

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Ergebnisse der Methodenentwicklung zur Messung der Impulsivität

Bei der Erfassung der Anzahl der Versuchstage, die die Ratten eines Stammes benötigen, um einen Lernerfolg aufzuweisen (*Parameter I*), ergab sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Fischer-Ratten und den Wistar-Ratten. Bereits am zweiten Versuchstag hatten 20% der Wistar-Ratten das Tastendrücken gelernt, wohingegen erst am vierten Versuchstag Fischer-Ratten (10%) erstmals begannen, die Tasten zu drücken. Innerhalb von sieben Tagen haben alle Tiere des Wistar-Stammes das Tastendrücken erlernt. Im Vergleich dazu hatten weniger als die Hälfte (30%) der Fischer-Ratten einen Lernerfolg aufzuweisen (Abb.6).

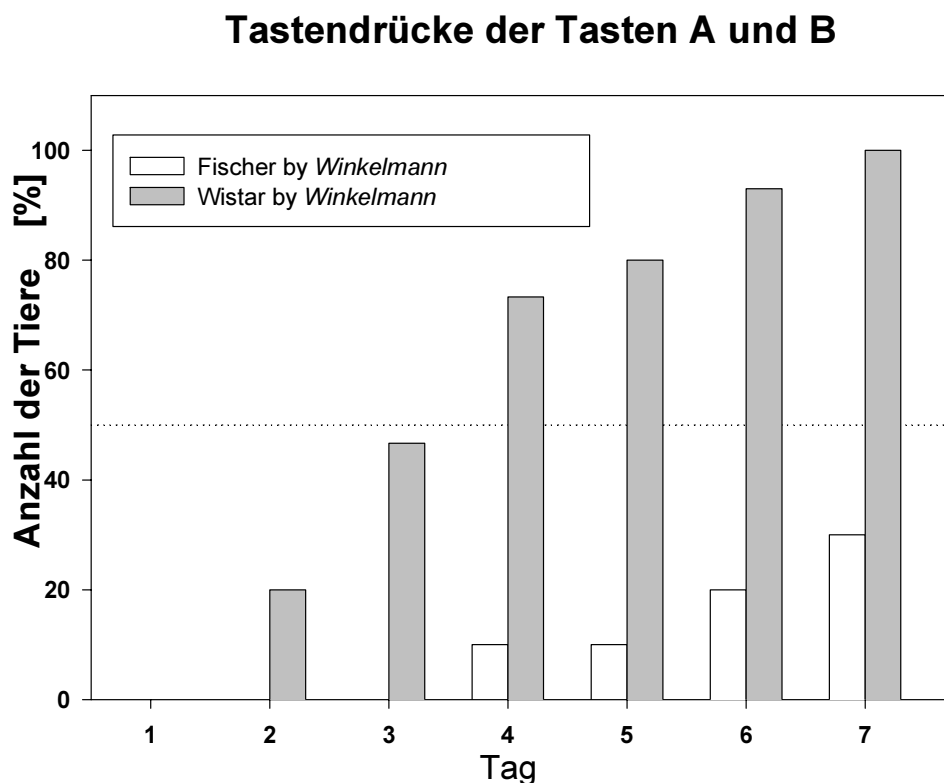


Abbildung 6:

Prozentualer Anteil der Wistar/Winkelmann-Ratten (n=20) und der Fischer/Winkelmann-Ratten (n=10), die einen Lernerfolg an den sieben aufeinanderfolgenden Versuchstagen aufwiesen.

Die Fischer-Ratten zeigten im Vergleich zu den Wistar-Ratten ein äußerst geringes Explorationsverhalten, welches die Grundvoraussetzung für das Erlernen des Tastendrucks ist. Da weniger als die Hälfte der gesamten Fischer-Ratten einen Lernerfolg aufwiesen, wurden diese Tiere von allen weiteren Versuchen ausgeschlossen. Es wurden alle weiteren Versuche zur Erfassung der für den Versuchsaufbau relevanten Parameter nur mit den Wistar/Winkelmann- und den Wistar/BgVV-Ratten durchgeführt.

Die Erfassung der täglichen Versuchsdauer (*Parameter II*) ergab, daß zwischen 10 und 15 min. alle Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten die Tasten betätigten. Nach 20 min. wurden die Tasten nur noch von 80% der Tiere gedrückt und nach 25 min. verloren bereits 40% der Tiere das Interesse an den Tasten. Aus diesem Verhalten ergab sich eine effektive Versuchszeit von 30 min. Diese Zeit war somit maßgebend für die tägliche Versuchsdauer eines jeden Tieres in den anschließenden Versuchen (Abb.7).

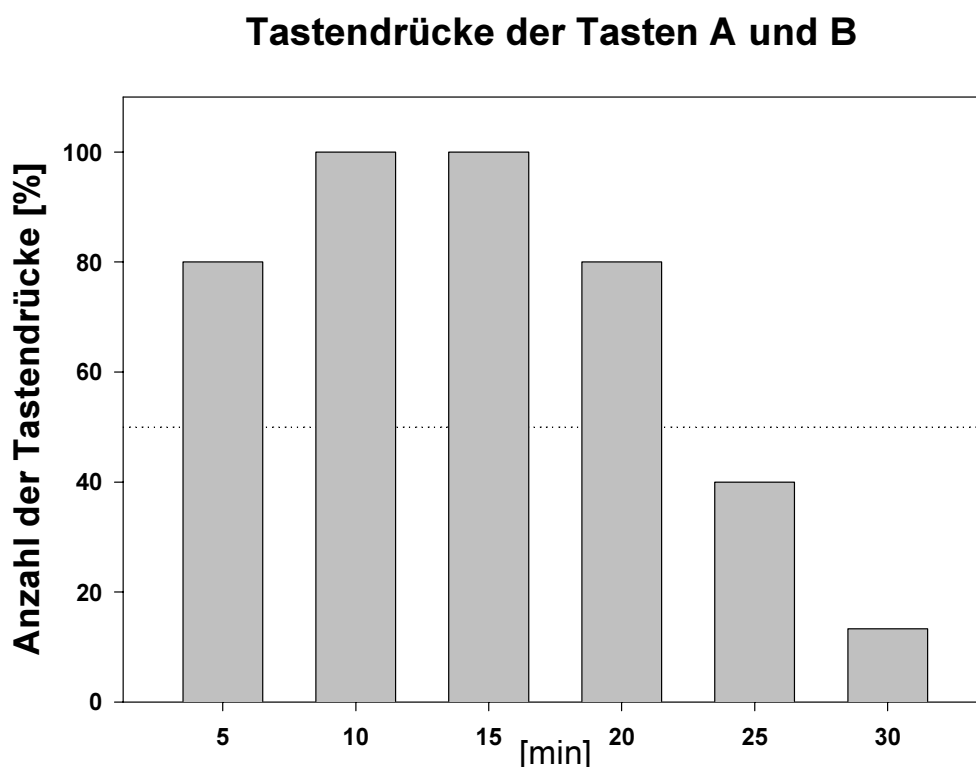


Abbildung 7:

Prozentualer Anteil der Tastendrucke in der gemessenen Zeit, in der die Wistar/Winkelmann (n=10)- und die Wistar/BgVV-Ratten (n=10) die Tasten betätigen.

Im Laufe der Methodenentwicklung ergab sich die Problematik, daß die Tiere zwar das Tastendrücken erlernten, jedoch nicht beide Tasten „benutzten“, um an das Futter zu gelangen. Sobald ein Tier den Druck auf eine der beiden Tasten mit der damit verbundenen Futterausgabe verknüpfte, wurde jeweils nur die Taste betätigt, an der die Ratte erstmals eine Belohnung bekam und damit einen Lernerfolg hatte. Die jeweils andere Taste wurde ignoriert. Wurde der Versuch an mehreren Tagen hintereinander wiederholt, änderte sich nichts an der Auswahl der Tasten und jedes Tier betätigte individuell verschieden die jeweilige „erfolgreiche“ Taste, um an das Futter zu gelangen. Das Betätigen beider Tasten und damit das Erlernen der unterschiedlichen Funktionen der Tasten ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die weitere Entwicklung der Methodik. Daraufhin wurden sieben unterschiedliche Trainingsmethoden (siehe Tab.2) entwickelt, um den Ratten die unterschiedlichen Funktionen der Taste A und Taste B zu vermitteln. Die Anwendung der Trainingsmethoden 1.-6. führte bei den Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten zu keiner Verhaltensänderung. Nachdem alle Tiere aufgrund des Aufbaus der Trainingsmethoden zwangsläufig sowohl Taste A als auch Taste B innerhalb der ersten acht Trainingstage gedrückt haben, zeigten dennoch am neunten Trainingstag alle Tiere dasselbe Verhaltensmuster wie zuvor. Die Tiere betätigten weiterhin eine einzige Taste, ohne die jeweils andere Taste „auszuprobieren“, obwohl am neunten Trainingstag aller Methoden beide Tasten vorhanden waren. Im Vergleich dazu drückten die Wistar/Winkelmann- und die Wistar/BgVV-Ratten am neunten Trainingstag mit der siebten Trainingsmethode sowohl die Taste, an der sie zum ersten Mal das Tastendrücken mit einer Belohnung verknüpften, als auch die jeweilige andere Taste, an der sie vor Beginn der Trainingsmethoden kein Interesse hatten. Somit hatte sich die siebte Trainingsmethode für die weitere Entwicklung der Methodik bewährt.

In den vorangegangenen Versuchen wurde den Ratten als kleine Belohnung nach Druck auf Taste A ein Futterpellet ausgegeben und als große Belohnung nach Druck auf Taste B fünf Futterpellets. Obwohl die Zeitverzögerung zwischen Druck auf Taste B und der Ausgabe der großen Belohnung nur drei Sekunden betrug, wurde die Taste A dennoch wesentlich öfter (140 mal) betätigt als Taste B. Daraufhin wurde die Anzahl der Futterpellets der großen Belohnung auf 12 Stück pro Tastendruck auf Taste B erhöht (*Parameter III*). Die Auswahl zwischen Taste A und Taste B seitens der Versuchstiere war daraufhin nahezu ausgeglichen, die Gesamtzahl der Tastendrucke allerdings wesentlich geringer (Abb.8).

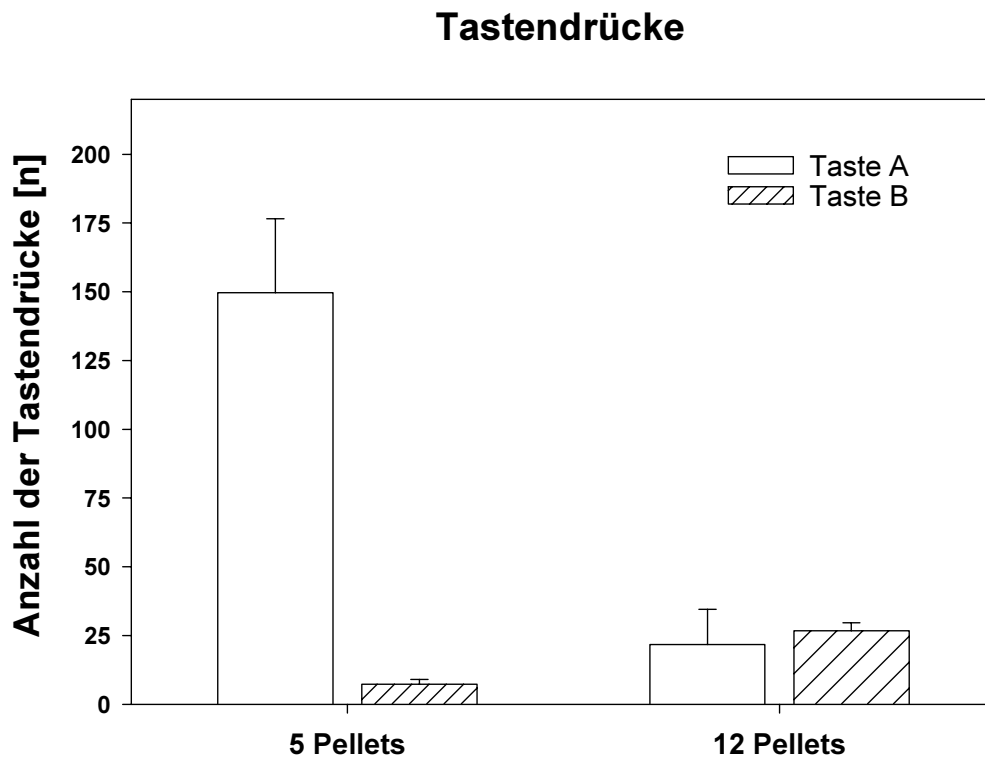


Abbildung 8:

Auswahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B im Vergleich zwischen fünf Futterpellets als große Belohnung und 12 Futterpellets als große Belohnung.

Die Ermittlung der maximalen Zeitverzögerung zwischen dem Drücken der Taste B und der Ausgabe der großen Belohnung (*Parameter IV*) ergab, daß die Anzahl der Tastendrücke auf Taste B bei der Erhöhung der Zeitverzögerung von fünf auf acht Sekunden, geringgradig abnahm. Die Anzahl der Tastendrücke auf Taste B bleibt bei der Erhöhung der Zeitverzögerung von acht auf zehn und 12 Sekunden nahezu unverändert. Ab einer Zeitverzögerung von 14 Sekunden nimmt die Anzahl der Tastendrücke auf Taste B kontinuierlich ab. In den nachfolgenden Versuchen wurde die Zeitverzögerung zwischen Druck auf Taste B und Ausgabe der großen Belohnung auf 14 Sekunden festgelegt.(Abb.9)

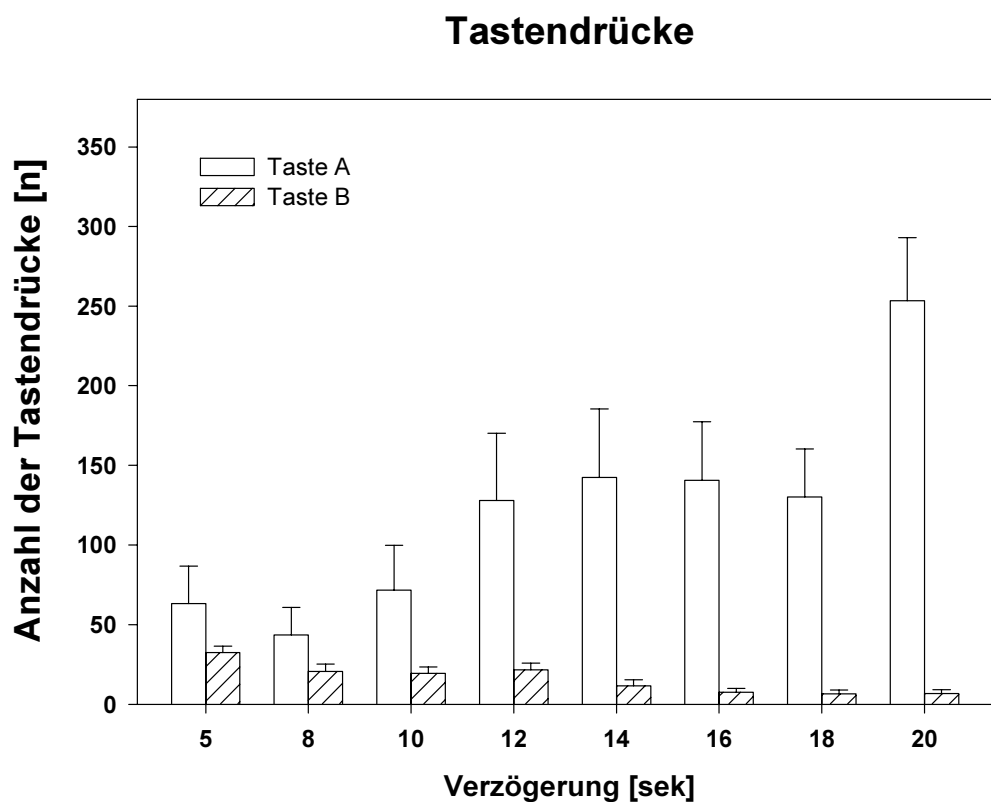


Abbildung 9:

Anzahl der Tastendrücke auf Taste A und Taste B in Abhängigkeit von der eingeschalteten Zeitverzögerung in Sekunden zwischen dem Tastendruck auf Taste B und der Ausgabe der großen Belohnung.

3.2.2. Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

An 45 Wistar/Winkelmann-Ratten und 45 Wistar/BgVV-Ratten wurde die Wirkung von Clomipramin, Selegilin und Diazepam auf die Impulsivität getestet. Eine Behandlungsgruppe bestand somit aus jeweils 15 Tieren. Die einzelnen Dosierungen der jeweiligen Substanz wurden im Abstand von sieben Tagen appliziert. Sieben Tage vor Beginn der jeweiligen Substanzreihe wurde eine NaCl-Lösung als Kontrollsubstanz verabreicht. Die Interpretation der Impulsivität richtet sich nach der Auswahl der Tasten. Die bevorzugte Wahl der Taste B mit der verzögerten großen Belohnung wird als eine verminderte Impulsivität gewertet. Eine Zunahme oder Abnahme der Anzahl der Tastendrucke insgesamt wurde als eine gesteigerte oder reduzierte Aktivität betrachtet.

3.2.2.1. Wirkung von Clomipramin auf die Impulsivität von Wistar/Winkelmann – und Wistar/BgVV-Ratten

Bei den Wistar/Winkelmann-Ratten blieb die Gesamtzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B sowohl nach der Applikation von NaCl als auch von Clomipramin in den unterschiedlichen Dosierungen nahezu unverändert. Es kann geschlußfolgert werden, daß Clomipramin keinen Einfluß auf die Aktivität der Tiere nahm (Abb.10).

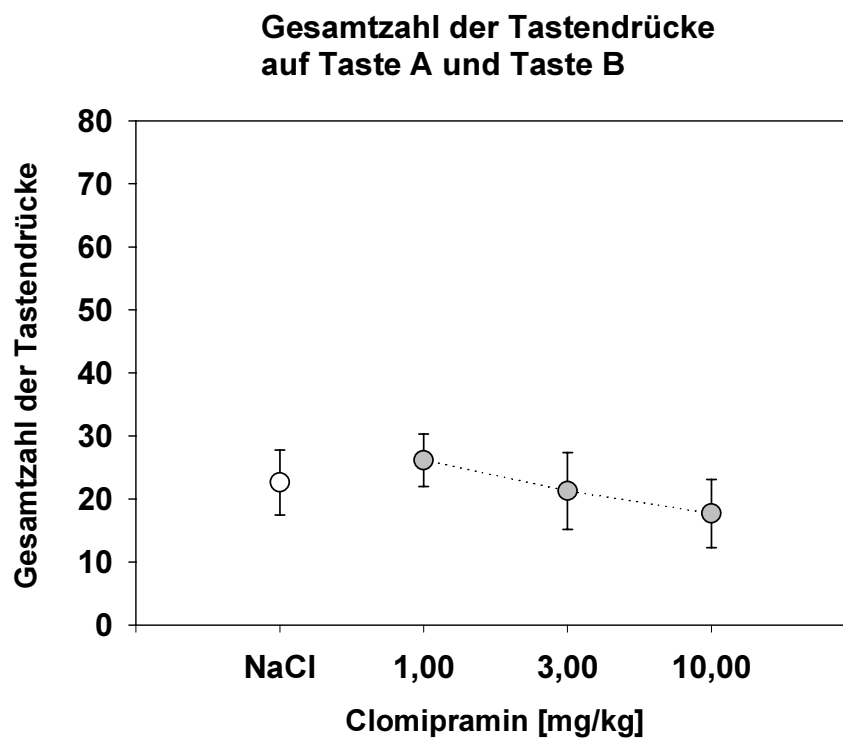


Abbildung 10:

Gesamtzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B der mit NaCl sowie mit 1,0; 3,0; und 10,0 mg/kg Clomipramin behandelten Wistar/Winkelmann-Ratten (n=15). Es sind die Mittelwerte ± SEM dargestellt.

Die Applikation von 1,0 mg/kg Clomipramin ergab bei den Wistar/Winkelmann-Ratten einen geringen Anstieg des prozentualen Anteils der Tastendrucke auf Taste B. Ein signifikanter Unterschied lag zwischen NaCl und 1,0mg Clomipramin, sowie zwischen den einzelnen Dosierungen des Clomipramins allerdings nicht vor (Abb.11).

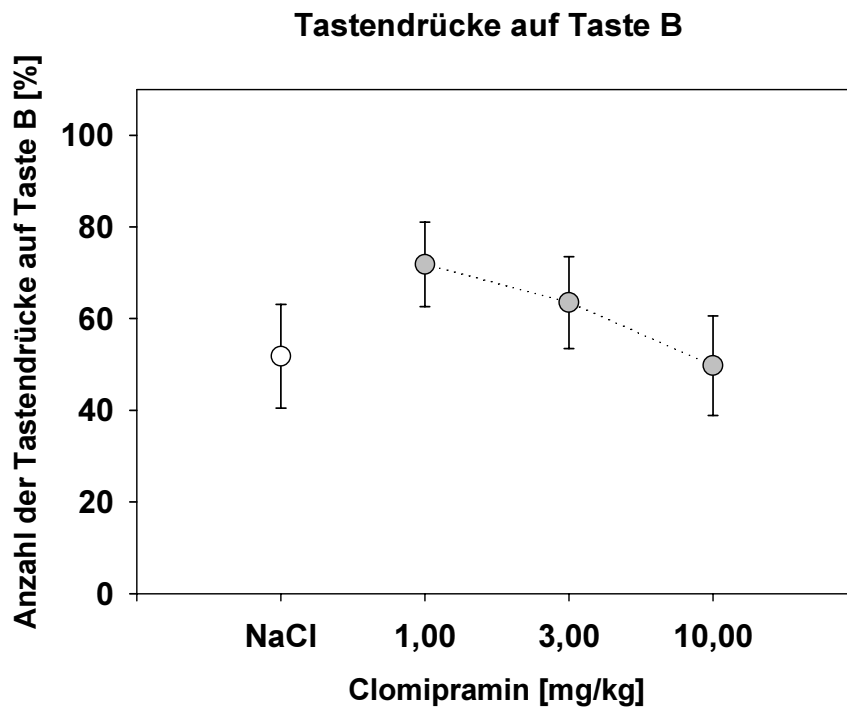


Abbildung 11:

Prozentualer Anteil der Tastendrucke auf Taste B (große Belohnung) bei den mit NaCl und 1,0; 3,0, 10,0 mg/kg Clomipramin behandelten Wistar/Winkelmann-Ratten (n=15). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM.

Nach der Applikation von Clomipramin zeigten die Wistar/BgVV-Ratten bei den Dosierungen von 3,0 und 10,0 mg/kg eine signifikante Reduktion der Anzahl der Tastendrucke auf beide Tasten ($p < 0.05$). Es kann angenommen werden, daß Clomipramin die Aktivität der Tiere verminderte (Abb.12).

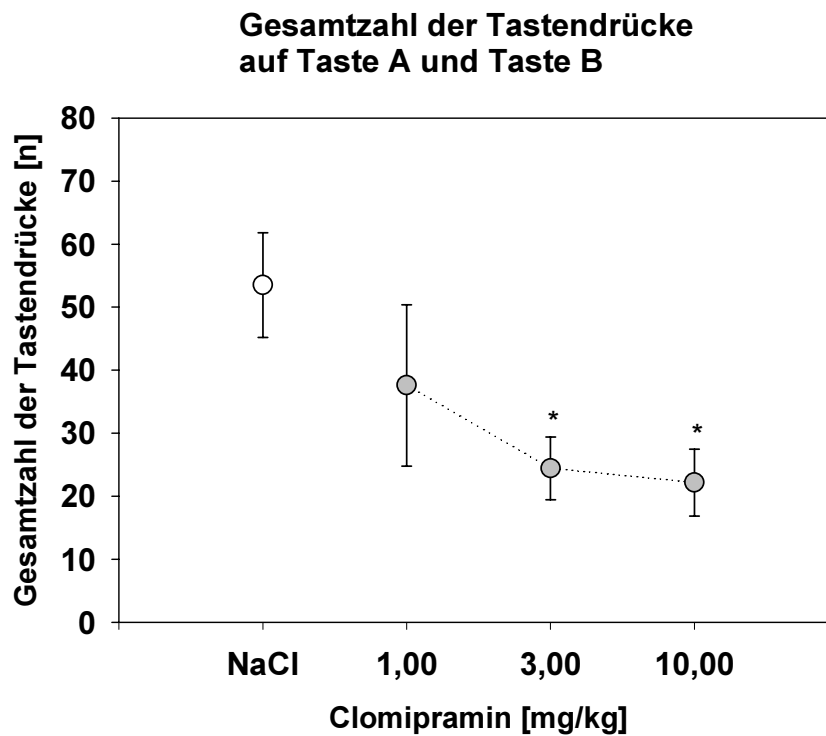


Abbildung 12:

Gesamtzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B bei den mit NaCl sowie mit 1,0; 3,0 und 10,0 mg/kg Clomipramin behandelten Wistar/BgVV-Ratten ($n=15$). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM. (* = $p < 0.05$)

Bei signifikanter Reduktion der Gesamtzahl der Tastendrucke (siehe Abb.12) blieb der prozentuale Anteil der Tastendrucke auf Taste B in den verschiedenen Dosierungen dennoch nahezu unverändert. Clomipramin hatte keine Auswirkung auf die Impulsivität der Wistar/BgVV-Ratten (siehe Abb.13).

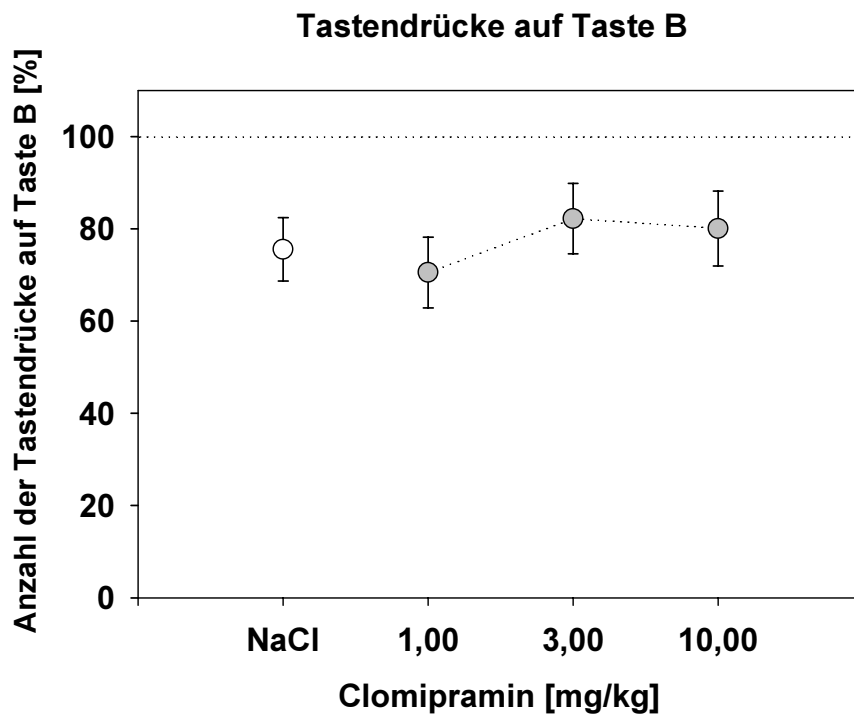


Abbildung 13:

Prozentualer Anteil der Tastendrucke auf Taste B (große Belohnung) bei den mit NaCl sowie mit 1,0; 3,0 und 10,0 mg/kg Clomipramin behandelten Wistar/BgVV-Ratten (n=15). Es sind die Mittelwerte \pm SEM dargestellt.

3.2.2.2. Wirkung von Selegilin auf die Impulsivität von Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten.

Selegilin führte bei den Wistar/Winkelmann-Ratten zunächst zu einer Zunahme der Anzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B insgesamt und erreichte bei 1,0 mg/kg Signifikanzniveau

($p < 0.05$). Im Vergleich dazu nahm die Gesamtzahl der Tastendrucke bei einer höheren Dosierung von 3,0 mg/kg und damit auch die Aktivität wieder ab (Abb.14).

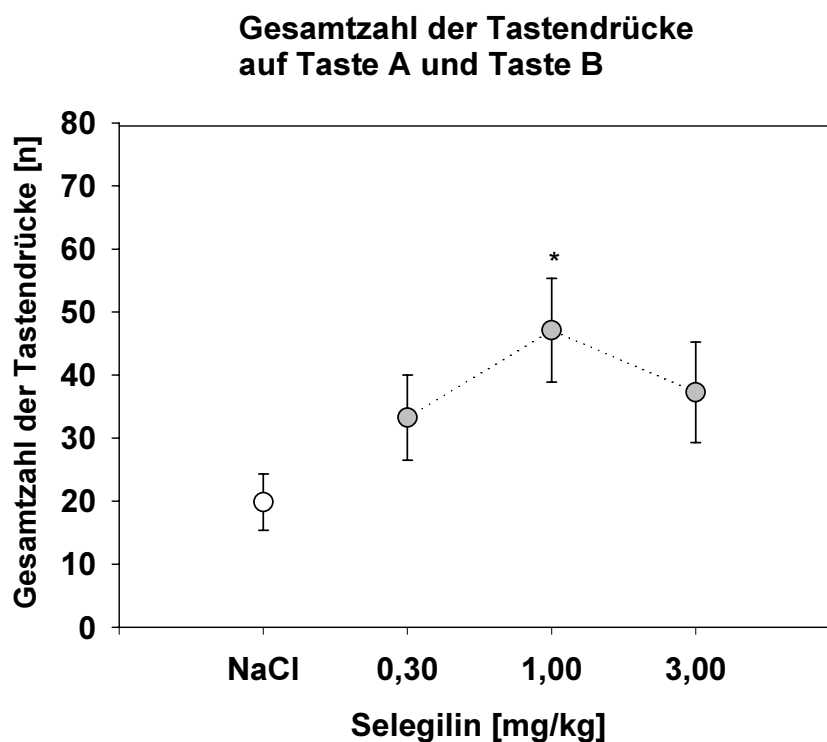


Abbildung 14:

Gesamtzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B insgesamt bei den mit NaCl und 0,3; 1,0; 3,0 mg/kg Selegilin behandelten Wistar/Winkelmann-Ratten (n=15). Es sind die Mittelwerte \pm SEM dargestellt. (* = $p < 0.05$)

Der prozentuale Anteil der Tastendrucke auf Taste B war im Vergleich von NaCl zu Selegilin etwas kleiner und blieb auch bei zunehmender Dosierung des Selegilins konstant. Selegilin nahm keinen Einfluß auf die Auswahl der Taste B mit der großen Belohnung und damit auf die Impulsivität bei den Wistar/Winkelmann-Ratten (Abb15).

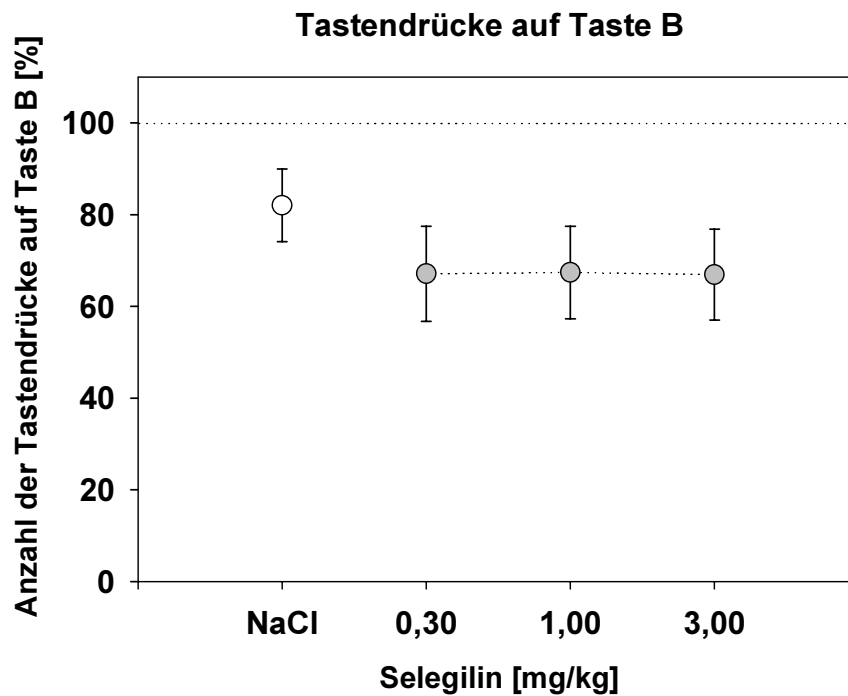


Abbildung 15:

Prozentualer Anteil der Tastendrucke auf Taste B (große Belohnung) bei den mit NaCl und 0,3; 1,0; 3,0 mg/kg Selegilin behandelten Wistar/Winkelmann-Ratten (n=15). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM.

Die Applikation von 0,3 mg/kg und 1,0 mg/kg Selegilin bewirkte bei den Wistar/BgVV-Ratten eine signifikante Zunahme der Tastendrucke auf Taste A und Taste B insgesamt ($p < 0.05$). Selegilin steigerte somit in diesem Dosierungsbereich die Aktivität der Tiere. Nach Applikation von 3,0 mg/kg Selegilin nahm die Gesamtzahl der Tastendrucke und damit die Aktivität wieder geringgradig ab (Abb.16).

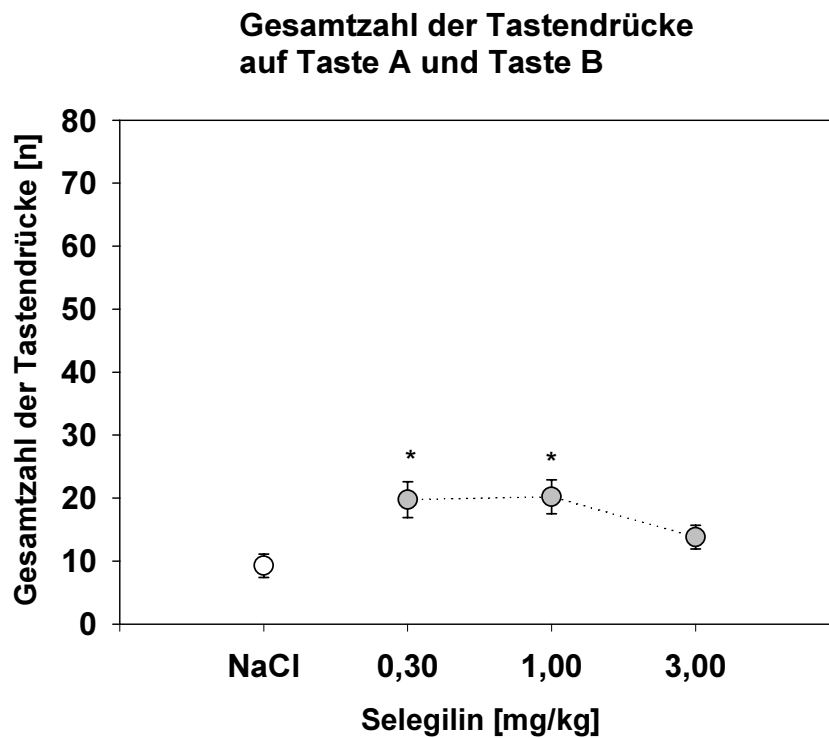


Abbildung 16:

Gesamtzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B bei den mit NaCl und 0,3; 1,0;3,0 mg/kg Selegilin behandelten Wistar/BgVV-Ratten (n=15). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM. (* = $p < 0.05$)

Bei einer signifikanten Zunahme der Aktivität (siehe Abb.16) hatte Selegilin allerdings keinen Einfluß auf die Impulsivität. Nach der Applikation von Selegilin blieb der prozentuale Anteil der Tastendrucke auf Taste B nahezu unverändert (Abb.17).

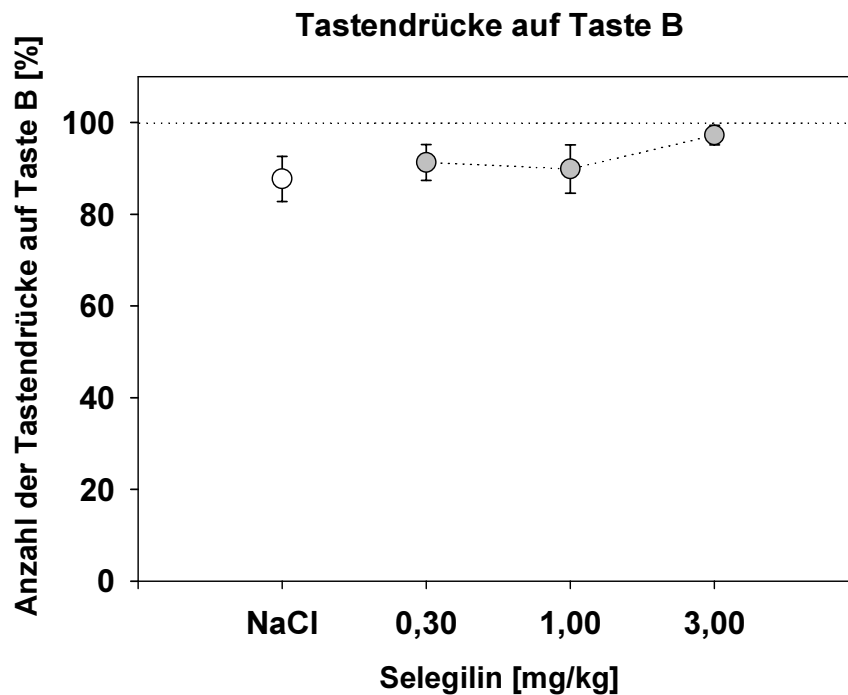


Abbildung 17:

Prozentualer Anteil der Tastendrucke auf Taste B (große Belohnung) bei den mit NaCl und 0,3; 1,0; 3,0 mg/kg Selegilin behandelten Wistar/BgVV-Ratten (n=15). Es sind die Mittelwerte \pm SEM dargestellt.

3.2.2.3. Wirkung von Diazepam auf die Impulsivität von Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten

Die Applikation des Diazepams ergab bei den Wistar/Winkelmann-Ratten bei einer Dosierung von 3,0 mg/kg eine deutliche Aktivitätssteigerung. Die Gesamtzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B bei 3,0 mg/kg Diazepam war im Vergleich zu der Gesamtzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B bei den Dosierungen 1,0 und 2,0 mg/kg signifikant ($p < 0,05$) erhöht (Abb.18).

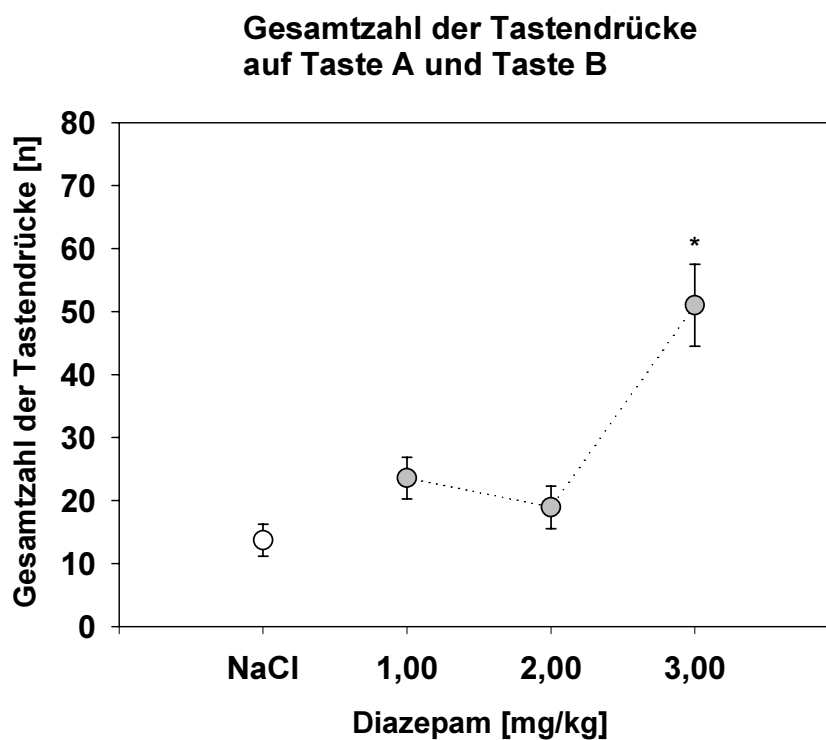


Abbildung 18:

Gesamtzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B bei den mit NaCl und 1,0; 2,0; 3,0 mg/kg behandelten Wistar/Winkelmann-Ratten ($n=15$). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM. (* = $p < 0,05$)

Bei signifikanter Aktivitätssteigerung nach der Applikation von 3,0 mg/kg Diazepam wurde die Impulsivität der Wistar/Winkelmann-Ratten ebenfalls bei 3,0 mg/kg Diazepam erhöht. Der prozentuale Anteil der Tastendrucke auf Taste B war im Vergleich zu den Tastendrücken auf Taste B bei den Dosierungen von 1,0 und 2,0 mg/kg signifikant ($p < 0,05$) erniedrigt (Abb.19).

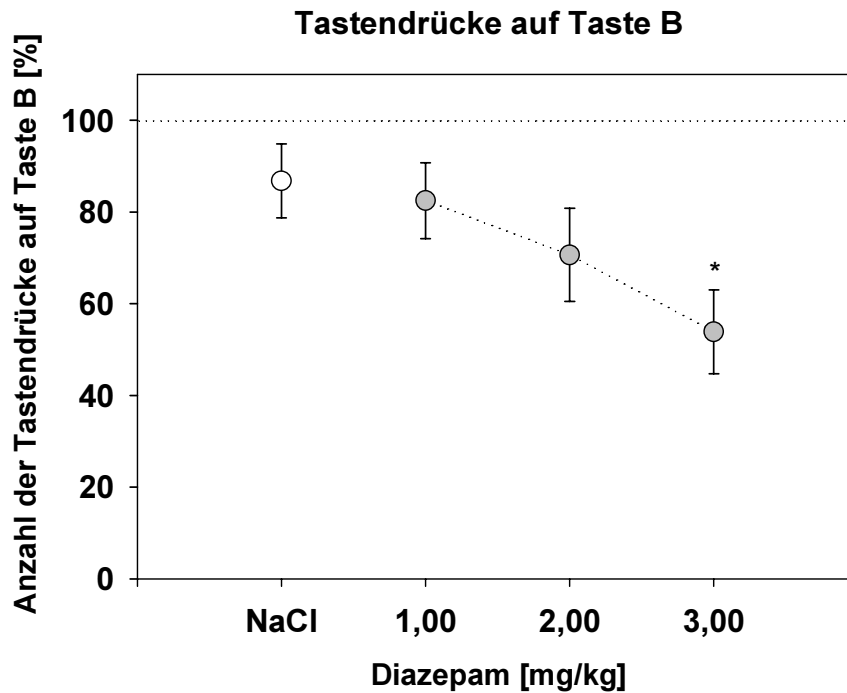


Abbildung 19:

Prozentualer Anteil der Tastendrucke auf Taste B (große Belohnung) bei den mit NaCl sowie mit 1,0; 2,0; und 3,0 mg/kg Diazepam behandelten Wistar/Winkelmann-Ratten (n=15). Es sind die Mittelwerte \pm SEM dargestellt. (* = $p < 0,05$)

Die Applikation von Diazepam ergab bei den Wistar/BgVV-Ratten, ähnlich wie bei den Wistar/Winkelmann-Ratten, ebenfalls bei einer Dosierung von 3,0 mg/kg eine Zunahme der Gesamtzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B, erreichte jedoch keine Signifikanz. Diazepam beeinflusste die Aktivität der Wistar/BgVV-Ratten nicht (Abb.20).

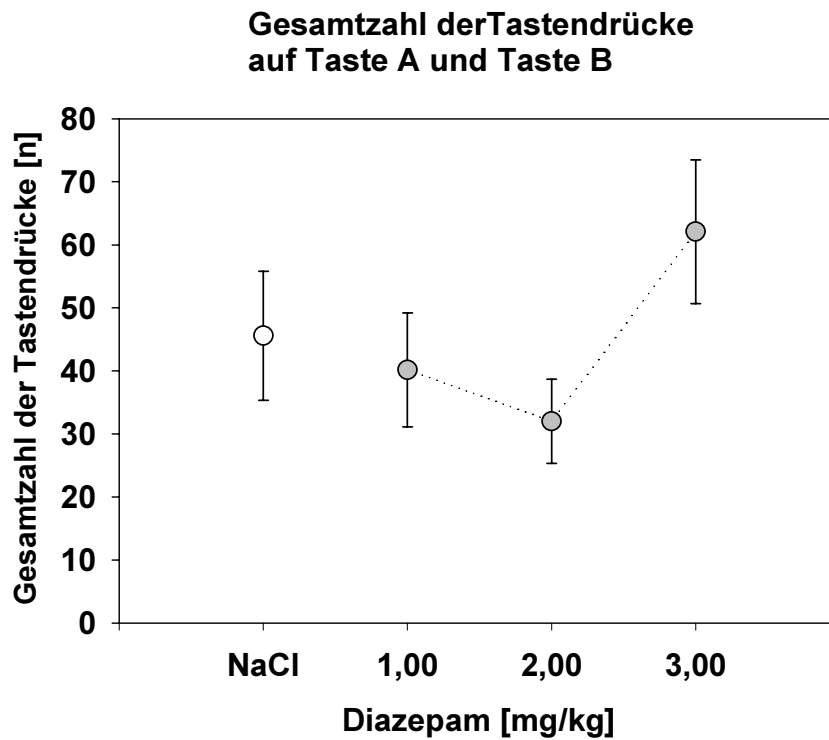


Abbildung 20:

Gesamtzahl der Tastendrucke auf Taste A und Taste B bei den mit NaCl und 1,0; 2,0 und 3,0 mg/kg Diazepam behandelten Wistar/BgVV-Ratten. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM.

Diazepam hatte keine Auswirkungen auf die Impulsivität der Wistar/BgVV-Ratten. Nach Applikation von Diazepam nahm der prozentuale Anteil der Tastendrucke auf Taste B im Vergleich zur Kontrollgruppe (NaCl) geringgradig ab. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Dosierungen des Diazepams und gegenüber NaCl lagen nicht vor (Abb.21).

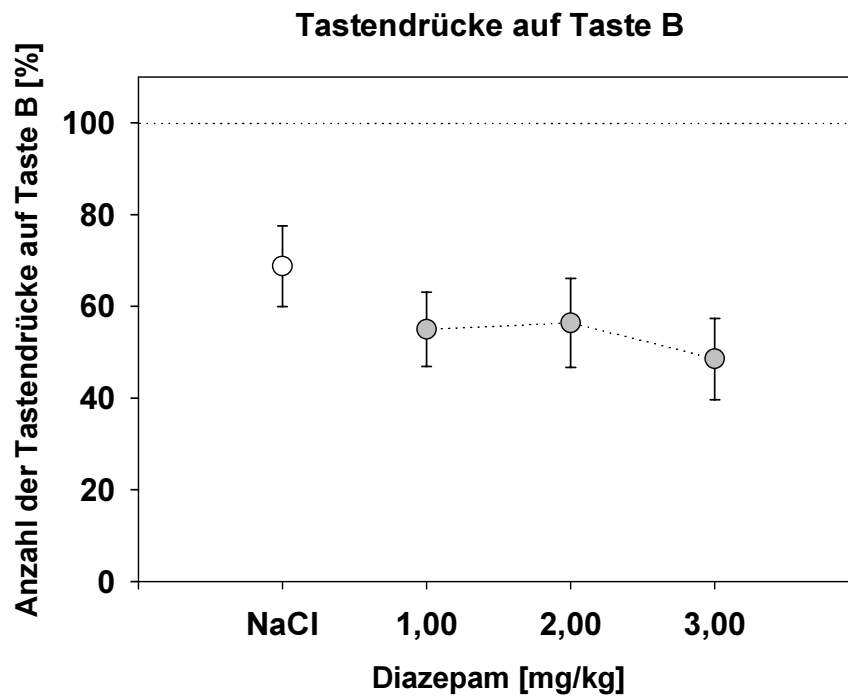


Abbildung 21:

Prozentualer Anteil der Tastendrucke auf Taste B (große Belohnung) bei den mit NaCl und 1,0; 2,0 und 3,0 mg/kg Diazepam behandelten Wistar/BgVV-Ratten (n=15). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM.