondere der Transmittergehalt im Striatum und ventralen Striatum, sowie der Konzentrationsquotient zwischen Hippocampus und dem Striatum (Tabelle 30). Höhere Transmitterkonzentrationen im ventralen und gesamten Striatum gingen dabei mit einer geringeren Aufenthaltszeit im Quadranten mit der sichtbaren Plattform sowie mit einem vermehrten Schwimmen in der Peripherie des Beckens, und im Falle des ventralen Striatums mit einer längeren Suchzeit, einher. Das Konzentrationsverhältnis zwischen dem Hippocampus und dem Neo- und dem gesamten Striatum hingegen stand nur in einem positiven Zusammenhang zur Aufenthaltszeit im Plattformquadranten, während das serotoninerge Konzentrationsverhältnis zwischen der Amygdala und dem ventralen Striatum eher in einem negativen Zusammenhang zur Suchzeit und der Schwimmdauer in der Peripherie stand. Besonders auffällig bei der Korrelationsanalyse für die alten Tiere war die Vielzahl an bedeutsamen Korrelationen zwischen der durchschnittlichen Schwimmgeschwindigkeit und den striatalen Serotoninparametern, sowie einer ganzen Reihe von acetylcholinergen Variablen mit speziellem Focus auf die Amygdala (siehe Tabelle 30).

Empirischer Teil / Teilprojekt III: Biochemische Korrelate: post-mortem Neurochemie

Tabelle 30: Bedeutsame Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und Tendenzen (kursiv) sowie zugehörige p-Werte (untere Zeile) der alten Tiere zwischen den Parametern des Tests mit sichtbarer Plattform und der Neurochemie

Spearman Rho p-Wert	Aufenthaltszeit im PFQ	Dauer der Thigmotaxis	Suchzeit	mittlere Geschwindigkeit
5-HT				
VS	-0.3993 0.0390	0.3889 0.0450	0.4002 0.0386	0.3944 0.0418
STR	-0.4322 0.0243	0.3687 0.0584		
H				-0.3700 0.0687
H/NS	0.4200 0.0366			
H/VS				-0.5708 0.0029
H/STR	0.4162 0.0385			-0.4008 0.0471
H/AM				-0.5723 0.0028
AM/VS		-0.3523 0.0715	-0.4702 0.0133	
ACh				
AM				0.3504 0.0731
H/AM				-0.6148 0.0006
AM/VS				0.4945 0.0087
AM/STR				0.5263 0.0048
AM/FC				0.4078 0.0347
ACh/5-HT				
VS				-0.5049 0.0072
STR	0.4347 0.0235			-0.3919 0.0432

12.2.3 Diskussion

12.2.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das hohe Lebensalter ist durch Dysregulationen verschiedener Neurotransmittersysteme in unterschiedlichen Hirnregionen gekennzeichnet. Auch in der hier vorliegenden Studie wurden Veränderungen in acetylcholinergen und serotoninen Transmitterkonzentrationen in distinkten Gehirnregionen deutlich. In Übereinstimmung mit früheren Studien wiesen alte Ratten eine geringere Serotoninkonzentration im Frontalcortex auf, was sich tendenziell auch in allen anderen untersuchten Regionen zeigte (Míguez et al., 1999), sowie geringere Konzentrationen von Acetylcholin in den striatalen Regionen (Stemmelin et al., 2000) und einem tendenziell erhöhten ACh-Gehalt im Hippocampus. Allerdings existieren auch Befunde, die keine Veränderungen in den Konzentrationen dieser Transmitter nachweisen konnten (Gallagher et al., 1990; Godefroy et al., 1989; Sherman et al., 1981), was auf Unterschiede der untersuchten Tiere (Spezies, Geschlecht, Alter) oder methodische Aspekte der Bestimmung der Transmitterkonzentrationen zurück zuführen sein könnte.

Obwohl alte Tiere im Frontalcortex einen geringeren Serotoningehalt aufwiesen als die adulten, so schlug sich dies bei den relativen Transmitterverhältnissen nur zwischen der Amygdala und dem Frontalcortex in einer Tendenz nieder, während das relative Konzentrationsverhältnis von Serotonin zwischen allen anderen Gehirnregionen bei alten und adulten Tieren vergleichbar war. Im Gegensatz dazu konnten beim Acetylcholin entsprechend der gefundenen Konzentrationsunterschiede in den striatalen und der hippocampalen Region auch altersbedingte Veränderungen in den relativen Konzentrationsverhältnissen zwischen den striatalen Regionen und dem Hippocampus sowie der Amygdala gefunden werden. Obwohl keine bedeutsamen Altersunterschiede im Hippocampus für die Konzentrationen von Acetylcholin und Serotonin allein gefunden werden konnten, so wiesen alte Tiere ein höheres Konzentrationsverhältnis dieser beiden Transmitter im Vergleich zu den adulten Tieren im Hippocampus, aber auch im Frontalcortex, auf.

Interessanterweise zeigen die Vergleiche der Sub-Gruppen zwischen den Altersklassen, dass die gefundenen Altersunterschiede hauptsächlich zwischen den moderaten Tieren und zum Teil auch zwischen den superioren Tieren auftraten, nicht aber bei den inferioren Tieren, was eventuell auf einen Bodeneffekt bei den inferioren adulten Tieren hinweist. Möglich wäre aber auch, dass dies auf einen kompensatorischen Mechanismus bei den alten Tieren hinweist, um Störungen in anderen neuronalen Systemen, wie z.B. altersbedingte Störungen der HPA-Achsenaktivität, insbesondere von Glukokortikoiden, die

eine enge Interaktion mit monoaminergen Systemen besitzen, auszugleichen, um somit bestimmte Verhaltensfunktionen, wie die räumlichen Lernleistung einigermaßen aufrecht zu erhalten. Einzige Ausnahme bildet der Acetylcholingehalt im Hippocampus, der bei den alt inferioren Tieren deutlich höher lag als bei den adult inferioren ohne bedeutsame Unterschiede zwischen den Altersklassen der moderaten und superioren Tiere, was auf eine Dysregulation der cholinergen Funktion im Hippocampus speziell bei inferioren alten Tieren hinweist. Dieser Unterschied der beiden inferioren Alterklassen schlug sich dabei in der Tendenz auch im ACh-Verhältnis zwischen dem Hippocampus und der Amygdala nieder. Einzig das acetylcholinerge Konzentrationsverhältnis zwischen dem Hippocampus und dem Neostriatum zeigte sich konsistent erhöht bei allen Sub-Gruppen der alten Tiere gegenüber den entsprechenden Sub-Gruppen der adulten Tiere.

Interindividuelle Unterschiede, wie sie für die Lernleistung bei den adulten Tieren im Morrischen Wasserlabyrinth gefunden wurden, zeigten sich auch im Neurotransmittergehalt. Besonders hervorzuheben ist hierbei die in tendenziell höhere Serotoninkonzentration im Neostriatum bei den adult inferioren Tieren im Vergleich zu den adult superioren, während die adult moderaten Tiere einen Gehalt aufwiesen, der zwischen den inferioren und superioren zu finden war. Obwohl die statistischen Effekte zwischen den Sub-Gruppen für die Lernleistung während der Akquisition stärker waren, mit bedeutsamen Effekten auch zwischen den moderaten und superioren sowie inferioren adulten Tieren, so scheint es, als variere die Lernleistung bei den adulten Tieren mit dem Serotoningehalt im Neostriatum. Dementsprechend zeigten die superioren adulten Tiere ein höheres Konzentrationsverhältnis im Serotonin zwischen der Amygdala und dem Neostriatum sowie ein geringeres zwischen dem Neo- und ventralen Striatum, dass sich bedeutsam zwar nur von den moderaten Tieren unterschied, die aber ein vergleichbares Verhältnis zu den inferioren Tieren aufwiesen und eine größere Streuung in den Daten hatten. Acetylcholinerg waren Variationen in den Lernleistungen begleitend tendenziell in der Amygdala und Frontalcortex vorhanden, wobei die moderaten Tiere hier die höheren Konzentrationen zeigten und sich tendenziell von den superioren unterschieden, wobei sich dieser Unterschied in keinem Konzentrationsverhältnis widerspiegelte. Ähnlich wie beim Serotonin, wiesen adult superiore Tiere ein deutlich geringeres ACh-Konzentrationsverhältnis zwischen dem Hippocampus und den Neostriatum auf, dass sich bedeutsam aber nur von den moderaten Tieren unterschied, die ein vergleichbares Niveau zu den inferioren Tieren aufwiesen. Darüber hinaus wiesen die superioren adulten Tiere ein deutlich höheres Konzentrationsverhältnis zwischen ACh und 5-HT innerhalb des Neostriatums sowohl im Vergleich zu den moderaten als auch inferioren Tieren auf.

Im Gegensatz zu den adulten Tieren konnte bei den Sub-Gruppen der alten Tiere keine korrespondierende Variation in den Transmittergehalten gefunden werden. Obwohl es auch hier zu bedeutsamen Unterschieden kam, so beruhten diese zum großen Teil auf Unterschieden zu moderaten Tieren, die entweder eine niedrigere Konzentration im Hippocampus oder aber höhere Konzentrationsverhältnisse im Acetylcholingehalt zwischen der Amygdala und dem ventralen Striatum und den Neo- und ventralen Striatum, im Vergleich entweder zu den inferioren oder zu den superioren alten Tieren aufwiesen. Entsprechendes fand sich auch im Konzentrationsverhältnis von Acetylcholin und Serotonin im Hippocampus und tendenziell auch im ventralen Striatum.

Trotz der Verschiedenheit in den gefundenen Unterschieden innerhalb der Sub-Gruppen einer Altersklasse, so konnte dennoch tendenziell eine Gemeinsamkeit gefunden werden. Sowohl alte als auch adulte superiore Tiere wiesen das höchste Konzentrationsverhältnis von Serotonin zwischen dem Hippocampus und dem Neostriatum auf und unterschieden sich von den moderaten Tieren.

12.2.3.2 Die Akquisition im Wasserlabyrinth und Neurochemie

12.2.3.2.1 Die adulten Tiere

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, verdichten sich mehr und mehr Hinweise, dass verschiedene dissoziierbare neuroanatomische Systeme, entweder parallel, interagierend oder kooperierend an Lern- und Gedächtnisprozessen involviert sind (siehe 3.6). Demgegenüber stehen Befunde, die auf Interaktionen zwischen diversen Transmittersystemen, insbesondere zwischen dem serotoninen und acetylcholinergen System an der Ausbildung von Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt sind (Cassel und Jeltsch, 1995; Überblick bei Steckler und Sahgal, 1995).

Die Ergebnisse der vorliegenden Mittelwert- und Korrelationsanalyse für die adulten Tiere zwischen den Verhaltensparametern während der Akquisition im Morrischen Wasserlabyrinth und den erhobenen neurochemischen Parametern deuten darauf hin, dass die beiden Neurotransmitter Serotonin und Acetylcholin interagierend und kooperierend mit der Lernleistung in Zusammenhang stehen. Darüber hinaus weisen die Korrelationen darauf hin, dass die Amygdala einen modulatorischen Einfluß ausübt. Für beide Neurotransmitter gilt, dass der relative Transmittergehalt von Amygdala und Hippocampus zu striatalen Regionen, mit der durchschnittlich benötigten Distanz bis zum Auffinden der Plattform korreliert. Dies steht in Übereinstimmung mit der Annahme einer parallelen Informationsverarbeitung in allen

3 Strukturen, und dass die Amygdala einen modulatorischen Einfluß auf hippocampal und striatal medierte Lern- und Gedächtnisprozesse ausübt.

Wie bereits erwähnt können Ratten zur Lösung der Aufgabe eine Reihe verschiedener Verhaltensstrategien anwenden, wobei die Verwendung der räumlichen Strategie die effizienteste zu sein scheint. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass sowohl hippocampal- als auch striatal-mediertes Lernen die Leistung im Wasserlabyrinth beeinflussen und die relative Freisetzung von Acetylcholin im Hippocampus im Vergleich zum dorsalen Striatum, die Verwendung bestimmter Strategien vorhersagen kann, wobei Tiere, die eine räumliche Strategie verwenden ein hohes Konzentrationsverhältnis aufweisen, im Gegensatz zu Tieren, die eine ‚Response‘ Strategie ausüben. In Übereinstimmung mit diesen Befunden und entsprechend der gefundenen tendenziellen Mittelwertunterschiede zwischen der adult moderaten und superioren Sub-Gruppe zeigten in der vorliegenden Studie Tiere, die im Durchschnitt eine kürzere Strecke bis zum Auffinden der Plattform aufwiesen ein höheres acetylcholinerges Konzentrationsverhältnis vom Hippocampus zum ventralen Striatum was auf eine Dominanz hippocampal bzw. deklarativ medierten Lernens über striatal mediertes Lernen bei Tieren mit superiorer Lernleistung hinweist. Eine entsprechende Beziehung wurde auch für den Transmitter Serotonin zwischen dem Hippocampus und dem Striatum gefunden, die sich in der Tendenz auch im relativen Anteil zum Neostriatum zeigte. Gleichzeitig geht dieser Befund aber auch mit einem höheren ACh-Gehalt im Vergleich zu Serotonin im Striatum einher und steht im Einklang mit der Annahme eines generell inhibitorischen Effektes von 5-HT auf cholinerge Funktionen (Chau et al., 1999; Rada et al., 1993) und unterstreicht die Bedeutung cholinерger-serotoninerger Interaktionen an Lern- und Gedächtnisprozessen. Des weiteren unterstreichen die gefundenen Beziehungen eine Interaktion beider Transmitter zwischen zwei Gehirnstrukturen an der gezeigten Lernleistung. Eine erhöhte Serotoninkonzentration im Striatum, wie bei den inferioren adulten Tieren im Vergleich zu den superioren im Neostriatum gefunden, bei einem geringeren Acetylcholingehalt in Relation zum Serotonin in dieser Struktur, ging dabei mit einer schlechteren Lernleistung einher. Ein negativer Einfluß eines erhöhten 5-HT Gehaltes im Striatum auf Lern- und Gedächtnisprozesse konnte auch in anderen Studien nachgewiesen werden. So führte bei adulten Wistar-Ratten eine intrastriatale Infusion von PCA (das kurzfristig eine Freisetzung von Serotonin induziert) oder von 5-HT zu einer beeinträchtigten Retentionsleistung in einer inhibitorischen Vermeidungsaufgabe (Prado-Alcala et al., 2003a; Solana-Figueroa et al., 2002), wobei dieser Effekt möglicherweise über 5-HT₂ Rezeptoren innerhalb des Striatums mediert wurde (Prado-Alcala et al., 2003b). In diesem Zusammenhang verdichten sich mehr und mehr Hinweise, dass eine akut gesteigerte 5-HT

Freisetzung, nicht nur in inhibitorischen Vermeidungsaufgaben sondern auch in einer räumlichen Lernaufgabe, wie dem ‚8-Arm-Radiallabyrinth‘, zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führt (Santucci et al., 1996). Derzeit existieren noch keine Befunde zu Effekten von intrastriatalen 5-HT Applikationen auf das Verhalten im Morrischen Wasserlabyrinth, doch erscheint es im Rahmen der dargestellten Befunde, auch der vorliegenden Studie, möglich, dass intrastriatale 5-HT Infusionen, möglicherweise aufgrund einer verstärkten Hemmung der cholinergen Funktion, das Erlernen der Wasserlabyrinthaufgabe beeinträchtigen.

Welche Aspekte des räumlichen Lernens während der Akquisition über die einzelnen Kreisläufe und Interaktionen vermittelt wird, kann auf Basis dieser Korrelationsanalyse nur spekuliert werden. Allerdings erscheint es erwähnenswert, dass für den Transmitter Acetylcholin allein relative Konzentrationsverhältnisse mit der Lernleistung korrelieren, und zwar fast ausschließlich mit dem ventralen Striatum. Das ventrale Striatum umfasst den Nucleus accumbens, eine Struktur, die zwar größtenteils mit lokomotorischer Aktivität, Motivation und Verstärkung in Zusammenhang gebracht (Robbins und Everitt, 1996; White, 1989), seit Kurzem auch in Bezug auf Lern- und Gedächtnisprozesse untersucht wird, wobei dem Nucleus accumbens eine Rolle an der Integration motivationaler Informationen für die Verhaltensselektion zugesprochen wird (Mogenson et al., 1980; Parkinson et al., 2000), insbesondere an der Modulation von Reaktionen, die den motivationalen Wert aversiver Ergebnisse reflektieren (Schoenbaum und Setlow, 2003). Darüber hinaus wird angenommen, dass der NAcc speziell in deklarative bzw. hippocampal abhängige Gedächtnisprozesse involviert und möglicherweise an der Mediierung von Akquisition und Konsolidierung nicht aber an der Langzeitspeicherung beteiligt ist (Überblick bei Setlow, 1997). Dementsprechend konnte gezeigt werden, dass Läsionen des Nucleus accumbens zwar die Akquisition im Morrischen Wasserlabyrinth beeinträchtigen (Annett et al., 1989; Sutherland und Rodriguez, 1989) aber nicht die Retention (Sutherland und Rodriguez, 1989). Das Striatum erhält Projektionen vom Hippocampus und der Amygdala und es wird hypothetisiert, dass über Verbindungen zwischen dem Hippocampus und dem Nucleus accumbens Informationen, die für räumliches Lernen wichtig sind, transferriert (Brown und Sharp, 1995; Redish und Touretzky, 1997; Schacter et al., 1989) und über Verbindungen von der Amygdala mit emotionalen Informationen gekoppelt werden, so dass der Nucleus accumbens als Integrationsstation von Informationen, die vom Hippocampus und der Amygdala geliefert werden, betrachtet (Mogenson et al., 1980) und auch in den Korrelationen der vorliegenden Studie reflektiert wird. Der cholinergen Aktivität innerhalb des Nucleus accumbens wird dabei eine Rolle an der Verarbeitung aversiver Stimulationen (Boix et al., 1994; Pfister et al., 1994) oder emotionaler Aufregung (Imperato et al., 1992) zugesprochen, sowie an der

Mediierung von Indizes der gelernten Hilflosigkeit im „Forced Swim Test“ (Chau et al., 1999; Chau et al., 2001).

Der Transmitter Serotonin scheint eher diffus mit beiden striatalen Regionen in Zusammenhang zu stehen. Auffällig dabei ist aber, dass der relative 5-HT Gehalt von der Amygdala zum Neostriatum sowohl mit der Suchlatenz als auch der Verweildauer im PFQ und der Thigmotaxis korreliert, wobei ein hoher Serotoningehalt in der Amygdala im Vergleich zum Neostriatum mit einer besseren Lernleistung einhergeht und ein hoher Serotoningehalt in der Amygdala, auch im Verhältnis zum ventralen Striatum mit einer schnelleren Zunahme der Aufenthaltszeit im Plattformquadranten, wobei neuere Studien zur Aufmerksamkeit unter Verwendung des ‚Latent Inhibition‘-Paradigmas darauf hindeuten, dass der serotonergen Aktivität in der Amygdala und dem Neostriatum eine Schlüsselrolle an der Mediierung der Hemmung der Aufmerksamkeit auf wiederholt dargebotene Reize (Molodtsova, 2004) zukommt, und somit möglicherweise im Zusammenhang mit einer erhöhten exploratorischen Aktivität bei den adult inferioren Tieren während der Akquisitionsphase steht. So konnte gezeigt werden, dass Infusionen eines 5-HT₂ Agonisten (mCPP) in die Amygdala exploratorisches Verhalten auf ein Objekt hin reduziert (Campbell und Merchant, 2003) und die Latenz ein neues Objekt zu explorieren erhöht. Das Neostriatum wird gemeinhin mit dem Erlernen von ‚Stimulus-Response‘ Reaktionen zur Lösung dieser Aufgabe in Zusammenhang gebracht, was möglicherweise über Einflüsse der Amygdala kontrolliert wird. So geht ein hoher Serotoningehalt in der Amygdala, auch im Verhältnis zum ventralen Striatum und Frontalcortex, mit einer schnellen Zunahme der Aufenthaltszeit im Plattformquadranten einher. Dies steht im Einklang mit dem Befund, dass die superioren adulten Tiere im Elevated Plus Maze eine höhere Ängstlichkeit aufwiesen, und eine höhere post-mortem Serotoninkonzentration in der Amygdala mit einer erhöhten Ängstlichkeit einhergeht (Andersen und Teicher, 1999). Es scheint, dass die superioren Tiere aufgrund ihrer erhöhten Ängstlichkeit schneller gelernt hätten in die Mitte des Wasserlabyrinthes zu schwimmen, wo die Wahrscheinlichkeit, die Plattform zu finden, am größten war. Im Gegensatz dazu ging ein höherer Acetylcholingehalt im ventralen Striatum mit einer schnelleren Abnahme des thigmotaktischen Verhaltens einher, was darauf hindeutet, dass hier die Thigmotaxis, als inkompatible Verhaltensweise zum Schwimmen in die Mitte, durch das ACh in ventralen Striatum vermittelt wurde.

Insgesamt betrachtet zeigen die Ergebnisse der Sub-Gruppenunterschiede und der Korrelationsanalyse der Daten der adulten Tiere für die Akquisition ein kompliziertes Netzwerk von Interaktionen zwischen dem serotonergen und acetylcholinergen

Transmittersystem sowohl innerhalb als auch zwischen verschiedenen Gehirnstrukturen und deren Involvierung an der räumlichen Navigationsleistung im Wasserlabyrinth, dass im Allgemeinen als eine hippocampal-mediierte Gedächtnisaufgabe betrachtet wird. Die vorliegenden Befunde verdeutlichen, dass die Navigationsleistung in dieser Aufgabe nicht auf spezifische Lern- und Gedächtnisprozesse zurückgeführt werden kann, sondern dass eine Reihe weiterer Konstrukte, wie Emotionalität und auch Verstärkung beteiligt sind, und die Leistung entsprechend beeinflusst, so dass Veränderungen in einem dieser Konstrukte auch zu Beeinträchtigungen oder auch Verbesserungen der Leistung führen können.

12.2.3.2.2 Die alten Tiere

Obwohl sich auch die Sub-Gruppen der alten Tiere, ähnlich wie die Sub-Gruppen der adulten Tiere, im serotonergen Konzentrationsverhältnis zwischen Hippocampus und Neostriatum unterschieden, konnten keine bedeutsamen Korrelationen zu den Verhaltensparametern der Akquisition gefunden werden. Generell zeigen die Korrelationen für die Altersklasse der alten Tiere kaum bedeutsame Zusammenhänge zwischen den erhobenen neurochemischen Parametern und dem Verhalten während der Akquisitionsphase im Wasserlabyrinth. Eine Erklärung könnte darin liegen, dass die Ansammlung von Testungen, denen die Tiere unterzogen wurden, bei den alten Tieren stärkere Konsequenzen auf die später erhobenen Transmitterkonzentrationen hatten, als es bei den adulten Tieren der Fall war, so dass mögliche Zusammenhänge durch nachfolgende Testungen verwischt wurden. Dennoch kann festgehalten werden, dass bei den alten Tieren ein erhöhter Serotonin- und Acetylcholinpiegel im Neostriatum, zusammen mit einem geringeren acetylcholinergen Konzentrationsverhältnis zwischen Hippocampus und Striatum, mit einer schnelleren Zunahme der Aufenthaltszeit in den verstärkten Plattformquadranten zusammenfiel, was auf eine Dominanz des Neostriatums an der Verhaltensexpression hindeutet, und damit möglicherweise auf eine Verlagerung der Informationsverarbeitung, weg vom Hippocampus und hin zum Neostriatum (Bizon et al., 2003), deren Ursache in altersbedingten Veränderungen der hippocampalen Funktion zu finden sein könnte.

Besonders auffallend bei der Korrelationsanalyse der Daten der alten Tiere sind die profunden Korrelationen der durchschnittlichen Schwimmgeschwindigkeit während der Akquisition mit einem Großteil der erhobenen Neurochemieparameter. So wiesen alte, aber auch adulte Tiere, die während der Akquisition schneller schwammen einen geringeren 5-HT Gehalt im Hippocampus auf. Darüber hinaus ging bei den alten Tieren eine geringe ACh-Konzentration im ventralen Striatum, bei einem geringen ACh/5-HT-Verhältnis in dieser

Region, mit einer hohen Schwimmgeschwindigkeit einher, wobei noch weitere Korrelationen zu relativen Transmitterverhältnissen zwischen den Regionen aufgedeckt wurden. Über die funktionale Relevanz dieser Beziehungen kann nur spekuliert werden, da auch die Bedeutung der Schwimmgeschwindigkeit für die Lernleistung im Wasserlabyrinth nicht eindeutig interpretiert wird. So wird dieser Parameter zum Teil mit Veränderungen der Motorik in Verbindung gebracht (Lindner, 1997), aber auch mit motivationalen Aspekten (Kikusui et al., 1999b).

12.2.3.3 Die Extinktion im Wasserlabyrinth und Neurochemie

Die Korrelationsanalyse der erhobenen Parameter während der Extinktionsphase im Wasserlabyrinth und den neurochemischen Parametern offenbarte einige Zusammenhänge, die sowohl für die Gruppe der adulten als auch der alten Tiere evident waren.

Wie bereits in den Diskussionsabschnitten der Verhaltensteile beschrieben, scheint das thigmotaktische Verhalten während verschiedener Phasen im Wasserlabyrinth eng mit unterschiedlichen Graden exploratorischer Aktivität assoziiert zu sein, was möglicherweise auf individuelle Ausprägungen einer Prädisposition zurückzuführen ist. Bei den adulten Tieren stand das thigmotaktische Verhalten während der Akquisitionsphase in einem engen Zusammenhang zum serotoninergen Konzentrationsverhältnis zwischen der Amygdala und dem Neostriatum, sowie tendenziell auch zum gesamten Striatum, wobei kein entsprechender Zusammenhang bei den alten Tieren festgestellt werden konnte. Die Korrelationsanalyse für die Extinktionsphase zeigte, dass der für die Akquisition gefundene Zusammenhang auch für die Extinktionsphase bestehen blieb. Mehr noch, eine längere Verweildauer in der Peripherie des Wasserbeckens ging nicht nur bei den adulten, sondern auch bei den alten Tieren mit einem geringeren Konzentrationsverhältnis von Serotonin zwischen Amygdala und Striatum einher. Die Stabilität der gefundenen Beziehungen mag darauf hindeuten, dass dieses Verhalten in verschiedenen Settings, auf Grundlage der einheitlichen Assoziation zu bestimmten neurochemischen Parametern, auch ein und derselben Verhaltensfunktion unterliegen, und möglicherweise inherent mit unterschiedlichen Prädispositionen in Zusammenhang stehen, da diese Beziehungen für zwei verschiedene Altersklassen gefunden wurden. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese konnten weitere Korrelationsanalysen (die nicht Teil dieser Arbeit sind, aber dennoch durchgeführt wurden, siehe Anhang) zeigen, dass das serotoninerge Konzentrationsverhältnis zwischen Amygdala und Striatum bzw.

Neostriatum, insbesondere mit exploratorischen Parametern auch in anderen Verhaltenstests korreliert.

Des weiteren zeigten Tiere einer jeden Altersstufe, die eine stärkere Extinktionsrate, im Sinne einer steileren Abnahme der Aufenthaltszeit im ehemals verstärkten Plattformquadranten über die 8 Durchgänge hinweg, aufwiesen, ein höheres serotoninerges Konzentrationsverhältnis zwischen dem Hippocampus und dem ventralen Striatum, was darauf hinweist, dass Extinktionsprozesse bei beiden Altersgruppen vergleichbar reguliert werden. Obwohl die Extinktionskurve der Gesamtgruppe der alten Tiere kaum auf eine Extinktion deutet, da es keinen Hinweis auf eine Präferenz für den Plattformquadranten zu Beginn der Extinktion gab, sondern im Gegensatz eher auf eine Zunahme der Verweildauer im ehemals verstärkten Plattformquadranten weist, so zeigten dennoch die alt superioren Tiere eine Reduktion in der Verweildauer über die Extinktionsdurchgänge hinweg. Dies lässt darauf schließen, dass das Verhältnis zwischen hippocampalen und ventral-striatalen Serotonins eher am Verlauf der Extinktion involviert ist, und nicht an der absoluten Expression des ehemals verstärkten Verhaltens, wobei der Konzentrationsgradient zwischen Hippocampus und ventralen Striatum mit der Extinktionsgeschwindigkeit assoziiert ist. In diesem Zusammenhang existieren Befunde, dass die Konzentrationen von Serotonin im Nucleus accumbens und Hippocampus einen limitierenden Einfluß bei der Mediation der neurochemischen Effekte von verstärkenden Substanzen, wie Kokain, ausüben (Muller et al., 2002; Muller et al., 2003).

Die Monoaminhypothese der Depression involviert eine Dysregulation verschiedener monoaminerger Transmittersysteme an der Ausbildung depressiven Verhaltens. Neben den Transmittern Noradrenalin und Dopamin, scheint dem Transmitter Serotonin eine entscheidende Bedeutung bei der Depression zu kommen (Ressler und Nemeroff, 2000). So konnte vor Kurzem nachgewiesen werden, dass depressive Erkrankungen auch inherent mit einem Polymorphismus des Serotonin Transporter Gens in Zusammenhang stehen (Caspi et al., 2003; Lesch, 2004; Moret, 2004). Darüber hinaus scheinen 5-HT_{1A} Rezeptoren, die in hoher Dichte im Hippocampus zu finden sind, in Angst (Überblick bei Gordon und Hen, 2004) und depressivem Verhalten involviert zu sein (De Vry et al., 2004; Ogren und Misane, 1998). In Übereinstimmung mit diesen Befunden, verhielten sich alte und adulte Tiere während der Extinktionsphase länger immobil und zeigten eine stärkere Zunahme dieses Verhaltens, die einen höheren Serotoningehalt im Hippocampus aufwiesen und entsprechend ein höheres Konzentrationsverhältnis dieses Transmitters zu allen anderen Strukturen. Wie bereits erwähnt wurde hypothesisiert, dass die Applikation von multiplen Extinktionsdurchgängen einen Zustand induziert, der dem der gelernten Hilflosigkeit ähnelt

(Schulz et al., 2004b), und dass der Entzug von Verstärkern und Verstärkung eine Ursache für die Entwicklung der Depression darstellt. Obwohl die genannte Studie nur Zusammenhänge zwischen der Immobilität während der Extinktion und dem ACh Gehalt im ventralen Striatum sowie Noradrenalin nachweisen konnte, stützen die hier vorliegenden Befunde die genannte Hypothese, angezeigt durch die gemeinsame Korrelation von Immobilität und der Abnahme der Verweildauer im ehemals verstärkten Plattformquadranten. Ein hohes Konzentrationsverhältnis von 5-HT zwischen Hippocampus und ventralen Striatum ging sowohl bei alten, als auch adulten Tieren mit einer stärkeren Abnahme der Extinktionskurve und einem höheren Grad an Immobilität einher. Dies verdeutlicht den Zusammenhang der Wegnahme von Verstärkung an der Induktion aversiver emotionaler Zustände, mit Konsequenzen auf die Verhaltensexpression (Papini, 2003; Papini und Dudley, 1997) und der Ausbildung depressiver Verhaltensweisen (Ferster, 1966). Unterschiede im experimentellen Vorgehen, wie Dauer und Anzahl der Extinktionsdurchgänge pro Tag und die geringe Anzahl der verwendeten adulten Tiere, könnten dazu beigetragen haben, unterschiedliche Zusammenhänge aufzudecken. Darüber hinaus wurde die genannte Studie während der Sommermonate durchgeführt, im Gegensatz zu der hier vorliegenden, die während der Wintermonate stattfand. Säsionale Unterschiede in den Transmitterkonzentrationen, wie sie speziell für Serotonin gefunden wurden (Jakovljevic et al., 1997; Malyshev et al., 1997, unveröffentlichte Daten), und säsionale Unterschiede im Verhalten (Koks et al., 2000) bilden einen weiteren Erklärungsansatz für die divergierenden Befunde.

Interessanterweise weist die Korrelationsanalyse für die Extinktion auch auf Korrelationen hin, die entgegengesetzt zu denen sind, die für die Akquisitionphase gefunden wurden. So korrelierte der Gehalt von ACh im ventralen Striatum negativ mit dem linearen Trend der Schwimmgeschwindigkeit während der Akquisition, aber positiv für die Extinktion, d.h. bei adulten Tieren ging ein hoher ACh Gehalt mit einer stärkeren Abnahme der Schwimmgeschwindigkeit während der Akquisition, aber mit einer weniger schnellen Abnahme in der Extinktion einher, wobei der lineare Trend der Schwimmgeschwindigkeit während der Akquisition nicht mit dem der Extinktion korreliert. Die funktionale Relevanz der Geschwindigkeit ist bisher noch weitestgehend ungeklärt. Klassische Experimente zur Konditionierung und Extinktion verwendeten häufig die Geschwindigkeit als Parameter. Grundlage dafür war die Annahme, dass Tiere, wenn sie sich einem Ziel nähern, das mit Belohnung assoziiert ist, einen motivationalen Zustand induziert, der energetisierende Wirkungen besitzt, wobei eine höhere Geschwindigkeit die Antizipation bzw. Erwartung einer Verstärkung reflektiert (Capaldi et al., 1992). Die vorliegenden Befunde der Korrelationsanalyse weisen auf eine funktionale Dissoziation der Schwimmgeschwindigkeit

während der Akquisition und der Extinktion hin. Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass die Verhaltensexpression während der Konditionierung in Abhängigkeit verschiedenster ‚Kontingenzen‘, wie Verstärkerpläne, das Ausmaß der Verstärkung reflektiert (Lilliquist et al., 1999). Man könnte spekulieren, dass accumbales ACh möglicherweise an der Mediierung der Antizipation von Verstärkung beteiligt ist. So weisen superiore und moderate adulte Tiere während der Akquisition die stärkste Abnahme in der Schwimmggeschwindigkeit auf, während die inferioren Tiere eher eine Zunahme der Geschwindigkeit zeigten. Man kann davon ausgehen, dass die moderaten und superioren Tiere eher einem kontinuierlichen Verstärkerplan unterlagen, und dementsprechend einen hohen Grad an Antizipation von Verstärkung aufwiesen, der mit einer Abnahme der Schwimmggeschwindigkeit einherging, trotz eines hohen Gehaltes an ACh der die Erwartung der Verstärkung mediiert. Während der Extinktion nimmt dementsprechend die Erwartung des Erhalts eines Verstärkers mit zunehmendem Extinktionstraining ab. Dementsprechend zeigten die adulten Tiere mit der schnellsten Abnahme der Schwimmggeschwindigkeit den geringsten ACh Gehalt im ventralen Striatum.

Die Korrelationsanalyse für die adulten Tiere während der Extinktion deutet auf weitere Dissoziierungen hin. So zeigt sich, dass bei den adulten Tieren die Abnahme der Verweildauer im ehemals verstärkten Plattformquadranten während des Initialintervalles eines Durchganges ausschließlich mit acetylcholinergen Parametern korreliert, insbesondere der ACh Konzentration im Neostriatum aber auch dem Hippocampus, wohingegen die Thigmotaxis ausschließlich mit serotoninerger Konzentrationen zwischen Hippocampus und Amygdala zu striatalen Regionen korreliert. In diesem Zusammenhang scheint es erwähnenswert, dass während der Akquisition ausschließlich acetylcholinerge Konzentrationsverhältnisse mit klassischen Leistungsparametern korrelierten. Hohe Konzentrationen von ACh im Neostriatum und im Hippocampus gingen bei den adulten Tieren mit einer starken Abnahme der Verweildauer im PFQ während des Initialintervalles einher, ohne entsprechende Korrelationen mit einem Konzentrationsverhältnis zwischen diesen beiden Strukturen, was darauf hinweist, dass während der Extinktion sowohl hippocampal- als auch neostriatal-medierte Leistungen gleichermaßen zum Tragen kamen. Das Fehlen der Plattform während der Extinktion induziert ein ‚Neulernen‘, wobei keine der möglichen Verhaltensstrategien, seien es hippocampal- oder neostriatal-vermittelte, zu Erfolg führen. Man kann davon ausgehen, dass die adulten Tiere während dieser Phase ihr gesamtes ‚Verhaltensrepertoire‘ an möglichen Lösungsstrategien entweder simultan oder sukzessiv anwenden, wobei der cholinergen Funktion im dorsalen Striatum eine Rolle am Erlernen neuer Reaktionen bei gleichzeitiger Hemmung alter Reaktionen zugesprochen wird

(Ragozzino, 2003; Ragozzino und Choi, 2004). Aber auch der Zusammenhang des serotoninen Gehaltes im Frontalcortex mit der mittleren Verweildauer im ehemaligen Plattformquadranten, könnte möglicherweise die Flexibilität der Nutzung dieser Strategien reflektieren. Neben der Beteiligung des medialen präfrontalen Cortex an Aufmerksamkeitsprozessen (Winstanley et al., 2003), wird dem präfrontalen Cortex auch eine Rolle an der Verhaltensflexibilität zugesprochen (Dias et al., 1996; Ragozzino et al., 1999b; Ragozzino et al., 2003).

Ein hoher Gehalt von Serotonin in Hippocampus und Amygdala in Relation zum Neo- und ventralen Striatum, ging bei den adulten Tieren mit einer geringen Verweildauer in der Peripherie des Beckens einher. Ähnlich wie bei der Akquisition scheint hier eine kooperierende Dominanz von Hippocampus und Amygdala über striatale Regionen, eher mit einem Schwimmen in der Mitte des Beckens assoziiert zu sein, und damit eine Dominanz der ‚räumlichen‘ Suchstrategie, die hier, im Gegensatz zur Akquisition, eher serotoninerg mediiert zu sein scheint, was erneut auf unterschiedliche Prädispositionen in der Verwendung einer bestimmten Suchstrategie, entsprechend bereits bestehender Befunde hindeutet, wobei der Interaktion zwischen ACh und 5-HT innerhalb der Striatums eine Rolle an der Dissoziierung von Thigmotaxis und der Extinktionsrate zu kommen scheint.

Bei den alten Tieren konnte im Gegensatz zu den adulten Tieren keine entsprechende Dissoziierung gefunden werden. Ähnlich wie bei der Akquisition scheinen die Zusammenhänge eher diffus. So korreliert die Abnahme der Verweildauer im ehemaligen Plattformquadranten mit der serotoninen Konzentration im Hippocampus. Wie aber bereits schon weiter oben beschrieben, korreliert der 5-HT Gehalt im Hippocampus bei den alten Tieren auch mit dem Ausmass der gezeigten Immobilität. So zeigen alte Tiere mit einer stärkeren Abnahme der Verweildauer im Plattformquadranten einen hohen 5-HT Gehalt im Hippocampus, der wiederum mit einem hohen Ausmass an Immobilität einhergeht. Dies deutet darauf hin, dass speziell in alten Tieren, Extinktionsprozesse in einem engen Zusammenhang zu Indikatoren von depressivem Verhalten stehen, wobei dieser Zusammenhang möglicherweise serotoninerg vermittelt war. Der Umstand, dass hier, im Gegensatz zu den adulten Tieren, der alleinige Gehalt innerhalb einer Struktur mit dem Verhaltensmass assoziiert ist, könnte in den Dysregulationen der hippocampalen Transmittersysteme begründet liegen, wie die Mittelwertunterschiede zwischen den Altersklassen zeigen.

Auffallend an der Korrelationsanalyse der Extinktionsdaten für die alten Tiere, ist die hohe Anzahl an Korrelationen zwischen neurochemischen und Immobilitäts- und Geschwindigkeitsparametern der Extinktion, die teilweise auf hoch bedeutsame

Zusammenhänge hinweisen. Bei Betrachtung der Korrelationen wird ersichtlich, dass das ventrale Striatum hier anscheinend eine bedeutende Rolle spielt, insbesondere die Interaktion zwischen Serotonin und ACh. Entsprechend der Korrelationen für den Gehalt der beiden Transmitter allein innerhalb des ventralen Striatums fand sich aber der stärkste Zusammenhang mit dem Konzentrationsverhältnis zwischen ACh und 5-HT im ventralen Striatum ($r_s \geq 0.6718$, $p_s \leq 0.0001!$), wobei ein hohes Konzentrationsverhältnis zwischen ACh und 5-HT mit einem hohen Grad an Immobilität einherging. Die Relevanz einer accumbalen Interaktion von ACh und 5-HT für depressives Verhalten wurde bereits in früheren Studien diskutiert (Chau et al., 1999; Rada et al., 1993). Vor Kurzem konnte zudem noch gezeigt werden, dass, im Vergleich zu adulten Tieren, nur alte Ratten in einem Tiermodell der Depression eine selektive Abnahme striataler 5-HT₂ Rezeptoren aufweisen, sowie eine stärkere Hemmung 5-HT-medierter Zellsignale im Striatum (Slotkin et al., 2005).

Die Befunde der Korrelationsanalyse verdeutlichen den starken Zusammenhang zwischen Verstärkungsprozessen bzw. der Extinktion von Verstärkung in Zusammenhang mit aversiven Situationen an der Ausbildung einer depressiven Symptomatik, wobei Ähnlichkeiten bei adulten und alten Tieren aber auch Unterschiede in den Beziehungen der Verhaltensexpression und involvierten neurochemischen Parametern zu finden sind.

III. Literaturverzeichnis

- Multiple Memory Systems (2004) *Neurobiol Learn Mem* 82.
- Neurobiology of Cognition in Laboratory Animals: Challenges and Opportunities (2004) *Neurosci Biobehav Rev*.
- Abdulla FA, Abubakra MAJ, Calaminici MR, Stephenson JD, Sinden JD (1995) Importance of Forebrain Cholinergic and Gabaergic Systems to the Age-Related Deficits in Water Maze Performance of Rats. *Neurobiol Aging* 16: 41-52.
- Abel EL, Hannigan JH (1992) Effects of chronic forced swimming and exposure to alarm substance: physiological and behavioral consequences. *Physiol Behav* 52: 781-785.
- Ahlander-Luttgen M, Madjid N, Schott PA, Sandin J, Ogren SO (2003) Analysis of the role of the 5-HT1B receptor in spatial and aversive learning in the rat. *Neuropsychopharmacology* 28: 1642-1655.
- Algeri S, Biagini L, Manfredi A, Pitsikas N (1991) Age-related ability of rats kept on a life-long hypocaloric diet in a spatial memory test. Longitudinal observations. *Neurobiol Aging* 12: 277-282.
- Almaguer W, Estupinan B, Frey JU, Bergado JA (2002) Aging impairs amygdala-hippocampus interactions involved in hippocampal LTP. *Neurobiol Aging* 23: 319-324.
- Andersen SL, Teicher MH (1999) Serotonin laterality in amygdala predicts performance in the elevated plus maze in rats. *Neuroreport* 10: 3497-3500.
- Andreatini R, Bacellar LF (1999) The relationship between anxiety and depression in animal models: a study using the forced swimming test and elevated plus-maze. *Braz J Med Biol Res* 32: 1121-1126.
- Annett LE, McGregor A, Robbins TW (1989) The effects of ibotenic acid lesions of the nucleus accumbens on spatial learning and extinction in the rat. *Behav Brain Res* 31: 231-242.
- Anseloni VZ, Brandao ML (1997) Ethopharmacological analysis of behaviour of rats using variations of the elevated plus-maze. *Behav Pharmacol* 8: 533-540.
- Astur RS, Constable RT (2004) Hippocampal dampening during a relational memory task. *Behav Neurosci* 118: 667-675.
- Astur RS, Tropp J, Sava S, Constable RT, Markus EJ (2004) Sex differences and correlations in a virtual Morris water task, a virtual radial arm maze, and mental rotation. *Behav Brain Res* 151: 103-115.
- Baldi E, Lorenzini CA, Corrado B (2003) Task solving by procedural strategies in the Morris water maze. *Physiol Behav* 78: 785-793.
- Barnes CA (1979) Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 93: 74-104.

- Barnett SA (1966) *The rat: A study in behaviour*. Illinois: Aldine Publishing Company.
- Bartus RT, Dean RL, III, Beer B, Lippa AS (1982) The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217: 408-414.
- Bartus RT, Dean RL, III, Sherman KA, Friedman E, Beer B (1981) Profound effects of combining choline and piracetam on memory enhancement and cholinergic function in aged rats. *Neurobiol Aging* 2: 105-111.
- Baxter MG, Gallagher M (1996) Neurobiological substrates of behavioral decline: Models and data analytic strategies for individual differences in aging. *Neurobiol Aging* 17: 491-495.
- Beiko J, Candusso L, Cain DP (1997) The effect of nonspatial water maze pretraining in rats subjected to serotonin depletion and muscarinic receptor antagonism: a detailed behavioural assessment of spatial performance. *Behav Brain Res* 88: 201-211.
- Beiko J, Lander R, Hampson E, Boon F, Cain DP (2004) Contribution of sex differences in the acute stress response to sex differences in water maze performance in the rat. *Behav Brain Res* 151: 239-253.
- Berger-Sweeney J, Arnold A, Gabeau D, Mills J (1995) Sex differences in learning and memory in mice: effects of sequence of testing and cholinergic blockade. *Behav Neurosci* 109: 859-873.
- Berlyne DE (1960) *Conflict, arousal and curiosity*. New York: McGraw-Hill.
- Bimonte HA, Hyde LA, Hoplight BJ, Denenberg VH (2000) In two species, females exhibit superior working memory and inferior reference memory on the water radial-arm maze. *Physiol Behav* 70: 311-317.
- Birthermer A, Lazaris A, Schweizer T, Jackisch R, Cassel JC (2003a) Presynaptic regulation of neurotransmitter release in the cortex of aged rats with differential memory impairments. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 75: 147-162.
- Birthermer A, Stemmelin J, Jackisch R, Cassel JC (2003b) Presynaptic modulation of acetylcholine, noradrenaline, and serotonin release in the hippocampus of aged rats with various levels of memory impairments. *Brain Res Bull* 60: 283-296.
- Bizon JL, Han JS, Hudon C, Gallagher M (2003) Effects of hippocampal cholinergic deafferentation on learning strategy selection in a visible platform version of the water maze. *Hippocampus* 13: 676-684.
- Bizon JL, Helm KA, Han JS, Chun HJ, Pucilowska J, Lund PK, Gallagher M (2001) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and corticosterone receptor expression in behaviourally characterized young and aged Long-Evans rats. *Eur J Neurosci* 14: 1739-1751.
- Bliss TVP, Collingridge GL (1993) A Synaptic Model of Memory - Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *Nature* 361: 31-39.
- Bliss TVP, Gardnner AR (1973) Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in Dentate Area of Unanesthetized Rabbit Following Stimulation of Perforant Path. *Journal of Physiology-London* 232: 357-374.

- Bliss TVP, Lomo T (1973) Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in Dentate Area of Anesthetized Rabbit Following Stimulation of Perforant Path. *Journal of Physiology-London* 232: 331-356.
- Blokland A (1995) Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? *Brain Res Brain Res Rev* 21: 285-300.
- Blokland A, Geraerts E, Been M (2004) A detailed analysis of rats' spatial memory in a probe trial of a Morris task. *Behav Brain Res* 154: 71-75.
- Blundell JE (1992) Serotonin and the biology of feeding. *Am J Clin Nutr* 55: 155S-159S.
- Boguszewski P, Zagrodzka J (2002) Emotional changes related to age in rats--a behavioral analysis. *Behav Brain Res* 133: 323-332.
- Boix F, Pfister M, Huston JP, Schwarting RK (1994) Substance P decreases extracellular concentrations of acetylcholine in neostriatum and nucleus accumbens in vivo: possible relevance for the central processing of reward and aversion. *Behav Brain Res* 63: 213-219.
- Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* 196 (Pt 4): 527-542.
- Bolhuis JJ, Buresova O, Bures J (1985) Persistence of working memory of rats in an aversively motivated radial maze task. *Behav Brain Res* 15: 43-49.
- Boyer EW, Shannon M (2005) The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine* 352: 1112-1120.
- Brandeis R, Brandys Y, Yehuda S (1989) The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning. *Int J Neurosci* 48: 29-69.
- Brown MA, Sharp PE (1995) Simulation of spatial learning in the Morris water maze by a neural network model of the hippocampal formation and nucleus accumbens. *Hippocampus* 5: 171-188.
- Brown RW, Whishaw IQ (2000) Similarities in the development of place and cue navigation by rats in a swimming pool. *Developmental Psychobiology* 37: 238-245.
- Buhot MC, Martin S, Segu L (2000) Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med* 32: 210-221.
- Buresova O, Bolhuis JJ, Bures J (1986) Differential-Effects of Cholinergic Blockade on Performance of Rats in the Water Tank Navigation Task and in A Radial Water Maze. *Behav Neurosci* 100: 476-482.
- Buresova O, Bures J, Oitzl MS, Zahalka A (1985a) Radial maze in the water tank: an aversively motivated spatial working memory task. *Physiol Behav* 34: 1003-1005.
- Buresova O, Krekule I, Zahalka A, Bures J (1985b) On-demand platform improves accuracy of the Morris water maze procedure. *J Neurosci Methods* 15: 63-72.
- Cador M, Robbins TW, Everitt BJ (1989) Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interaction with the ventral striatum. *Neuroscience* 30: 77-86.

- Cahill L, McGaugh JL (1996) Modulation of memory storage. *Curr Opin Neurobiol* 6: 237-242.
- Cain DP (1998) Testing the NMDA, long-term potentiation, and cholinergic hypotheses of spatial learning. *Neurosci Biobehav Rev* 22: 181-193.
- Cain DP, Finlayson C, Boon F, Beiko J (2002) Ethanol impairs behavioral strategy use in naive rats but does not prevent spatial learning in the water maze in pretrained rats. *Psychopharmacology (Berl)* 164: 1-9.
- Cain DP, Ighanian K, Boon F (2000) Individual and combined manipulation of muscarinic, NMDA, and benzodiazepine receptor activity in the water maze task: implications for a rat model of Alzheimer dementia. *Behav Brain Res* 111: 125-137.
- Cain DP, Saucier D (1996) The neuroscience of spatial navigation: focus on behavior yields advances. *Rev Neurosci* 7: 215-231.
- Calabresi P, De Murtas M, Bernardi G (1997) The neostriatum beyond the motor function: experimental and clinical evidence. *Neuroscience* 78: 39-60.
- Campbell BM, Merchant KM (2003) Serotonin 2C receptors within the basolateral amygdala induce acute fear-like responses in an open-field environment. *Brain Res* 993: 1-9.
- Capaldi EJ, Alptekin S, Miller DJ, Barry K (1992) The role of instrumental responses in memory retrieval in a T-maze. *Q J Exp Psychol B* 45: 65-76.
- Carli M, Balducci C, Samanin R (2001) Stimulation of 5-HT(1A) receptors in the dorsal raphe ameliorates the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal 7-chloro-kynurenic acid in naive and pretrained rats. *Psychopharmacology (Berl)* 158: 39-47.
- Carmann HM, Mactutus CF (2001) Ontogeny of spatial navigation in rats: A role for response requirements? *Behav Neurosci* 115: 870-879.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301: 386-389.
- Cassel JC, Cassel S, Galani R, Kelche C, Will B, Jarrard L (1998) Fimbria-fornix vs selective hippocampal lesions in rats: Effects on locomotor activity and spatial learning and memory. *Neurobiol Learn Mem* 69: 22-45.
- Cassel JC, Jeltsch H (1995) Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications. *Neuroscience* 69: 1-41.
- Cerbone A, Sadile AG (1994) Behavioral habituation to spatial novelty: interference and noninterference studies. *Neurosci Biobehav Rev* 18: 497-518.
- Chamizo VD (2002) Spatial Learning: Conditions and Basic Effects. *Psicológica* 33-57.
- Chamizo VD (2003) Acquisition of knowledge about spatial location: assessing the generality of the mechanism of learning. *Q J Exp Psychol B* 56: 102-113.

- Chamizo VD, Aznar-Casanova JA, Artigas AA (2003) Human overshadowing in a virtual pool: Simple guidance is a good competitor against locale learning. *Learning and Motivation* 34: 262-281.
- Champagne D, Dupuy JB, Rochford J, Poirier J (2002) Apolipoprotein E knockout mice display procedural deficits in the Morris water maze: analysis of learning strategies in three versions of the task. *Neuroscience* 114: 641-654.
- Chang Q, Gold PE (2003) Switching memory systems during learning: changes in patterns of brain acetylcholine release in the hippocampus and striatum in rats. *J Neurosci* 23: 3001-3005.
- Chapillon P, Rouillet P (1996) Use of proximal and distal cues in place navigation by mice changes during ontogeny. *Developmental Psychobiology* 29: 529-545.
- Chau D, Rada PV, Kosloff RA, Hoebel BG (1999) Cholinergic, M1 receptors in the nucleus accumbens mediate behavioral depression. A possible downstream target for fluoxetine. *Ann N Y Acad Sci* 877: 769-774.
- Chau DT, Rada P, Kosloff RA, Taylor JL, Hoebel BG (2001) Nucleus accumbens muscarinic receptors in the control of behavioral depression: antidepressant-like effects of local M1 antagonist in the Porsolt swim test. *Neuroscience* 104: 791-798.
- Choleris E, Thomas AW, Kavaliers M, Prato FS (2001) A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. *Neurosci Biobehav Rev* 25: 235-260.
- Cohen NJ, Squire LR (1980) Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210: 207-210.
- Collier TJ, Greene JG, Felten DL, Stevens SY, Collier KS (2004) Reduced cortical noradrenergic neurotransmission is associated with increased neophobia and impaired spatial memory in aged rats. *Neurobiol Aging* 25: 209-221.
- Compton DM, Dietrich KL, Smith JS, Davis BK (1995) Spatial and non-spatial learning in the rat following lesions to the nucleus locus coeruleus. *Neuroreport* 7: 177-182.
- Corbett D, Evans SJ, Nurse SM (1992) Impaired Acquisition of the Morris Water Maze Following Global Ischemic Damage in the Gerbil. *Neuroreport* 3: 204-206.
- Cozzolino R, Guaraldi D, Giuliani A, Ghirardi O, Ramacci MT, Angelucci L (1994) Effects of concomitant nicotinic and muscarinic blockade on spatial memory disturbance in rats are purely additive: evidence from the Morris water task. *Physiol Behav* 56: 111-114.
- Crusio WE, Schwegler H (1987) Hippocampal mossy fiber distribution covaries with open-field habituation in the mouse. *Behav Brain Res* 26: 153-158.
- Cruz AP, Frei F, Graeff FG (1994) Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 49: 171-176.
- D'Hooge R, De Deyn PP (2001) Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev* 36: 60-90.

- Da Cunha C, De Stein ML, Wolfman C, Koya R, Izquierdo I, Medina JH (1992) Effect of various training procedures on performance in an elevated plus-maze: possible relation with brain regional levels of benzodiazepine-like molecules. *Pharmacol Biochem Behav* 43: 677-681.
- Dai H, Krost M, Carey RJ (1995) A new methodological approach to the study of habituation: the use of positive and negative behavioral indices of habituation. *J Neurosci Methods* 62: 169-174.
- Day LB, Schallert T (1996) Anticholinergic effects on acquisition of place learning in the Morris water task: Spatial mapping deficit or inability to inhibit nonplace strategies? *Behav Neurosci* 110: 998-1005.
- Day LB, Weisend M, Sutherland RJ, Schallert T (1999) The hippocampus is not necessary for a place response but may be necessary for pliancy. *Behav Neurosci* 113: 914-924.
- de Bruin JP, Moita MP, de Brabander HM, Joosten RN (2001) Place and response learning of rats in a Morris water maze: differential effects of fimbria fornix and medial prefrontal cortex lesions. *Neurobiol Learn Mem* 75: 164-178.
- de Bruin JP, Sanchez-Santed F, Heinsbroek RP, Donker A, Postmes P (1994) A behavioural analysis of rats with damage to the medial prefrontal cortex using the Morris water maze: evidence for behavioural flexibility, but not for impaired spatial navigation. *Brain Res* 652: 323-333.
- de Bruin JP, Swinkels WA, de Brabander JM (1997) Response learning of rats in a Morris water maze: involvement of the medial prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 85: 47-55.
- De Vry J, Schreiber R, Melon C, Dalmus M, Jentsch KR (2004) 5-HT_{1A} receptors are differentially involved in the anxiolytic- and antidepressant-like effects of 8-OH-DPAT and fluoxetine in the rat. *European Neuropsychopharmacology* 14: 487-495.
- Decker MW, Curzon P, Brioni JD (1995) Influence of separate and combined septal and amygdala lesions on memory, acoustic startle, anxiety, and locomotor activity in rats. *Neurobiol Learn Mem* 64: 156-168.
- Decker MW, Majchrzak MJ (1993) Effects of Central Nicotinic Cholinergic Receptor Blockade Produced by Chlorisondamine on Learning and Memory Performance in Rats. *Behavioral and Neural Biology* 60: 163-171.
- Dellu F, Mayo W, Vallee M, Lemoal M, Simon H (1994) Reactivity to novelty during youth as a predictive factor of cognitive impairment in the elderly - A longitudinal-study in rats. *Brain Res* 653: 51-56.
- Dellu F, Mayo W, Vallee M, MacCari S, Piazza PV, Le Moal M, Simon H (1996b) Behavioral reactivity to novelty during youth as a predictive factor of stress-induced corticosterone secretion in the elderly--a life-span study in rats. *Psychoneuroendocrinology* 21: 441-453.
- Dellu F, Mayo W, Vallee M, MacCari S, Piazza PV, Le Moal M, Simon H (1996a) Behavioral reactivity to novelty during youth as a predictive factor of stress-induced corticosterone secretion in the elderly--a life-span study in rats. *Psychoneuroendocrinology* 21: 441-453.

- Dellu F, Piazza PV, Mayo W, Le Moal M, Simon H (1996c) Novelty-seeking in rats--biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Neuropsychobiology* 34: 136-145.
- Dellu-Hagedorn F (2005) Spontaneous individual differences in cognitive performances of young adult rats predict locomotor response to amphetamine. *Neurobiol Learn Mem* 83: 43-47.
- Dellu-Hagedorn F, Trunet S, Simon H (2004) Impulsivity in youth predicts early age-related cognitive deficits in rats. *Neurobiol Aging* 25: 525-537.
- Dere E, Silva MAD, Topic B, Fiorillo C, Li JS, Sadile AG, Frisch C, Huston JP (2002) Aged endothelial nitric oxide synthase knockout mice exhibit higher mortality concomitant with impaired open-field habituation and alterations in forebrain neurotransmitter levels. *Genes Brain Behav* 1: 204-213.
- Deupree DL, Turner DA, Watters CL (1991) Spatial Performance Correlates with Invitro Potentiation in Young and Aged Fischer-344 Rats. *Brain Res* 554: 1-9.
- Devan BD, Goad EH, Petri HL (1996) Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiol Learn Mem* 66: 305-323.
- Devan BD, McDonald RJ (2001) A cautionary note on interpreting the effects of partial reinforcement on place learning performance in the water maze. *Behav Brain Res* 119: 213-216.
- Devan BD, McDonald RJ, White NM (1999) Effects of medial and lateral caudate-putamen lesions on place- and cue-guided behaviors in the water maze: relation to thigmotaxis. *Behav Brain Res* 100: 5-14.
- Devan BD, Petri HL, Mishkin M, Stouffer EM, Bowker JL, Yin PB, Buffalari DM, Olds JL (2002) A room with a view and a polarizing cue: individual differences in the stimulus control of place navigation and passive latent learning in the water maze. *Neurobiol Learn Mem* 78: 79-99.
- Devan BD, Stouffer EM, Petri HL, McDonald RJ, Olds JL (2003) Partial reinforcement across trials impairs escape performance but spares place learning in the water maze. *Behav Brain Res* 141: 91-104.
- Devan BD, White NM (1999) Parallel information processing in the dorsal striatum: relation to hippocampal function. *J Neurosci* 19: 2789-2798.
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC (1996) Primate analogue of the Wisconsin Card Sorting Test: Effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the marmoset. *Behav Neurosci* 110: 872-886.
- Disterhoft JF, Kronforst-Collins M, Oh MM, Power JM, Preston AR, Weiss C (1999) Cholinergic facilitation of trace eyeblink conditioning in aging rabbits. *Life Sci* 64: 541-548.
- Dournaud P, Jazat-Poindessous F, Slama A, Lamour Y, Epelbaum J (1996) Correlations between water maze performance and cortical somatostatin mRNA and high-affinity binding sites during ageing in rats. *Eur J Neurosci* 8: 476-485.

- Dringenberg HC, Richardson DP, Brien JF, Reynolds JN (2001) Spatial learning in the guinea pig: cued versus non-cued learning, sex differences, and comparison with rats. *Behav Brain Res* 124: 97-101.
- Driscoll I, Hamilton DA, Petropoulos H, Yeo RA, Brooks WM, Baumgartner RN, Sutherland RJ (2003) The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. *Cereb Cortex* 13: 1344-1351.
- Driscoll I, Hamilton DA, Yeo RA, Brooks WM, Sutherland RJ (2005) Virtual navigation in humans: the impact of age, sex, and hormones on place learning. *Horm Behav* 47: 326-335.
- Eichenbaum H, Stewart C, Morris RGM (1990) Hippocampal Representation in Place Learning. *J Neurosci* 10: 3531-3542.
- Ennaceur A, Neave N, Aggleton JP (1997) Spontaneous object recognition and object location memory in rats: The effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Exp Brain Res* 113: 509-519.
- Everitt BJ, Cador M, Robbins TW (1989) Interactions between the amygdala and ventral striatum in stimulus-reward associations: studies using a second-order schedule of sexual reinforcement. *Neuroscience* 30: 63-75.
- Ferguson SA, Cada AM (2004) Spatial learning/memory and social and nonsocial behaviors in the spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley rat strains. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 77: 583-594.
- Fernandes C, File SE (1996) The influence of open arm ledges and maze experience in the elevated plus-maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 54: 31-40.
- Ferster CB (1966) Animal behavior and mental illness. *The Psychological Record* 16: 345-356.
- Floresco SB, Seamans JK, Phillips AG (1996) Differential effects of lidocaine infusions into the ventral CA1/subiculum or the nucleus accumbens on the acquisition and retention of spatial information. *Behav Brain Res* 81: 163-171.
- Foley AG, Murphy KJ, Hirst WD, Gallagher HC, Hagan JJ, Upton N, Walsh FS, Regan CM (2004) The 5-HT₆ receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats. *Neuropsychopharmacology* 29: 93-100.
- Frick KM, Baxter MG, Markowska AL, Olton DS, Price DL (1995) Age-related spatial reference and working memory deficits assessed in the water maze. *Neurobiol Aging* 16: 149-160.
- Frick KM, Burlingame LA, Arters JA, Berger-Sweeney J (2000) Reference memory, anxiety and estrous cyclicity in C57BL/6NIA mice are affected by age and sex. *Neuroscience* 95: 293-307.
- Frisch C, Hasenohrl RU, Haas HL, Weiler HT, Steinbusch HW, Huston JP (1998) Facilitation of learning after lesions of the tuberomammillary nucleus region in adult and aged rats. *Exp Brain Res* 118: 447-456.

- Gage FH, Dunnett SB, Bjorklund A (1984) Spatial-Learning and Motor Deficits in Aged Rats. *Neurobiol Aging* 5: 43-48.
- Gage FH, Dunnett SB, Bjorklund A (1989) Age-Related Impairments in Spatial Memory Are Independent of Those in Sensorimotor Skills. *Neurobiol Aging* 10: 347-352.
- Galea LAM, Ossenkopp KP, Kavaliers M (1994a) Developmental-Changes in Spatial-Learning in the Morris Water-Maze in Young Meadow Voles, *Microtus-Pennsylvanicus*. *Behav Brain Res* 60: 43-50.
- Galea LAM, Ossenkopp KP, Kavaliers M (1994b) Performance (Reacquisition) of A Water-Maze Task by Adult Meadow Voles - Effects of Age of Initial Task Acquisition and In-Utero Environment (Litter Sex-Ratio). *Behav Brain Res* 63: 177-185.
- Gallagher M, Burwell R, Burchinal M (1993) Severity of spatial learning impairment in aging: development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behav Neurosci* 107: 618-626.
- Gallagher M, Burwell RD (1989) Relationship of age-related decline across several behavioral domains. *Neurobiol Aging* 10: 691-708.
- Gallagher M, Burwell RD, Kodsi MH, McKinney M, Southerland S, Vella-Rountree L, Lewis MH (1990) Markers for biogenic amines in the aged rat brain: relationship to decline in spatial learning ability. *Neurobiol Aging* 11: 507-514.
- Gallagher M, Colombo PJ (1995) Aging - the Cholinergic Hypothesis of Cognitive Decline. *Curr Opin Neurobiol* 5: 161-168.
- Gallagher M, Nicolle MM (1993) Animal-Models of Normal Aging - Relationship Between Cognitive Decline and Markers in Hippocampal Circuitry. *Behav Brain Res* 57: 155-162.
- Gallagher M, Pelleymounter MA (1988a) An Age-Related Spatial-Learning Deficit - Choline Uptake Distinguishes Impaired and Unimpaired Rats. *Neurobiol Aging* 9: 363-369.
- Gallagher M, Pelleymounter MA (1988b) Spatial-Learning Deficits in Old Rats - A Model for Memory Decline in the Aged. *Neurobiol Aging* 9: 549-556.
- Gallagher M, Rapp PR (1997) The use of animal models to study the effects of aging on cognition. *Annu Rev Psychol* 48: 339-370.
- Gallistel CR (1990) The organization of behaviour. New York: Wiley.
- Gandhi CC, Kelly RM, Wiley RG, Walsh TJ (2000) Impaired acquisition of a Morris water maze task following selective destruction of cerebellar purkinje cells with OX7-saporin. *Behav Brain Res* 109: 37-47.
- Gasbarri A, Pompili A, Pacitti C, Cicirata F (2003) Comparative effects of lesions to the ponto-cerebellar and olivo-cerebellar pathways on motor and spatial learning in the rat. *Neuroscience* 116: 1131-1140.
- Gaytan-Tocaven L, Olvera-Cortes ME (2004) Bilateral lesion of the cerebellar-dentate nucleus impairs egocentric sequential learning but not egocentric navigation in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 82: 120-127.

- Geinisman Y, Detolledo-Morrell L, Morrell F, Heller RE (1995) Hippocampal markers of age-related memory dysfunction: behavioral, electrophysiological and morphological perspectives. *Prog Neurobiol* 45: 223-252.
- Gerfen CR (1992) The Neostriatal Mosaic - Multiple Levels of Compartmental Organization. *Trends in Neurosciences* 15: 133-139.
- Gilbert TH, Hannesson DK, Corcoran ME (2000) Hippocampal kindled seizures impair spatial cognition in the Morris water maze. *Epilepsy Research* 38: 115-125.
- Gironi Carnevale UA, Vitullo E, Sadile AG (1990) Post-trial NMDA receptor allosteric blockade differentially influences habituation of behavioral responses to novelty in the rat. *Behav Brain Res* 39: 187-195.
- Gluck MA, Myers CE (1997) Psychobiological models of hippocampal function in learning and memory. *Annu Rev Psychol* 48: 481-514.
- Godefroy F, Bassant MH, Weil-Fugazza J, Lamour Y (1989) Age-related changes in dopaminergic and serotonergic indices in the rat forebrain. *Neurobiol Aging* 10: 187-190.
- Goettl VM, Wemlinger TA, Colvin AE, Neff NH, Hadjiconstantinou M (2001) Motoric behavior in aged rats treated with GM1. *Brain Res* 906: 92-100.
- Gold PE (2003) Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiol Learn Mem* 80: 194-210.
- Gonzalez CL, Kolb B, Whishaw IQ (2000) A cautionary note regarding drug and brain lesion studies that use swimming pool tasks: partial reinforcement impairs acquisition of place learning in a swimming pool but not on dry land. *Behav Brain Res* 112: 43-52.
- Goodrick CL (1968) Learning, retention, and extinction of a complex maze habit for mature-young and senescent Wistar albino rats. *J Gerontol* 23: 298-304.
- Gordon JA, Hen R (2004) The serotonergic system and anxiety. *Neuromolecular Medicine* 5: 27-40.
- Gorzalka BB, Mendelson SD, Watson NV (1990) Serotonin receptor subtypes and sexual behavior. *Ann N Y Acad Sci* 600: 435-444.
- Graf P, Schacter DL (1985) Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 11: 501-518.
- Grauer E, Kapon Y (1993) Wistar-Kyoto rats in the Morris water maze: impaired working memory and hyper-reactivity to stress. *Behav Brain Res* 59: 147-151.
- Gresack JE, Frick KM (2003) Male mice exhibit better spatial working and reference memory than females in a water-escape radial arm maze task. *Brain Res* 982: 98-107.
- Hagan JJ, Jansen JHM, Broekkamp CLE (1987) Blockade of Spatial-Learning by the M1 Muscarinic Antagonist Pirenzepine. *Psychopharmacology* 93: 470-476.
- Hamilton DA, Driscoll I, Sutherland RJ (2002) Human place learning in a virtual Morris water task: some important constraints on the flexibility of place navigation. *Behav Brain Res* 129: 159-170.

- Hamilton DA, Rosenfelt CS, Whishaw IQ (2004) Sequential control of navigation by locale and taxon cues in the Morris water task. *Behav Brain Res* 154: 385-397.
- Hamilton DA, Sutherland RJ (1999) Blocking in Human place learning: evidence from virtual navigation. *Psychobiology* 27: 453-461.
- Harder JA, Kelly ME (1997) The effect of several putative cognition enhancers on a water maze acquisition deficit produced by pCPA + scopolamine combination treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 56: 657-661.
- Harker KT, Whishaw IQ (2002) Place and matching-to-place spatial learning affected by rat inbreeding (Dark-Agouti, Fischer 344) and albinism (Wistar, Sprague-Dawley) but not domestication (wild rat vs. Long-Evans, Fischer-Norway). *Behav Brain Res* 134: 467-477.
- Hasenöhrl RU, Soderstrom S, Mohammed AH, Ebendal T, Huston JP (1997a) Reciprocal changes in expression of mRNA for nerve growth factor and its receptors TrkA and LNGFR in brain of aged rats in relation to maze learning deficits. *Exp Brain Res* 114: 205-213.
- Hasenöhrl RU, Soderstrom S, Mohammed AH, Ebendal T, Huston JP (1997b) Reciprocal changes in expression of mRNA for nerve growth factor and its receptors TrkA and LNGFR in brain of aged rats in relation to maze learning deficits. *Exp Brain Res* 114: 205-213.
- Hasenöhrl RU, Soderstrom S, Mohammed AH, Ebendal T, Huston JP (1997c) Reciprocal changes in expression of mRNA for nerve growth factor and its receptors TrkA and LNGFR in brain of aged rats in relation to maze learning deficits. *Exp Brain Res* 114: 205-213.
- Hasselmo ME (1999) Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences* 3: 351-359.
- Hauben U, D'Hooge R, Soetens E, De Deyn PP (1999) Effects of oral administration of the competitive N-methyl-D-aspartate antagonist, CGP 40116, on passive avoidance, spatial learning, and neuromotor abilities in mice. *Brain Res Bull* 48: 333-341.
- Henniger MSH, Spanagel R, Wigger A, Landgraf R, Holter SM (2002) Alcohol self-administration in two rat lines selectively bred for extremes in anxiety-related behavior. *Neuropsychopharmacology* 26: 729-736.
- Herkenham M, Edley SM, Stuart J (1984) Cell Clusters in the Nucleus Accumbens of the Rat, and the Mosaic Relationship of Opiate Receptors, Acetylcholinesterase and Subcortical Afferent Terminations. *Neuroscience* 11: 561-593.
- Hibberd C, Yau JL, Seckl JR (2000) Glucocorticoids and the ageing hippocampus. *J Anat* 197 Pt 4: 553-562.
- Hirsh R (1974) The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: A theory. *Behavioral Biology* 12: 421-444.
- Ho YJ, Eichendorff J, Schwarting RKW (2002) Individual response profiles of male Wistar rats in animal models for anxiety and depression. *Behav Brain Res* 136: 1-12.

- Ho YJ, Pawlak CR, Guo L, Schwarting RK (2004) Acute and long-term consequences of single MDMA administration in relation to individual anxiety levels in the rat. *Behav Brain Res* 149: 135-144.
- Hodges H (1996) Maze procedures: the radial-arm and water maze compared. *Brain Res Cogn Brain Res* 3: 167-181.
- Holland PC (1977) Conditioned stimulus as a determinant of the form of the Pavlovian conditioned response. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 3: 77-104.
- Hort J, Brozek G, Komarek V, Langmeier M, Mares P (2000) Interstrain differences in cognitive functions in rats in relation to status epilepticus. *Behav Brain Res* 112: 77-83.
- Huston JP, Mondadori C (1977) Reinforcement and Memory - Model. *Activitas Nervosa Superior* 19: 17-19.
- Huston JP, Mueller CC (1978) Enhanced Passive-Avoidance Learning and Appetitive T-Maze Learning with Post-Trial Rewarding Hypothalamic-Stimulation. *Brain Res Bull* 3: 265-270.
- Huston JP, Mueller CC, Mondadori C (1977) Memory Facilitation by Posttrial Hypothalamic-Stimulation and Other Reinforcers - Central Theory of Reinforcement. *Biobehavioral Reviews* 1: 143-150.
- Huston JP, Oitzl MS (1989) The Relationship Between Reinforcement and Memory - Parallels in the Rewarding and Mnemonic Effects of the Neuropeptide Substance-P. *Neurosci Biobehav Rev* 13: 171-180.
- Imperato A, Puglisi-Allegra S, Grazia SM, Casolini P, Bacchi S, Angelucci L (1992) Cortical and limbic dopamine and acetylcholine release as neurochemical correlates of emotional arousal in both aversive and non-aversive environmental changes. *Neurochem Int* 20 Suppl: 265S-270S.
- Ingram DK (1996) Brain-behavior linkages in aged rodent models: Strategies for examining individual differences - Comment. *Neurobiol Aging* 17: 497-499.
- Jakovljevic M, MuckSeler D, Pivac N, Ljubicic D, Bujas M, Dodig G (1997) Seasonal influence on platelet 5-HT levels in patients with recurrent major depression and schizophrenia. *Biol Psychiat* 41: 1028-1034.
- Jakubowska-Dogru E, Gumusbas U, Kara F (2003) Individual variation in the spatial reference and working memory assessed under allothetic and idiothetic orientation cues in rat. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 63: 17-23.
- Janis LS, Glasier MM, Fulop Z, Stein DG (1998) Intraseptal injections of 192 IgG saporin produce deficits for strategy selection in spatial-memory tasks. *Behav Brain Res* 90: 23-34.
- Jeljeli M, Strazielle C, Caston J, Lalonde R (2000) Effects of centrolateral or medial thalamic lesions on motor coordination and spatial orientation in rats. *Neurosci Res* 38: 155-164.
- Jiang ML, Han TZ, Pang W, Li L (2004) Gender- and age-specific impairment of rat performance in the Morris water maze following prenatal exposure to an MRI magnetic field. *Brain Res* 995: 140-144.

- Jolles J, Verhey FRJ, Riedel WJ, Houx PJ (1995) Cognitive Impairment in Elderly People - Predisposing Factors and Implications for Experimental Drug Studies. *Drugs & Aging* 7: 459-479.
- Jonasson Z (2005) Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data. *Neurosci Biobehav Rev* 28: 811-825.
- Jonasson Z, Cahill JF, Tobey RE, Baxter MG (2004) Sexually dimorphic effects of hippocampal cholinergic deafferentation in rats. *Eur J Neurosci* 20: 3041-3053.
- Kabbaj M (2004) Neurobiological bases of individual differences in emotional and stress responsiveness: high responders-low responders model. *Arch Neurol* 61: 1009-1012.
- Kabbaj M, Devine DP, Savage VR, Akil H (2000) Neurobiological correlates of individual differences in novelty-seeking behavior in the rat: differential expression of stress-related molecules. *J Neurosci* 20: 6983-6988.
- Kabbaj M, Evans S, Watson SJ, Akil H (2004) The search for the neurobiological basis of vulnerability to drug abuse: using microarrays to investigate the role of stress and individual differences. *Neuropharmacology* 47 Suppl 1: 111-122.
- Kallai J, Makány T, Karádi K, Jacobs WJ (2005) Spatial orientation strategies in Morris -type virtual water task for humans. submitted.
- Kanit L, Taskiran D, Furedy JJ, Kulali B, McDonald R, Pogun S (1998) Nicotine interacts with sex in affecting rat choice between "look-out" and "navigational" cognitive styles in the Morris water maze place learning task. *Brain Res Bull* 46: 441-445.
- Kanit L, Taskiran D, Yilmaz OA, Balkan B, Demirgoren S, Furedy JJ, Pogun S (2000) Sexually dimorphic cognitive style in rats emerges after puberty. *Brain Res Bull* 52: 243-248.
- Kant GJ, Meininger GR, Maughan KR, Wright WL, Robinson TN, III, Neely TM (1996) Effects of the serotonin receptor agonists 8-OH-DPAT and TFMPP on learning as assessed using a novel water maze. *Pharmacol Biochem Behav* 53: 385-390.
- Kavaliers M, Galea LAM (1994) Spatial Water Maze-Learning Using Celestial Cues by the Meadow Vole, *Microtus-Pennsylvanicus*. *Behav Brain Res* 61: 97-100.
- Kavaliers M, Ossenkopp KP, Galea LAM, Kolb B (1998) Sex differences in spatial learning and prefrontal and parietal cortical dendritic morphology in the meadow vole, *Microtus pennsylvanicus*. *Brain Res* 810: 41-47.
- Kemel ML, Desban M, Glowinski J, Gauchy C (1992) Functional-Heterogeneity of the Matrix Compartment in the Cat Caudate-Nucleus As Demonstrated by the Cholinergic Presynaptic Regulation of Dopamine Release. *Neuroscience* 50: 597-610.
- Kikusui T, Tonohiro T, Kaneko T (1999a) Age-related working memory deficits in the allocentric place discrimination task: possible involvement in cholinergic dysfunction. *Neurobiol Aging* 20: 629-636.
- Kikusui T, Tonohiro T, Kaneko T (1999b) Simultaneous evaluation of spatial working memory and motivation by the allocentric place discrimination task in the water maze in rats. *J Vet Med Sci* 61: 673-681.

- Kim JJ, Lee HJ, Han JS, Packard MG (2001) Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *J Neurosci* 21: 5222-5228.
- Kluver H, Bucy PC (1939) Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry* 42: 979-1000.
- Koks S, Mannisto PT, Bourin M, Shlik J, Vasar V, Vasar E (2000) Cholecystokinin-induced anxiety in rats: relevance of pre-experimental stress and seasonal variations. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 25: 33-42.
- Koprowska M, Krotewicz M, Romaniuk A, Strzelczuk M (2004) Age-related changes in fear behavior and regional brain monoamines distribution in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 64: 131-142.
- Kraemer PJ, Randall CK (1995) Spatial learning in preweanling rats trained in a Morris water maze. *Psychobiology* 23: 144-152.
- Krauth J (1980) Nonparametric analysis of response curves. *J Neurosci Methods* 2: 239-252.
- Lacroix L, White I, Feldon J (2002) Effect of excitotoxic lesions of rat medial prefrontal cortex on spatial memory. *Behav Brain Res* 133: 69-81.
- Lalonde R, Strazielle C (2003) The effects of cerebellar damage on maze learning in animals. *Cerebellum* 2: 300-309.
- Lattal KM, Mullen MT, Abel T (2003) Extinction, renewal, and spontaneous recovery of a spatial preference in the water maze. *Behav Neurosci* 117: 1017-1028.
- Law A, Dore S, Blackshaw S, Gauthier S, Quirion R (2000) Alteration of expression levels of neuronal nitric oxide synthase and haem oxygenase-2 messenger RNA in the hippocampi and cortices of young adult and aged cognitively unimpaired and impaired Long-Evans rats. *Neuroscience* 100: 769-775.
- Lazaris A, Cassel S, Stemmelin J, Cassel JC, Kelche C (2003) Intrastriatal infusions of methocitramine improve memory in cognitively impaired aged rats. *Neurobiol Aging* 24: 379-383.
- LeDoux JE (1992) Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Opin Neurobiol* 2: 191-197.
- Leggio MG, Neri P, Graziano A, Mandolesi L, Molinari M, Petrosini L (1999) Cerebellar contribution to spatial event processing: characterization of procedural learning. *Exp Brain Res* 127: 1-11.
- Lesch KP (2004) Gene-environment interaction and the genetics of depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 29: 174-184.
- Li JW, Watanabe M, Fujisawa Y, Shibuya T (1995) Relation between age-related changes in hyper-emotionality and serotonergic neuronal activities in the rat limbic system. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 15: 231-238.

- Lilliquist MW, Nair HP, Gonzalez-Lima F, Amsel A (1999) Extinction after regular and irregular reward schedules in the infant rat: influence of age and training duration. *Dev Psychobiol* 34: 57-70.
- Lindner MD (1997) Reliability, distribution, and validity of age-related cognitive deficits in the Morris water maze. *Neurobiol Learn Mem* 68: 203-220.
- Lindner MD, Gribkoff VK (1991) Relationship between performance in the Morris water task, visual acuity, and thermoregulatory function in aged F-344 rats. *Behav Brain Res* 45: 45-55.
- Lindner MD, Hodges DB, Jr., Hogan JB, Orie AF, Corsa JA, Barten DM, Polson C, Robertson BJ, Guss VL, Gillman KW, Starrett JE, Jr., Gribkoff VK (2003) An assessment of the effects of serotonin 6 (5-HT₆) receptor antagonists in rodent models of learning. *J Pharmacol Exp Ther* 307: 682-691.
- Lindner MD, Plone MA, Schaller T, Emerich DF (1997) Blind rats are not profoundly impaired in the reference memory Morris water maze and cannot be clearly discriminated from rats with cognitive deficits in the cued platform task. *Brain Res Cogn Brain Res* 5: 329-333.
- Lipp HP, Wolfer DP (1998) Genetically modified mice and cognition. *Curr Opin Neurobiol* 8: 272-280.
- Lister RG (1987) The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 92: 180-185.
- Liu P, Smith PF, Appleton I, Darlington CL, Bilkey DK (2004) Potential involvement of NOS and arginase in age-related behavioural impairments. *Exp Gerontol* 39: 1207-1222.
- Lupo-di Prisco C, Dessi-Fulgheri F (1980) Endocrine and behavioral modifications in aging male rats. *Horm Res* 12: 149-160.
- MacFarlane DA (1930) The role of kinesthesia in maze learning. *Calif Univ Publ Psychol* 4: 277-305.
- Mackintosh NJ (1974) Extinction. In: *The Psychology of Animal Learning* (Mackintosh NJ, ed), pp 405-483. London: Academic Press Inc.
- Mackintosh NJ (2002) Do not ask whether they have a cognitive map, but how they find their way about. *Psicológica* 23: 185.
- Maldonadoirizarry CS, Kelley AE (1995) Excitatory Amino-Acid Receptors Within Nucleus-Accumbens Subregions Differentially Mediate Spatial-Learning in the Rat. *Behavioural Pharmacology* 6: 527-539.
- Malyshev A, Bravarenko N, Balaban P (1997) Dependence of synaptic facilitation postsynaptically induced in snail neurones on season and serotonin level. *Neuroreport* 8: 1179-1182.
- Mandel RJ, Gage FH, Thal LJ (1989) Spatial learning in rats: correlation with cortical choline acetyltransferase and improvement with NGF following NBM damage. *Exp Neurol* 104: 208-217.

- Mandel RJ, Thal LJ (1988) Physostigmine improves water maze performance following nucleus basalis magnocellularis lesions in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 96: 421-425.
- Markowska AL, Savonenko AV (2002) Protective effect of practice on cognition during aging: Implications for predictive characteristics of performance and efficacy of practice. *Neurobiol Learn Mem* 78: 294-320.
- Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG (2000) Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 23: 649-711.
- McDonald RJ, Devan BD, Hong NS (2004) Multiple memory systems: the power of interactions. *Neurobiol Learn Mem* 82: 333-346.
- McDonald RJ, White NM (1993) A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav Neurosci* 107: 3-22.
- McDonald RJ, White NM (1994) Parallel information processing in the water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behavioral and Neural Biology* 61: 260-270.
- McGaugh JL, Introini-Collison IB, Cahill LF, Castellano C, Dalmaz C, Parent MB, Williams CL (1993) Neuromodulatory systems and memory storage: role of the amygdala. *Behav Brain Res* 58: 81-90.
- McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE (2002) Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol Learn Mem* 78: 539-552.
- McGauran AM, Harvey D, Cunningham L, Craig S, Commins S (2004) Retention of cue-based associations in the water maze is time-dependent and sensitive to disruption by rotating the starting position. *Behav Brain Res* 151: 255-266.
- McIlwain KL, Merriweather MY, Yuva-Paylor LA, Paylor R (2001) The use of behavioral test batteries: effects of training history. *Physiol Behav* 73: 705-717.
- McIntyre CK, Marriott LK, Gold PE (2003a) Patterns of brain acetylcholine release predict individual differences in preferred learning strategies in rats. *Neurobiol Learn Mem* 79: 177-183.
- McIntyre CK, Power AE, Roozendaal B, McGaugh JL (2003b) Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Ann N Y Acad Sci* 985: 273-293.
- McNamara RK, Skelton RW (1993) The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze. *Brain Res Brain Res Rev* 18: 33-49.
- Meneses A (1999) 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 23: 1111-1125.
- Messier C, Destrade C (1988) Improvement of memory for an operant response by post-training glucose in mice. *Behav Brain Res* 31: 185-191.
- Micheau J, Riedel G, Roloff EL, Inglis J, Morris RG (2004) Reversible hippocampal inactivation partially dissociates how and where to search in the water maze. *Behav Neurosci* 118: 1022-1032.

- Míguez JM, Aldegunde M, Paz-Valinas L, Recio J, Sánchez-Barceló E (1999) Selective changes in the contents of noradrenaline, dopamine and serotonin in rat brain areas during aging. *Journal of Neural Transmission* 106: 1089-1098.
- Milani H, Steiner H, Huston JP (1989) Analysis of recovery from behavioral asymmetries induced by unilateral removal of vibrissae in the rat. *Behav Neurosci* 103: 1067-1074.
- Millan MJ, Gobert A, Roux S, Porsolt R, Meneses A, Carli M, Di Cara B, Jaffard R, Rivet JM, Lestage P, Mocaer E, Peglioni JL, Dekeyne A (2004) The serotonin_{1A} receptor partial agonist S15535 [4-(benzodioxan-5-yl)-1-(indan-2-yl)piperazine] enhances cholinergic transmission and cognitive function in rodents: a combined neurochemical and behavioral analysis. *J Pharmacol Exp Ther* 311: 190-203.
- Mishkin M, Malamut B, Bachevalier J (1984) Memories and Habits: Two Neural Systems. In: *Neurobiology of Learning and Memory* (Lynch G, McGaugh JL, Weinberger NM, eds), pp 65-77. New York London: The Guilford Press.
- Miyagawa H, Hasegawa M, Fukuta T, Amano M, Yamada K, Nabeshima T (1998) Dissociation of impairment between spatial memory, and motor function and emotional behavior in aged rats. *Behav Brain Res* 91: 73-81.
- Mogensen J, Moustgaard A, Khan U, Wortwein G, Nielsen KS (2005) Egocentric spatial orientation in a water maze by rats subjected to transection of the fimbria-fornix and/or ablation of the prefrontal cortex. *Brain Res Bull* 65: 41-58.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14: 69-97.
- Molodtsova GF (2004) [Change in serotonin metabolism in the rat brain in response to the repeated stimulus presentation]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 90: 11-19.
- Moran PM, Lemaitre MH, Philouze V, Reymann JM, Allain H, Leonard BE (1992) Reversal of Learning and Memory Impairments Following Lesion of the Nucleus Basalis Magnocellularis (Nbm) by Concurrent Noradrenergic Depletion Using Dsp4 in the Rat. *Brain Res* 595: 327-333.
- Moret C (2004) Impact of gene polymorphisms on depression and its treatment. *Idrugs* 7: 558-562.
- Morris R (1984b) Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 11: 47-60.
- Morris R (1984a) Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 11: 47-60.
- Morris RGM (1981) Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation* 12.
- Morris RGM (1983) An attempt to dissociate "Spatial-Mapping" and "Working-Memory" theories of hippocampal function. In: *Neurobiology of the Hippocampus* (Seifert W, ed), pp 405-432. London New York Paris San Diego San Francisco Sao Paulo Sydney Tokyo Toronto: Academic Press.

- Morris RGM, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J (1982) Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297: 681-683.
- Morris RGM, Hagan JJ, Rawlins JN (1986) Allocentric spatial learning by hippocampectomised rats: a further test of the "spatial mapping" and "working memory" theories of hippocampal function. *Q J Exp Psychol B* 38: 365-395.
- Morris RGM, Moser EI, Riedel G, Martin SJ, Sandin J, Day M, O'Carroll C (2003) Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358: 773-786.
- Morris RGM, Schenk F, Tweedie F, Jarrard LE (1990) Ibotenate Lesions of Hippocampus and Or Subiculum - Dissociating Components of Allocentric Spatial-Learning. *Eur J Neurosci* 2: 1016-1028.
- Muller CP, Carey RJ, Salloum JB, Huston JP (2003) Serotonin(1A)-receptor agonism attenuates the cocaine-induced increase in serotonin levels in the hippocampus and nucleus accumbens but potentiates hyperlocomotion: an in vivo microdialysis study. *Neuropharmacology* 44: 592-603.
- Muller CP, Carey RJ, Silva MAD, Jocham G, Huston JP (2002) Cocaine increases serotonergic activity in the hippocampus and nucleus accumbens in vivo: 5-HT1a receptor antagonism blocks behavioral but potentiates serotonergic activation. *Synapse* 45: 67-77.
- Myhrer T (2003) Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Res Brain Res Rev* 41: 268-287.
- Naghdi N, Harooni HE (2005) The effect of intrahippocampal injections of ritanserin (5HT2A/2C antagonist) and granisetron (5HT3 antagonist) on learning as assessed in the spatial version of the water maze. *Behav Brain Res* 157: 205-210.
- Nicolle MM, Bizon JL, Gallagher M (1996) In vitro autoradiography of ionotropic glutamate receptors in hippocampus and striatum of aged Long-Evans rats: relationship to spatial learning. *Neuroscience* 74: 741-756.
- Nicolle MM, Prescott S, Bizon JL (2003) Emergence of a cue strategy preference on the water maze task in aged C57B6 x SJL F1 hybrid mice. *Learn Mem* 10: 520-524.
- Nieto-Escamez FA, Sanchez-Santed F, de Bruin JP (2002) Cholinergic receptor blockade in prefrontal cortex and lesions of the nucleus basalis: implications for allocentric and egocentric spatial memory in rats. *Behav Brain Res* 134: 93-112.
- Nieto-Escamez FA, Sanchez-Santed F, de Bruin JP (2004) Pretraining or previous non-spatial experience improves spatial learning in the Morris water maze of nucleus basalis lesioned rats. *Behav Brain Res* 148: 55-71.
- Nilsson OG, Brundin P, Bjorklund A (1990) Amelioration of spatial memory impairment by intrahippocampal grafts of mixed septal and raphe tissue in rats with combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain. *Brain Res* 515: 193-206.
- Nilsson OG, Strecker RE, Daszuta A, Bjorklund A (1988) Combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain produces severe deficits in a spatial learning task in the rat. *Brain Res* 453: 235-246.

- O'Keefe J (1983) Spatial memory within and without the hippocampal system. In: *Neurobiology of the Hippocampus* (Seifert W, ed), pp 375-403. London New York Paris San Diego San Francisco Sao Paulo Sydney Tokyo Toronto: Academic Press.
- O'Keefe J, Dostrovsky J (1971) Hippocampus As A Spatial Map - Preliminary Evidence from Unit Activity in Freely-Moving Rat. *Brain Res* 34: 171-&.
- O'Keefe J, Nadel L (1978) *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Oxford University Press.
- Oades RD (1981) Impairments of search behaviour in rats after haloperidol treatment, hippocampal or neocortical damage suggest a mesocorticolimbic role in cognition. *Biol Psychol* 12: 77-85.
- Odio M, Brodish A (1989) Age-Related Adaptation of Pituitary-Adrenocortical Responses to Stress. *Neuroendocrinology* 49: 382-388.
- Ogren SO, Misane I (1998) Animal models for studying serotonin (5-HT) receptor subtypes: Relationship to 5-HT system pathologies. *Nuclear Medicine and Biology* 25: 747-749.
- Oitzl MS, de Kloet ER (1992) Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav Neurosci* 106: 62-71.
- Olton DS (1979) Mazes, maps, and memory. *Am Psychol* 34: 583-596.
- Olton DS (1983) Memory Functions and the Hippocampus. In: *The Neurobiology of the Hippocampus* (Seifert W, ed), pp 335-373. London New York Paris San Diego San Francisco Sao Paulo Sydney Tokyo Toronto: Academic Press.
- Olton DS, Markowska A, Breckler SJ, Wenk GL, Pang KC, Koliatsos V (1991) Individual differences in aging: behavioral and neural analyses. *Biomed Environ Sci* 4: 166-172.
- Olton DS, Samuelson RJ (1976) Remembrance of Places Passed - Spatial Memory in Rats. *Journal of Experimental Psychology-Animal Behavior Processes* 2: 97-116.
- Osteen WK, Spencer RL, Bare DJ, Mcewen BS (1995) Analysis of Severe Photoreceptor Loss and Morris Water-Maze Performance in Aged Rats. *Behav Brain Res* 68: 151-158.
- Packard MG, Cahill L, McGaugh JL (1994) Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 8477-8481.
- Packard MG, Hirsh R, White NM (1989) Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *J Neurosci* 9: 1465-1472.
- Packard MG, McGaugh JL (1992) Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behav Neurosci* 106: 439-446.
- Packard MG, McGaugh JL (1996) Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol Learn Mem* 65: 65-72.

- Packard MG, Teather LA (1997) Double dissociation of hippocampal and dorsal-striatal memory systems by posttraining intracerebral injections of 2-amino-5-phosphopentanoic acid. *Behav Neurosci* 111: 543-551.
- Packard MG, Teather LA (1998) Amygdala modulation of multiple memory systems: hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiol Learn Mem* 69: 163-203.
- Packard MG, White NM (1990) Lesions of the caudate nucleus selectively impair "reference memory" acquisition in the radial maze. *Behav Neural Biol* 53: 39-50.
- Packard MG, White NM (1991) Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behav Neurosci* 105: 295-306.
- Packard MG, Wingard JC (2004) Amygdala and "emotional" modulation of the relative use of multiple memory systems. *Neurobiol Learn Mem* 82: 243-252.
- Papini MR (2003) Comparative psychology of surprising nonreward. *Brain Behav Evol* 62: 83-95.
- Papini MR, Dudley RT (1997) Consequences of surprising reward omissions. *Review of General Psychology* 1: 175-197.
- Pare D (2003) Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Prog Neurobiol* 70: 409-420.
- Parent MB, Baxter MG (2004) Septohippocampal acetylcholine: Involved in but not necessary for learning and memory? *Learn Mem* 11: 9-20.
- Parkinson JA, Cardinal RN, Everitt BJ (2000) Limbic cortical-ventral striatal systems underlying appetitive conditioning. *Prog Brain Res* 126: 263-285.
- Pawlak CR, Ho YJ, Schwarting RK, Bauhofer A (2003) Relationship between striatal levels of interleukin-2 mRNA and plus-maze behaviour in the rat. *Neurosci Lett* 341: 205-208.
- Pawlak CR, Schwarting RK (2002) Object preference and nicotine consumption in rats with high vs. low rearing activity in a novel open field. *Pharmacol Biochem Behav* 73: 679-687.
- Pawlak CR, Schwarting RK (2004) Repeated nicotine treatment in rats with high versus low rearing activity: analyses of behavioural sensitisation and place preference. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Paxinos G, Watson C (1986) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press.
- Pearce JM, Ward-Robinson J, Good M, Fussell C, Aydin A (2001) Influence of a beacon on spatial learning based on the shape of the test environment. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 27: 329-344.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Gollub M, Wellman C (1996) The effects of intrahippocampal BDNF and NGF on spatial learning in aged Long Evans rats. *Molecular and Chemical Neuropathology* 29: 211-226.

- Perrot-Sinal TS, Kavaliers M, Ossenkopp KP (1998) Spatial learning and hippocampal volume in male deer mice: Relations to age, testosterone and adrenal gland weight. *Neuroscience* 86: 1089-1099.
- Petrosini L, Leggio MG, Molinari M (1998) The cerebellum in the spatial problem solving: a co-star or a guest star? *Prog Neurobiol* 56: 191-210.
- Pfister M, Boix F, Huston JP, Schwarting RK (1994) Different effects of scopolamine on extracellular acetylcholine levels in neostriatum and nucleus accumbens measured in vivo: possible interaction with aversive stimulation. *J Neural Transm Gen Sect* 97: 13-25.
- Pitsikas N, Brambilla A, Borsini F (1994) Effect of DAU 6215, a novel 5-HT₃ receptor antagonist, on scopolamine-induced amnesia in the rat in a spatial learning task. *Pharmacol Biochem Behav* 47: 95-99.
- Pleskacheva MG, Wolfer DP, Kupriyanova IF, Nikolenko DL, Scheffrahn H, Dell'Omo G, Lipp HP (2000) Hippocampal mossy fibers and swimming navigation learning in two vole species occupying different habitats. *Hippocampus* 10: 17-30.
- Ploeger GE, Spruijt BM, Cools AR (1994) Spatial localization in the Morris water maze in rats: acquisition is affected by intra-accumbens injections of the dopaminergic antagonist haloperidol. *Behav Neurosci* 108: 927-934.
- Poldrack RA, Packard MG (2003) Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia* 41: 245-251.
- Pouzet B, Zhang WN, Feldon J, Rawlins JNP (2002) Hippocampal lesioned rats are able to learn a spatial position using non-spatial strategies. *Behav Brain Res* 133: 279-291.
- Prado-Alcala RA, Ruiloba MI, Rubio L, Solana-Figueroa R, Medina C, Salado-Castillo R, Quirarte GL (2003a) Regional infusions of serotonin into the striatum and memory consolidation. *Synapse* 47: 169-175.
- Prado-Alcala RA, Solana-Figueroa R, Galindo LE, Medina AC, Quirarte GL (2003b) Blockade of striatal 5-HT₂ receptors produces retrograde amnesia in rats. *Life Sci* 74: 481-488.
- Prados J, Chamizo VD, Mackintosh NJ (1999) Latent inhibition and perceptual learning in a swimming-pool navigation task. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 25: 37-44.
- Prados J, Manteiga RD, Sansa J (2003) Recovery effects after extinction in the Morris swimming pool navigation task. *Learn Behav* 31: 299-304.
- Quirk GJ, Muller RU, Kubie JL (1990) The Firing of Hippocampal Place Cells in the Dark Depends on the Rats Recent Experience. *J Neurosci* 10: 2008-2017.
- Rada PV, Mark GP, Hoebel BG (1993) In vivo modulation of acetylcholine in the nucleus accumbens of freely moving rats: I. Inhibition by serotonin. *Brain Res* 619: 98-104.
- Ragozzino ME (2003) Acetylcholine actions in the dorsomedial striatum support the flexible shifting of response patterns. *Neurobiol Learn Mem* 80: 257-267.
- Ragozzino ME, Choi D (2004) Dynamic changes in acetylcholine output in the medial striatum during place reversal learning. *Learn Mem* 11: 70-77.

- Ragozzino ME, Detrick S, Kesner RP (1999a) Involvement of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in behavioral flexibility for place and response learning. *J Neurosci* 19: 4585-4594.
- Ragozzino ME, Jih J, Tzavos A (2002a) Involvement of the dorsomedial striatum in behavioral flexibility: role of muscarinic cholinergic receptors. *Brain Res* 953: 205-214.
- Ragozzino ME, Kim J, Hassert D, Minniti N, Kiang C (2003) The contribution of the rat prelimbic-infralimbic areas to different forms of task switching. *Behav Neurosci* 117: 1054-1065.
- Ragozzino ME, Ragozzino KE, Mizumori SJ, Kesner RP (2002b) Role of the dorsomedial striatum in behavioral flexibility for response and visual cue discrimination learning. *Behav Neurosci* 116: 105-115.
- Ragozzino ME, Wilcox C, Raso M, Kesner RP (1999b) Involvement of rodent prefrontal cortex subregions in strategy switching. *Behav Neurosci* 113: 32-41.
- Rapp PR, Amaral DG (1992) Individual-Differences in the Cognitive and Neurobiological Consequences of Normal Aging. *Trends in Neurosciences* 15: 340-345.
- Rapp PR, Rosenberg RA, Gallagher M (1987) An evaluation of spatial information processing in aged rats. *Behav Neurosci* 101: 3-12.
- Reading PJ, Dunnett SB, Robbins TW (1991) Dissociable roles of the ventral, medial and lateral striatum on the acquisition and performance of a complex visual stimulus-response habit. *Behav Brain Res* 45: 147-161.
- Redish AD (1999) *Beyond the cognitive map*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- Redish AD (2001) The hippocampal debate: are we asking the right questions? *Behav Brain Res* 127: 81-98.
- Redish AD, Touretzky DS (1997) Cognitive maps beyond the hippocampus. *Hippocampus* 7: 15-35.
- Redish AD, Touretzky DS (1998) The role of the hippocampus in solving the Morris water maze. *Neural Comput* 10: 73-111.
- Ressler KJ, Nemeroff CB (2000) Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety* 12: 2-19.
- Riedel G, Platt B, Micheau J (2003) Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res* 140: 1-47.
- Riekkinen M, Riekkinen P, Riekkinen P, Jr. (1991) Comparison of quisqualic and ibotenic acid nucleus basalis magnocellularis lesions on water-maze and passive avoidance performance. *Brain Res Bull* 27: 119-123.
- Riekkinen M, Tolonen R, Riekkinen P, Jr. (1994) Interaction between 5-HT_{1A} and nicotinic cholinergic receptors in the regulation of water maze navigation behavior. *Brain Res* 649: 174-180.

- Riekkinen P, Ikonen S, Aura J, Riekkinen M (1999) Tetrahydroaminoacridine and D-cycloserine fail to alleviate the water maze spatial navigation defect induced by hippocampal inactivation. *European Journal of Pharmacology* 366: 13-18.
- Riekkinen P, Jr., Riekkinen M, Sirvio J, Miettinen R, Riekkinen P (1991a) Comparison of the effects of acute and chronic ibotenic and quisqualic acid nucleus basalis lesioning. *Brain Res Bull* 27: 199-206.
- Riekkinen P, Jr., Sirvio J, Riekkinen P (1990) Interaction between raphe dorsalis and nucleus basalis magnocellularis in spatial learning. *Brain Res* 527: 342-345.
- Riekkinen P, Jr., Sirvio J, Valjakka A, Miettinen R, Riekkinen P (1991b) Pharmacological consequences of cholinergic plus serotonergic manipulations. *Brain Res* 552: 23-26.
- Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 6: 228-236.
- Robinson L, Harbaran D, Riedel G (2004) Visual acuity in the water maze: sensitivity to muscarinic receptor blockade in rats and mice. *Behav Brain Res* 151: 277-286.
- Rodgers RJ, Cao BJ, Dalvi A, Holmes A (1997) Animal models of anxiety: an ethological perspective. *Braz J Med Biol Res* 30: 289-304.
- Rodgers RJ, Cole JC (1994) Anxiolytic-like effect of (S)-WAY 100135, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, in the murine elevated plus-maze test. *Eur J Pharmacol* 261: 321-325.
- Rodgers RJ, Johnson NJ (1995) Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 52: 297-303.
- Rodgers RJ, Shepherd JK (1993) Influence of prior maze experience on behaviour and response to diazepam in the elevated plus-maze and light/dark tests of anxiety in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 113: 237-242.
- Rodrigo T (2002) Navigational strategies and models. *Psicológica* 23: 3-32.
- Rodrigo T, Chamizo VD, McLaren IP, Mackintosh NJ (1997) Blocking in the spatial domain. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 23: 110-118.
- Roof RL, Stein DG (1999) Gender Differences in Morris water maze performance depend on task parameters. *Physiol Behav* 68: 81-86.
- Roozendaal B (2002) Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 78: 578-595.
- Roozendaal B, Brunson KL, Holloway BL, McGaugh JL, Baram TZ (2002) Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 13908-13913.
- Rosenzweig ES, Barnes CA (2003) Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Prog Neurobiol* 69: 143-179.
- Rosenzweig ES, Rao G, McNaughton BL, Barnes CA (1997) Role of temporal summation in age-related long-term potentiation-induction deficits. *Hippocampus* 7: 549-558.

- Rott C, d'Heureuse V, Kliegel M, Schonemann P, Becker G (2001) The Heidelberg Centenarian Study: Theoretical and methodological foundations of psychosocial research in the oldest old. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 34: 356-364.
- RougePont F, Piazza PV, Kharouby M, Lemoal M, Simon H (1993) Higher and Longer Stress-Induced Increase in Dopamine Concentrations in the Nucleus-Accumbens of Animals Predisposed to Amphetamine Self-Administration - A Microdialysis Study. *Brain Res* 602: 169-174.
- Rowe JW, Kahn RL (1987) Human Aging - Usual and Successful. *Science* 237: 143-149.
- Rowe WB, Spreekmeester E, Meaney MJ, Quirion R, Rochford J (1998) Reactivity to novelty in cognitively-impaired and cognitively-unimpaired aged rats and young rats. *Neuroscience* 83: 669-680.
- Rudy JW, Stadler-Morris S, Albert P (1987) Ontogeny of spatial navigation behaviors in the rat: Dissociation of "proximal"- and "distal"-cue-based behaviors. *Behav Neurosci* 101: 62-73.
- Rudy JW, Sutherland RJ (1989) The hippocampal formation is necessary for rats to learn and remember configural discriminations. *Behav Brain Res* 34: 97-109.
- Sanchez-Moreno J, Rodrigo T, Chamizo VD, Mackintosh NJ (1999) Overshadowing in the spatial domain. *Anim Learn Behav* 27: 391-398.
- Sanders SK, Shekhar A (1991) Blockade of GABAA receptors in the region of the anterior basolateral amygdala of rats elicits increases in heart rate and blood pressure. *Brain Res* 567: 101-110.
- Sanders SK, Shekhar A (1995a) Anxiolytic effects of chlordiazepoxide blocked by injection of GABAA and benzodiazepine receptor antagonists in the region of the anterior basolateral amygdala of rats. *Biol Psychiatry* 37: 473-476.
- Sanders SK, Shekhar A (1995b) Regulation of anxiety by GABAA receptors in the rat amygdala. *Pharmacol Biochem Behav* 52: 701-706.
- Santucci AC, Knott PJ, Haroutunian V (1996) Excessive serotonin release, not depletion, leads to memory impairments in rats. *Eur J Pharmacol* 295: 7-17.
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1983) The Adrenocortical Stress-Response in the Aged Male-Rat - Impairment of Recovery from Stress. *Experimental Gerontology* 18: 55-64.
- Sargolini F, Florian C, Oliverio A, Mele A, Roullet P (2003) Differential involvement of NMDA and AMPA receptors within the nucleus accumbens in consolidation of information necessary for place navigation and guidance strategy of mice. *Learn Mem* 10: 285-292.
- Sarihi A, Motamedi F, Naghdi N, Rashidy-Pour A (2000) Lidocaine reversible inactivation of the median raphe nucleus has no effect on reference memory but enhances working memory versions of the Morris water maze task. *Behav Brain Res* 114: 1-9.
- Sarter M, Bruno JP (1998) Age-related changes in rodent cortical acetylcholine and cognition: main effects of age versus age as an intervening variable. *Brain Res Brain Res Rev* 27: 143-156.

- Sarter M, Bruno JP, Turchi J (1999) Basal forebrain afferent projections modulating cortical acetylcholine, attention, and implications for neuropsychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci* 877: 368-382.
- Sarter M, Markowitsch HJ (1985) Involvement of the amygdala in learning and memory: a critical review, with emphasis on anatomical relations. *Behav Neurosci* 99: 342-380.
- Sarter MF, Bruno JP (1994) Cognitive functions of cortical ACh: lessons from studies on trans-synaptic modulation of activated efflux. *Trends Neurosci* 17: 217-221.
- Saucier D, Hargreaves EL, Boon F, Vanderwolf CH, Cain DP (1996) Detailed behavioral analysis of water maze acquisition under systemic NMDA or muscarinic antagonism: nonspatial pretraining eliminates spatial learning deficits. *Behav Neurosci* 110: 103-116.
- Schacter GB, Yang CR, Innis NK, Mogenson GJ (1989) The role of the hippocampal-nucleus accumbens pathway in radial-arm maze performance. *Brain Res* 494: 339-349.
- Schenk F (1985) Development of Place Navigation in Rats from Weaning to Puberty. *Behavioral and Neural Biology* 43: 69-85.
- Schilwein S, Huston JP, Schwarting RK (2002) Open field habituation learning is improved by nicotine and attenuated by mecamylamine administered posttrial into the nucleus accumbens. *Neurobiol Learn Mem* 77: 277-290.
- Schmajuk NA (1984) Psychological theories of hippocampal function. *Physiological Psychology* 12: 166-183.
- Schoenbaum G, Setlow B (2003) Lesions of nucleus accumbens disrupt learning about aversive outcomes. *J Neurosci* 23: 9833-9841.
- Schulz D, Huston JP (2002) The sliding window correlation procedure for detecting hidden correlations: existence of behavioral subgroups illustrated with aged rats. *J Neurosci Methods* 121: 129-137.
- Schulz D, Huston JP, Jezek K, Haas HL, Roth-Harer A, Selbach O, Luhmann HJ (2002) Water maze performance, exploratory activity, inhibitory avoidance and hippocampal plasticity in aged superior and inferior learners. *Eur J Neurosci* 16: 2175-2185.
- Schulz D, Sergeeva O, Ivanovskii E, Lumann HJ, Haas HL, Huston JP (2004a) Behavioral parameters in aged rats are related to LTP and gene expression of ChAT and NMDA-NR2 subunits in the striatum. *Eur J Neurosci* 19: 1373-1383.
- Schulz D, Topic B, De Souza Silva MA, Huston JP (2004b) Extinction-induced immobility in the water maze and its neurochemical concomitants in aged and adult rats: A possible model for depression? *Neurobiol Learn Mem* 82: 128-141.
- Schweizer T, BIRTHELMER A, LAZARIS A, CASSEL JC, JACKISCH R (2003) 3,4-DAP-evoked transmitter release in hippocampal slices of aged rats with impaired memory. *Brain Res Bull* 62: 129-136.
- Scoville WB, Milner B (1957) Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 20: 11-21.

- Seamans JK, Phillips AG (1994) Selective memory impairments produced by transient lidocaine-induced lesions of the nucleus accumbens in rats. *Behav Neurosci* 108: 456-468.
- Setlow B (1997) The nucleus accumbens and learning and memory. *J Neurosci Res* 49: 515-521.
- Setlow B, McGaugh JL (1998) Sulpiride infused into the nucleus accumbens posttraining impairs memory of spatial water maze training. *Behav Neurosci* 112: 603-610.
- Setlow B, McGaugh JL (1999a) Differential effects of immediate posttraining sulpiride microinfusions into the nucleus accumbens shell and core on Morris water maze retention. *Psychobiology* 27: 248-255.
- Setlow B, McGaugh JL (1999b) Involvement of the posteroventral caudate-putamen in memory consolidation in the Morris water maze. *Neurobiol Learn Mem* 71: 240-247.
- Sherman KA, Kuster JE, Dean RL, Bartus RT, Friedman E (1981) Presynaptic cholinergic mechanisms in brain of aged rats with memory impairments. *Neurobiol Aging* 2: 99-104.
- Shirakawa K, Ichitani Y (2004) Prolonged initiation latency in Morris water maze learning in rats with ibotenic acid lesions to medial striatum: effects of systemic and intranigral muscimol administration. *Brain Res* 1030: 193-200.
- Shukitt-Hale B, Casadesus G, Cantuti-Castelvetri I, Joseph JA (2001) Effect of age on object exploration, habituation, and response to spatial and nonspatial change. *Behav Neurosci* 115: 1059-1064.
- Simon P, Dupuis R, Costentin J (1994) Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions. *Behav Brain Res* 61: 59-64.
- Sirvio J, Lahtinen H, Riekkinen P, Riekkinen PJ (1994a) Spatial-Learning and Noradrenaline Content in the Brain and Periphery of Young and Aged Rats. *Exp Neurol* 125: 312-315.
- Sirvio J, Riekkinen P, Jr., Jakala P, Riekkinen PJ (1994b) Experimental studies on the role of serotonin in cognition. *Prog Neurobiol* 43: 363-379.
- Slotkin TA, Cousins MM, Tate CA, Seidler FJ (2005) Serotonergic cell signaling in an animal model of aging and depression: olfactory bulbectomy elicits different adaptations in brain regions of young adult vs aging rats. *Neuropsychopharmacology* 30: 52-57.
- Solana-Figueroa R, Salado-Castillo R, Galindo LE, Quirarte GL, Prado-Alcala RA (2002) Effects of pretraining intrastratial administration of p-chloroamphetamine on inhibitory avoidance. *Neurobiol Learn Mem* 78: 178-185.
- Solyom L, Miller S (1965) The effect of age-differences on the acquisition of operant and classical conditioned-responses in rats. *J Gerontol* 20: 311-314.
- Spanagel R (2000) Recent animal models of alcoholism. *Alcohol Res Health* 24: 124-131.
- Spreng M, Cotecchia S, Schenk F (2001) A behavioral study of alpha-1b adrenergic receptor knockout mice: increased reaction to novelty and selectively reduced learning capacities. *Neurobiol Learn Mem* 75: 214-229.

- Springer AD, Fraley SM (1981) Extinction of a conditioned taste aversion in young, mid-aged, and aged C57/BL6 mice. *Behavioral and Neural Biology* 32: 282-294.
- Squire LR (1992) Memory and the Hippocampus - A Synthesis from Findings with Rats, Monkeys, and Humans. *Psychological Review* 99: 195-231.
- Squire LR (2004) Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem* 82: 171-177.
- Steckler T, Sahgal A (1995) The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behav Brain Res* 67: 165-199.
- Steinbusch HW, Van Luijckelaar MG, Dijkstra H, Nijssen A, Tonnaer JA (1990) Aging and regenerative capacity of the rat serotonergic system. A morphological, neurochemical and behavioral analysis after transplantation of fetal raphe cells. *Ann N Y Acad Sci* 600: 384-402.
- Steiner H, Huston JP, Morgan S (1986) Apomorphine reverses direction of asymmetry in facial scanning after 10 days of unilateral vibrissae removal in rat: vibrissotomy-induced denervation supersensitivity? *Behav Brain Res* 22: 283-287.
- Stemmelin J, Cassel JC, Kelche C (2003) Morphological alterations in the occipital cortex of aged rats with impaired memory: A Golgi-Cox study. *Exp Brain Res* 151: 380-386.
- Stemmelin J, Lazarus C, Cassel S, Kelche C, Cassel JC (2000) Immunohistochemical and neurochemical correlates of learning deficits in aged rats. *Neuroscience* 96: 275-289.
- Stephens DN, Weidmann R, Quartermain D, Sarter M (1985) Reversal learning in senescent rats. *Behav Brain Res* 17: 193-202.
- Stewart CA, Morris RGM (1993) The watermaze. In: *Behavioral Neuroscience. A Practical Approach* Col. 1 (Sahgal A, ed), pp 107-122. Oxford: IRL Press.
- Stoelzel CR, Stavnezer AJ, Denenberg VH, Ward M, Markus EJ (2002) The effects of aging and dorsal hippocampal lesions: Performance on spatial and nonspatial comparable versions of the water maze. *Neurobiol Learn Mem* 78: 217-233.
- Sutherland RJ, Hamilton DA (2004) Rodent spatial navigation: at the crossroads of cognition and movement. *Neurosci Biobehav Rev* 28: 687-697.
- Sutherland RJ, Rodriguez AJ (1989) The role of the fornix/fimbria and some related subcortical structures in place learning and memory. *Behav Brain Res* 32: 265-277.
- Sutherland RJ, Rudy JW (1989) Configural Association Theory - the Role of the Hippocampal-Formation in Learning, Memory, and Amnesia. *Psychobiology* 17: 129-144.
- Suzuki WA, Clayton NS (2000) The hippocampus and memory: a comparative and ethological perspective. *Curr Opin Neurobiol* 10: 768-773.
- Sykova E, Mazel T, Hasenohrl RU, Harvey AR, Simonova Z, Mulders WH, Huston JP (2002) Learning deficits in aged rats related to decrease in extracellular volume and loss of diffusion anisotropy in hippocampus. *Hippocampus* 12: 269-279.

- Taghzouti K, Lamarque S, Kharouby M, Simon H (1999) Interindividual differences in active and passive behaviors in the forced-swimming test: implications for animal models of psychopathology. *Biol Psychiatry* 45: 750-758.
- Tanila H, Shapiro M, Gallagher M, Eichenbaum H (1997a) Brain aging: Changes in the nature of information coding by the hippocampus. *J Neurosci* 17: 5155-5166.
- Tanila H, Sipila P, Shapiro M, Eichenbaum H (1997b) Brain aging: Impaired coding of novel environmental cues. *J Neurosci* 17: 5167-5174.
- Tarpy RM (1979) *Lernen: experimentelle Grundlagen*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Terry AV, Hernandez CM, Buccafusco JJ, Gattu M (2000) Deficits in spatial learning and nicotinic-acetylcholine receptors in older, spontaneously hypertensive rats. *Neuroscience* 101: 357-368.
- Thiel CM, Huston JP, Schwarting RKW (1998) Hippocampal acetylcholine and habituation learning. *Neuroscience* 85: 1253-1262.
- Thiel CM, Müller CP, Huston JP, Schwarting RKW (1999) High versus low reactivity to a novel environment: Behavioural, pharmacological and neurochemical assessments. *Neuroscience* 93: 243-251.
- Thifault S, Kremarik P, Lalonde R (1998) Effects of bilateral electrolytic lesions of the medial nucleus accumbens on exploration and spatial learning. *Archives of Physiology and Biochemistry* 106: 297-307.
- Todorovic C, Dimitrijevic M, Stanojevic S, Kovacevic-Jovanovic V, Miletic T, Laban O, Radulovic J (2003) Correlation between age-related changes in open field behavior and plaque forming cell response in DA female rats. *International Journal of Neuroscience* 113: 1259-1273.
- Tolman EC (1948) Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review* 189-208.
- Tolman EC, Honzik CH (1930) Introduction and removal of reward, and maze performance in rats. *Univ Calif Publs Psychol* 4: 257-275.
- Tombaugh GC, Rowe WB, Chow AR, Michael TH, Rose GM (2002) Theta-frequency synaptic Potentiation in CA1 in vitro distinguishes cognitively impaired from unimpaired aged Fischer 344 rats. *J Neurosci* 22: 9932-9940.
- Topic B, Jocham G, Schulz D, Steenbergen PJ, Oitzl MS, Meijer OC, Huston JP (2003) Expression of central corticosteroid receptor mRNA in adult and aged rats differs not only as a function of age but also as a function of water maze performance. In: *Abstract Viewer/Itinerary Planner 2003 Program No. 833.15* Washington, DC: Society for Neuroscience.
- Topic B, Tani E, Tsiakitzis K, Kourounakis PN, Dere E, Hasenöhl RU, Hacker R, Mattern CM, Huston JP (2002) Enhanced maze performance and reduced oxidative stress by combined extracts of zingiber officinale and ginkgo biloba in the aged rat. *Neurobiol Aging* 23: 135-143.

- Touyarot K, Venero C, Sandi C (2004) Spatial learning impairment induced by chronic stress is related to individual differences in novelty reactivity: search for neurobiological correlates. *Psychoneuroendocrinology* 29: 290-305.
- Treit D, Fundytus M (1988) Thigmotaxis as a test for anxiolytic activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 31: 959-962.
- Tulving E (1983) *Elements of episodic memory*. Oxford: Clarendon.
- Vallee M, Mayo W, Darnaudery M, Corpechot C, Young J, Koehl M, Le Moal M, Baulieu EE, Robel P, Simon H (1997) Neurosteroids: Deficient cognitive performance in aged rats depends on Low pregnenolone sulfate levels in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94: 14865-14870.
- van der Staay FJ, Blokland A (1996) Behavioral differences between outbred Wistar, inbred Fischer 344, brown Norway, and hybrid Fischer 344 x brown Norway rats. *Physiol Behav* 60: 97-109.
- van der Staay FJ, Schröder HJ, Walther M (2001) Behavioral phenotyping of mouse mutants.
- Vanderwolf CH (1987) Near-total loss of 'learning' and 'memory' as a result of combined cholinergic and serotonergic blockade in the rat. *Behav Brain Res* 23: 43-57.
- Vanderwolf CH (1988) Cerebral activity and behavior: control by central cholinergic and serotonergic systems. *Int Rev Neurobiol* 30: 225-340.
- Venero C, Herrero AI, Sandi C (2002) Individual differences in behavioral reactivity to novelty are associated with spatial learning abilities. *Annual Meeting of the Federation of the Neuroscience Societies* 041.35.
- Venero C, Tilling T, Hermans-Borgmeyer I, Herrero AI, Schachner M, Sandi C (2004) Water maze learning and forebrain mRNA expression of the neural cell adhesion molecule L1. *J Neurosci Res* 75: 172-181.
- Veng LM, Granholm AC, Rose GM (2003) Age-related sex differences in spatial learning and basal forebrain cholinergic neurons in F344 rats. *Physiol Behav* 80: 27-36.
- Viggiano D, Vallone D, Ruocco LA, Sadile AG (2003) Behavioural, pharmacological, morpho-functional molecular studies reveal a hyperfunctioning mesocortical dopamine system in an animal model of attention deficit and hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 683-689.
- Vizi ES, Kiss JP (1998) Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: Synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus* 8: 566-607.
- Voikar V, Koks S, Vasar E, Rauvala H (2001) Strain and gender differences in the behavior of mouse lines commonly used in transgenic studies. *Physiol Behav* 72: 271-281.
- Waite JJ, Chen AD, Wardlow ML, Thal LJ (1994) Behavioral and Biochemical Consequences of Combined Lesions of the Medial Septum Diagonal Band and Nucleus Basalis in the Rat When Ibotenic Acid, Quisqualic Acid, and Ampa Are Used. *Exp Neurol* 130: 214-229.

- Wallace JE, Krauter EE, Campbell BA (1980) Animal models of declining memory in the aged: short-term and spatial memory in the aged rat. *J Gerontol* 35: 355-363.
- Warburton EC, Aggleton JP (1999) Differential deficits in the Morris water maze following cytotoxic lesions of the anterior thalamus and fornix transection. *Behav Brain Res* 98: 27-38.
- Warburton EC, Koder T, Cho K, Massey PV, Duguid G, Barker GRI, Aggleton JP, Bashir ZI, Brown MW (2003) Cholinergic neurotransmission is essential for perirhinal cortical plasticity and recognition memory. *Neuron* 38: 987-996.
- Whishaw IQ (1985a) Cholinergic receptor blockade in the rat impairs locale but not taxon strategies for place navigation in a swimming pool. *Behav Neurosci* 99: 979-1005.
- Whishaw IQ (1985b) Formation of a place learning-set by the rat: a new paradigm for neurobehavioral studies. *Physiol Behav* 35: 139-143.
- Whishaw IQ (1989) Dissociating performance and learning deficits on spatial navigation tasks in rats subjected to cholinergic muscarinic blockade. *Brain Res Bull* 23: 347-358.
- Whishaw IQ (1998) Place learning in hippocampal rats and the path integration hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 22: 209-220.
- Whishaw IQ, Cassel JC, Jarrard LE (1995) Rats with fimbria-fornix lesions display a place response in a swimming pool: a dissociation between getting there and knowing where. *J Neurosci* 15: 5779-5788.
- Whishaw IQ, Jarrard LE (1996) Evidence for extrahippocampal involvement in place learning and hippocampal involvement in path integration. *Hippocampus* 6: 513-524.
- Whishaw IQ, Mittleman G (1986) Visits to starts, routes, and places by rats (*Rattus norvegicus*) in swimming pool navigation tasks. *J Comp Psychol* 100: 422-431.
- Whishaw IQ, Mittleman G, Bunch ST, Dunnett SB (1987) Impairments in the acquisition, retention and selection of spatial navigation strategies after medial caudate-putamen lesions in rats. *Behav Brain Res* 24: 125-138.
- Whishaw IQ, Petrie BF (1988) Cholinergic Blockade in the Rat Impairs Strategy Selection But Not Learning and Retention of Nonspatial Visual-Discrimination Problems in A Swimming Pool. *Behav Neurosci* 102: 662-677.
- Whishaw IQ, Tomie JA (1987) Cholinergic Receptor Blockade Produces Impairments in A Sensorimotor Subsystem for Place Navigation in the Rat - Evidence from Sensory, Motor, and Acquisition Tests in A Swimming Pool. *Behav Neurosci* 101: 603-616.
- Whishaw IQ, Tomie JA (1996) Of mice and mazes: Similarities between mice and rats on dry land but not water mazes. *Physiol Behav* 60: 1191-1197.
- White NM (1989) Reward or reinforcement: what's the difference? *Neurosci Biobehav Rev* 13: 181-186.
- White NM, McDonald RJ (2002) Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem* 77: 125-184.

- Wiener SI, Paul CA, Eichenbaum H (1989) Spatial and Behavioral-Correlates of Hippocampal Neuronal-Activity. *J Neurosci* 9: 2737-2763.
- Winstanley CA, Chudasama Y, Dalley JW, Theobald DEH, Glennon JC, Robbins TW (2003) Intra-prefrontal S-OH-DPAT and M100907 improve visuospatial attention and decrease impulsivity on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology* 167: 304-314.
- Wolfer DP, Lipp HP (2000) Dissecting the behaviour of transgenic mice: is it the mutation, the genetic background, or the environment? *Exp Physiol* 85: 627-634.
- Wolfer DP, Stagljar-Bozicevic M, Errington ML, Lipp HP (1998) Spatial memory and learning in transgenic mice: fact or artifact? *News Physiol Sci* 13: 118-123.
- Wyss JM, Chambless BD, Kadish I, van Groen T (2000) Age-related decline in water maze learning and memory in rats: strain differences. *Neurobiol Aging* 21: 671-681.
- Yau JL, Morris RG, Seckl JR (1994) Hippocampal corticosteroid receptor mRNA expression and spatial learning in the aged Wistar rat. *Brain Res* 657: 59-64.
- Yau JL, Olsson T, Morris RG, Meaney MJ, Seckl JR (1995) Glucocorticoids, hippocampal corticosteroid receptor gene expression and antidepressant treatment: relationship with spatial learning in young and aged rats. *Neuroscience* 66: 571-581.
- Zhao H, Xu H, Xu XH (2004) Effects of naloxone on the long-term potentiation of EPSPs from the pathway of Schaffer collateral to CA1 region of hippocampus in aged rats with declined memory. *Brain Res* 996: 111-116.
- Zhou J, Zhang HY, Tang XC (2001) Huperzine A attenuates cognitive deficits and hippocampal neuronal damage after transient global ischemia in gerbils. *Neuroscience Letters* 313: 137-140.

IV. Anhang

Tabelle 1: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (oben) sowie zugehörige p-Werte (unten) für die adulten Tiere zwischen den Parametern im Offenfeld und der Neurochemie. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den alten Tieren auftraten.	207
Tabelle 2: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und zugehörige p-Werte (untere Zeile) bei den alten Tieren zwischen den Verhaltensparametern im Offenfeld und der Neurochemie. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den adulten Tieren auftraten.	208
Tabelle 3: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) und zugehörige p-Werte (Zelle, unten) für die beiden Altersgruppen zwischen den Parametern der Objektexploration und den serotoninerger Parametern. In Kursivschrift sind Tendenzen markiert.	209
Tabelle 4: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) und zugehörige p-Werte (Zelle, unten) für die beiden Altersgruppen zwischen den Parametern der Objektexploration und den acetylcholinergen sowie dem relativen Anteil zwischen ACh und 5-HT in den erhobenen Gehirnregionen. In Kursivschrift sind Tendenzen markiert.	210
Tabelle 5: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörige p-Werte (Zelle, unten) zwischen den Frequenzen der EPM Parameter und der Neurochemie für die adulten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den alten Tieren auftraten.	211
Tabelle 6: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörige p-Werte (Zelle, unten) zwischen den Frequenzen des EPM und der Neurochemie für die alten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den adulten Tieren auftraten.	212
Tabelle 7: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörigen p-Werte (Zelle, unten) zwischen der Dauer der Verhaltensparameter im EPM und der Neurochemie für die adulten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den alten Tieren auftraten.....	213
Tabelle 8: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörigen p-Werte (Zelle, unten) zwischen der Dauer der Verhaltensparameter im EPM und der Neurochemie für die alten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den adulten Tieren auftraten.....	214
Tabelle 9: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörige p-Werte (Zelle, unten) für die relativen Anteile diverser Verhaltensparameter des EPM und der Neurochemie für die adulten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert.....	215
Tabelle 10: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörige p-Werte (Zelle, unten) zwischen den relativen Anteilen diverser Verhaltensparameter des EPM und der Neurochemie für die alten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert.	216

Tabelle 1: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (oben) sowie zugehörige p-Werte (unten) für die adulten Tiere zwischen den Parametern im Offenfeld und der Neurochemie. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den alten Tieren auftraten.

	Anzahl Aufrichte- verhalten Tag 2	Dauer Aufrichte- verhalten Tag 2	Habitua- tion Aufrichte- verhalten (Dauer)	Lokomo- tion Peripherie Tag 1	Lokomo- tion Peripherie Tag 2	Habitua- tion Lokomo- tion Peripherie	Lokomo- tion (gesamt) Tag 1	Lokomo- tion (gesamt) Tag 2	Habitua- tion Lokomo- tion (gesamt)
5-HT									
FC				<i>0.4131</i> <i>0.0702</i>	0.6220 0.0034		<i>0.4391</i> <i>0.0528</i>	0.6509 0.0019	
NS							<i>0.4451</i> <i>0.0492</i>		
H/NS			-0.4596 <i>0.0477</i>			-0.5228 <i>0.0180</i>			-0.5459 <i>0.0128</i>
H/AM	0.5516 <i>0.0144</i>	0.4684 <i>0.0431</i>							
AM/NS	-0.4875 <i>0.0343</i>								
AM/FC		-0.4860 <i>0.0349</i>							
ACh									
FC		0.4842 <i>0.0357</i>							
VS		0.4947 <i>0.0313</i>				-0.5092 <i>0.0218</i>			-0.4782 <i>0.0330</i>
STR						-0.5385 <i>0.0143</i>			-0.4226 <i>0.0634</i>
H					<i>0.4413</i> <i>0.0515</i>				
H/NS				0.4447 <i>0.0495</i>					
H/VS							<i>0.4090</i> <i>0.0733</i>		
H/STR				<i>0.4086</i> <i>0.0737</i>			<i>0.4075</i> <i>0.0745</i>		
H/AM		0.4649 <i>0.0449</i>	-0.4474 <i>0.0548</i>			-0.4851 <i>0.0301</i>			
AM/NS			<i>0.4351</i> <i>0.0626</i>			0.5243 <i>0.0176</i>			0.4541 <i>0.0443</i>
AM/VS		-0.5263 <i>0.0206</i>				<i>0.4205</i> <i>0.0649</i>			<i>0.4301</i> <i>0.0584</i>
AM/STR		-0.4737 <i>0.0405</i>				0.4994 <i>0.0250</i>			0.4481 <i>0.0475</i>
AM/FC		-0.6175 <i>0.0048</i>	<i>0.4140</i> <i>0.0780</i>						
ACh/5-HT									
NS				-0.4597 <i>0.0414</i>		-0.4182 <i>0.0665</i>			
VS		<i>0.4281</i> <i>0.0675</i>							
FC								-0.5357 <i>0.0149</i>	

Tabelle 2: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (obere Zeile) und zugehörige p-Werte (untere Zeile) bei den alten Tieren zwischen den Verhaltensparametern im Offenfeld und der Neurochemie. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den adulten Tieren auftraten.

	Habituation Aufrichteverhalten (Dauer)	Habituation Lokomotion Peripherie	Habituation Lokomotion (gesamt)
5-HT			
H		0.4477 0.0248	<i>0.3662</i> <i>0.0718</i>
H/AM		0.4169 0.0381	
ACh			
FC		<i>0.3504</i> <i>0.0731</i>	
VS		0.4908 0.0093	0.4579 0.0163
STR		0.4866 0.0101	0.4396 0.0218
AM/VS		-0.4396 0.0218	-0.4103 0.0335
NS/VS		-0.3529 0.0710	
AM/FC	-0.4872 0.00104		
ACh/5-HT			
H		-0.3708 0.0681	

Tabelle 3: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) und zugehörige p-Werte (Zelle, unten) für die beiden Altersgruppen zwischen den Parametern der Objektexploration und den serotoninerger Parametern. In Kursivschrift sind Tendenzen markiert.

	Anzahl Objektexploration Tag 1		Dauer Objektexploration Tag 1		Anzahl der Exploration des bekannten Objektes		Dauer der Exploration des bekannten Objektes		Anzahl der Exploration des neuen Objektes		Dauer der Exploration des neuen Objektes		Diskriminationsindex	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
5-HT														
NS			0.591		0.536		0.480		0.567		0.579			
			0.006		0.015		0.032		0.009		0.007			
VS								0.408						
								0.035						
STR								0.408			<i>0.442</i>			
								0.035			<i>0.051</i>			
FC									0.521		0.532			
									0.019		0.016			
H/NS									-0.496		-0.641			
									0.026		0.002			
H/VS								-0.460		-0.368				
								0.021		<i>0.070</i>				
H/STR								-0.485						
								0.014						
H/AM								-0.405		-0.405				
								0.045		0.045				
AM/NS			-0.453		-0.502				-0.683		-0.570			
			0.045		0.024				0.001		0.009			
AM/STR									-0.462		-0.442			
									0.040		<i>0.051</i>			
AM/FC						0.386								
						0.047								
NS/VS		<i>0.351</i>	0.469		0.581				0.511		<i>0.420</i>			
		<i>0.073</i>	0.037		0.007				0.021		<i>0.066</i>			

Tabelle 4: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) und zugehörige p-Werte (Zelle, unten) für die beiden Altersgruppen zwischen den Parametern der Objektexploration und den acetylcholinergen sowie dem relativen Anteil zwischen ACh und 5-HT in den erhobenen Gehirnregionen. In Kursivschrift sind Tendenzen markiert.

	Anzahl Objektexploration Tag 1		Dauer Objektexploration Tag 1		Anzahl der Exploration des bekannten Objektes		Dauer der Exploration des bekannten Objektes		Anzahl der Exploration des neuen Objektes		Dauer der Exploration des neuen Objektes		Diskriminationsindex	
	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt	adult	alt
ACh														
H											0.468 0.038			
NS												-0.383 0.048	-0.496 0.009	
VS							-0.423 0.028		-0.443 0.021					
STR							-0.367 0.060		-0.455 0.017		-0.366 0.060			
FC											-0.355 0.069			
H/NS			0.641 0.002		0.703 0.001		0.477 0.034		0.521 0.018		0.723 <0.01		0.526 0.005	
H/VS									0.406 0.036		0.555 0.011			
H/STR			0.507 0.023								0.630 0.003		0.419 0.030	
H/FC													0.385 0.048	
AM/NS			0.526 0.017		0.415 0.069								0.500 0.008	
AM/VS							0.432 0.024				0.411 0.072			
NS/VS							0.425 0.027							
ACh/5-HT														
NS	-0.410 0.034	-0.624 0.003			-0.566 0.009		-0.420 0.066		-0.530 0.016		-0.582 0.007			
VS							-0.556 0.003							
STR							-0.552 0.003							

Tabelle 5: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörige p-Werte (Zelle, unten) zwischen den Frequenzen der EPM Parameter und der Neurochemie für die adulten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den alten Tieren auftraten.

	Eintritte in die offenen Arme	Eintritte in die geschlossenen Arme	Eintritte ins Zentrum	Anzahl Aufrichte- verhalten	Anzahl Risk Assessment	Anzahl Scanning	Anzahl End-Activity
5-HT							
H/NS			-0.4533 0.0447				
H/AM	-0.4390 0.0528		-0.5133 0.0206				
AM/VS							0.5094 0.0218
AM/STR							0.4064 0.0753
ACh							
FC						-0.3597 0.0654	
NS		-0.4295 0.0588			-0.4070 0.0749		
AM/VS			0.4244 0.0622				

Tabelle 6: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörige p-Werte (Zelle, unten) zwischen den Frequenzen des EPM und der Neurochemie für die alten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den adulten Tieren auftraten.

	Eintritte in die offenen Arm	Eintritte in die geschlossenen Arme	Eintritte ins Zentrum	Anzahl Aufrichte- verhalten	Anzahl Risk Assessment	Anzahl Scanning	Anzahl End-Activity
5-HT							
H				-0.4177 0.0422			
H/NS		-0.3733 0.0660		-0.4116 0.0457	-0.4556 0.0253		
H/VS				-0.4374 0.0326	-0.3943 0.0566		
H/STR		-0.3679 0.0704		-0.4217 0.0401	-0.4635 0.0225		
H/FC				-0.4465 0.0287	-0.4438 0.0298		
H/AM					-0.3934 0.0572		
ACh							
FC				0.3938 0.0466		-0.3597 0.0654	
NS					0.4008 0.0424		-0.5285 0.0046
VS	-0.4440 0.0203						
AM					0.4001 0.0428		
NS/VS					0.5263 0.0057		
ACh/5-HT							
H					0.4018 0.0517		
VS		-0.4133 0.0701					

Tabelle 7: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörigen p-Werte (Zelle, unten) zwischen der Dauer der Verhaltensparameter im EPM und der Neurochemie für die adulten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den alten Tieren auftraten.

	Zeit auf den offenen Armen	Zeit in den geschlossenen Armen	Zeit im Zentrum	Zeit Aufrichte- verhalten	Zeit Risk Assessment	Zeit Scanning	Zeit End-Activity
5-HT							
H/VS			-0.4677 0.0376				
H/STR			-0.5143 0.0203				
H/FC			-0.5669 0.0091				
AM/VS	0.4466	-0.4632		-0.4286			0.5403
AM/STR	0.0484	0.0397		0.0594			0.0139
ACh							0.5245
H/AM						-0.4165 0.0677	0.0176
AM/NS	0.4962				-0.5323 0.0157	0.4647 0.0390	
ACh/5-HT							
H			0.4286 0.0594				
NS					0.4361 0.0546		
VS				-0.4541 0.0443			

Tabelle 8: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörigen p-Werte (Zelle, unten) zwischen der Dauer der Verhaltensparameter im EPM und der Neurochemie für die alten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert. Grau unterlegt sind diejenigen Korrelationen, die auch bei den adulten Tieren auftraten.

	Zeit auf den offenen Armen	Zeit in den geschlossenen Armen	Zeit im Zentrum	Zeit Aufrichte- verhalten	Zeit Risk Assessment	Zeit Scanning	Zeit End-Activity
5-HT							
H				-0.5513 0.0052	-0.6261 0.0011		
AM				-0.4250 0.0305			
H/NS				-0.5904 0.0024	-0.6096 0.0016		
H/VS	0.3708 0.0681			-0.5600 0.0044	-0.4974 0.0134		
H/STR				-0.5687 0.0037	-0.6130 0.0014		
H/FC				-0.5061 0.0116	-0.5226 0.0088		
H/AM					-0.5070 0.0115		
AM/NS				-0.3887 0.0497	-0.3908 0.0484		
AM/STR				-0.3860 0.0515			
ACh							
FC	-0.3483 0.0750			0.3935 0.0467			-0.3721 0.0560
NS		0.4554 0.0170		0.3545 0.0756			-0.4921 0.0091
H/FC					-0.4031 0.0412		
AM/NS					-0.3579 0.0726		
NS/VS					0.4865 0.0117		
ACh/5-HT							
H		0.4286 0.0594		0.6530 0.0005	0.6600 0.0004		
AM				0.4085 0.0383			

Tabelle 9: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörige p-Werte (Zelle, unten) für die relativen Anteile diverser Verhaltensparameter des EPM und der Neurochemie für die adulten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert.

	Scanning	Risk End activity	offen zu geschlossen Anzahl	offen zu geschlossen Dauer	Anzahl Fäkalboli
5-HT					
H		0.4602 0.0412			
H/NS		0.5714 0.0085			
H/VS		0.4586 0.0420			
H/STR		0.6060 0.0046			
H/FC		0.5970 0.0055			
AM/VS		<i>0.4075</i> <i>0.0745</i>		0.4677 0.0376	
AM/STR		0.5023 0.0240			
ACh					
NS	-0.4586 0.0420				
VS	-0.1233 <i>0.6045</i>				
H/NS					-0.4209 0.0646
AM/NS				0.4376 0.0537	
ACh/5-HT					
H		-0.5504 0.0119			

Tabelle 10: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Zelle, oben) sowie zugehörige p-Werte (Zelle, unten) zwischen den relativen Anteilen diverser Verhaltensparameter des EPM und der Neurochemie für die alten Tiere. Tendenzen sind durch Kursivschrift indiziert.

	Scanning	Risk End activity	offen zu geschlossen Anzahl	offen zu geschlossen Dauer	Anzahl Fäkalboli
5-HT					
VS					0.5928 0.0011
NS					0.4358 0.0231
STR					0.5784 0.0016
H/NS			0.3936 0.0516		
H/VS			0.5029 0.0104		
H/STR			0.4662 0.0188		
H/FC			0.3700 0.0687		
ACh					
FC			-0.3517 0.0721		
NS		-0.4446 0.0202	-0.3970 0.0403		
STR		-0.3699 0.0576			
AM			-0.3942 0.0419		
H/VS	-0.3499 0.0736				
AM/FC		0.3882 0.0454		0.1334 0.5071	
ACh/5-HT					
FC	0.3773 0.0523				
NS					-0.4566 0.0167
VS					-0.5109 0.0065
STR					-0.5819 0.0015