

## Die Wirkung von intraventrikulär appliziertem L-Glutamat auf die Akquisition und Extinktion einer instrumentellen Konditionierungsreaktion bei Ratten

In früheren Arbeiten wurde über die Beeinflussung der Motivationsstärke im ZNS der Ratte durch die periphere Injektion gehirngängiger Aminosäuren berichtet<sup>1</sup>. In dieser Mitteilung soll die Wirkung von intraventrikulär appliziertem L-Glutamat auf eine «avoidance conditioned response» untersucht werden.

**Material und Methodik.** Die Versuche wurden an 18 männlichen Druckrey-Ratten («hooded rats») aus Koloniezucht (Gewicht 340–360 g, Alter 6 Monate) durchgeführt. Die Ratten erhielten ein Standardfutter (R 19) und Wasser ad libitum. Den Tieren der ersten Gruppe ( $N_1 = 6$ ) wurde 0.9%ige NaCl-Lösung i.p., denen der zweiten Gruppe ( $N_2 = 6$ ) synthetischer Liquor<sup>2</sup> intraventrikulär, denen der dritten Gruppe in synthetischem Liquor gelöstes L-Glutamat (dünnschichtchromatographisch rein) intraventrikulär (i.v.t.) injiziert. Die Aminosäure wurde in einer Dosis von 50 µg/kg in einer über den rechten Seitenventrikel chronisch implantierten Füh-

rungskaniüle mittels einer Mikroliterspritze vom 1.–9. Versuchstag täglich 20 min vor Versuchsbeginn appliziert. Die Ausarbeitung der Konditionierungsreaktion erfolgte mittels der Stabsprungmethode<sup>3</sup>, als bedingter Reiz diente ein Ton von 1.5 kHz und konstanter Lautstärke, der nach 3.5 sec durch einen elektrischen Reiz (50 V, 50 Hz; 3fache Schwellenspannung) vom Bodengitter bekräftigt wurde. Täglich wurden 10 Kombinationen in einem Intervall von 10–90 sec, der nach der Randomtabelle bestimmt wurde, appliziert. Die Reaktionszeiten (RZ) und Haltezeiten am Stab (HZ) wurden automatisch gemessen und die Häufigkeiten der positiven Reaktionen (CAR), die Anzahl der Arrestreaktionen mit dominierender Motivation<sup>4</sup>, die Intersignalreaktionen (ISR) sowie die ungezielten Spontansprünge (LS) ermittelt. Die Akquisition erfolgte am 1.–6. Tag und die Extinktion vom 7.–9. Tag. Zur statistischen Analyse wurden die RZ nach dem zentralen Grenzwertsatz transformiert<sup>4</sup>, die AR (Arrestreaktionen), ISR, LS und CAR nach  $\sin^{-1} \sqrt{x}$  transformiert. Anschliessend wurde die Profilanalyse mit multivariatem SCHEFFÉ-Test durchgeführt<sup>5</sup>. Die Schätzung der Autokorrelation der RZ erfolgte nach der nichtzirkulären Definition<sup>6</sup>.

**Ergebnisse.** In der Figur 1 sind die CAR dargestellt. Am 3. und 4. Tag ist der Anteil der positiven Antworten unter der Applikation von L-Glutamat erhöht ( $p < 0.05$ ), vom 6.–9. Tag vermindert ( $p < 0.05$ ). In der Figur 2 wird gezeigt, dass die RZ am 3. und 4. Tag unter L-Glutamat verringert werden ( $p < 0.05$ ), während sie am 6.–8. Tag unter den beiden Kontrollen liegen ( $p < 0.05$ ). Der Kurvenverlauf zwischen der L-Glutamat-Gruppe und beiden Kontrollen ist verschieden ( $p < 0.01$ ), nicht aber der zwischen beiden Kontrollen. Die Varianz der RZ der L-Glutamat-Gruppe ist erhöht ( $p < 0.05$  vom 2.–5. Tag,  $p < 0.01$  am 7. Tag). Die Autokorrelogramme der RZ sind in der Tabelle angegeben. Durch Bestimmung der partiellen serialen Korrelation<sup>6</sup> kann gezeigt werden, dass für die signifikanten Autokorrelationskoeffizienten ein autoregressiver Prozess I. Ordnung (MARCOV-Prozess) existiert.

Das motorische Verhalten unter L-Glutamat in der benutzten Dosis ist komplex. In der motivierten Situation werden die HZ und die AR im Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant (konventionelle 0.05-Schranke) verändert, jedoch sind die ISR und LS am 2.–7. Tag um 53% bzw. 49% erhöht ( $p < 0.05$ ). In der nichtmotivierten Situation wird die un konditionierte motorische Aktivität gesteigert, es kommt zu unregelmässigen und leichten Konvulsionen sowie zu einem geringen Tremor der Kopf- und Extremitätenmuskeln.

**Diskussion.** Da L-Glutamat als polare Aminosäure nur in äusserst geringen Konzentrationen die lipophile Blut-Hirn-Schranke durchdringt<sup>7</sup>, wurde es intraventrikulär

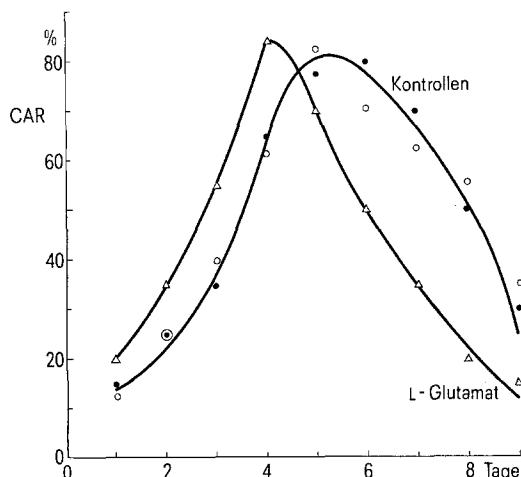


Fig. 1. Prozentsatz der positiven CAR unter dem Einfluss von 0.9%iger NaCl (●—●), synthetischen Liquor (○—○) und intraventrikulär injiziertem L-Glutamat (×—×). Die Akquisition erfolgte vom 1.–6. Tag, ab 7. Tag (Pfeil) wurde akut ausgelöscht.

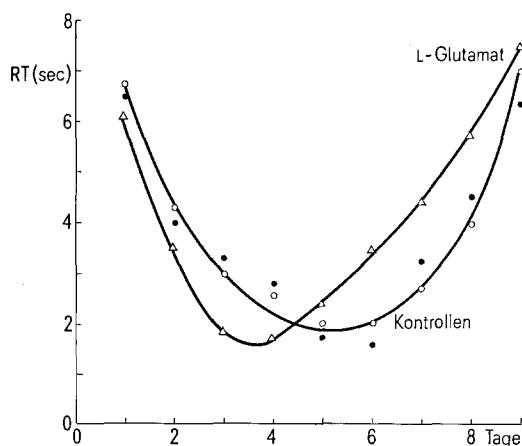


Fig. 2. Transformierte Reaktionszeiten (RZ) in sec, Symbole wie in Figur 1.

<sup>1</sup> P. P. MAGER, S. THEIL und F. KLINGBERG, Acta biol. med. germ. 28, 387, 507, 1081 (1972). — P. P. MAGER und F. KLINGBERG, Acta biol. med. germ. 31, 889 (1973).

<sup>2</sup> KCl 0.25, CaCl 0.14, NaHCO<sub>3</sub> 1.76, MgCl<sub>2</sub> 0.11, CO(NH<sub>2</sub>) 0.13, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.07, Glucose 0.61 g/l.

<sup>3</sup> F. KLINGBERG, Wiss. Z. Univ. Leipzig, Math.-Naturw. R. 19, 269 (1970).

<sup>4</sup> P. P. MAGER und S. THEIL, Biometr. Z. 16, 49 (1974).

<sup>5</sup> P. P. MAGER, Gegenbaurs morph. Jb. 119, 961 (1973); 120, 127 (1974). — Activitas nerv. sup. 15, 269 (1973).

<sup>6</sup> P. P. MAGER, Acta histochem. 36, 233 (1974).

<sup>7</sup> A. HERZ, Pharmakopsychiatrie 3, 133 (1970).

Nichtzirkuläre serielle Korrelationskoeffizienten  $k$ -ter Ordnung, erhalten durch die Messung von Reaktionszeiten während einer instrumentellen Konditionierungsreaktion unter dem Einfluss von 0.9%iger NaCl-Lösung (Gruppe 1), synthetischem Liquor (Gruppe 2) und L-Glutamat intraventrikulär (Gruppe 3)

Gruppe	$lag\ k$	Tage				
		2.	3.	4.	5.	6.
1	1	0.41	-0.50	-0.69 *	-0.78 *	-0.88 *
	2	-0.48	-0.30	0.35	0.55	0.80 *
	3	0.10	0.31	-0.25	-0.18	-0.11
	4	0.40	0.01	0.25	-0.15	0.08
	5	0.35	-0.12	-0.21	-0.03	0.01
2	1	-0.35	-0.50	-0.74 *	-0.85 *	-0.78 *
	2	0.50	-0.41	0.21	0.67	0.61
	3	-0.05	0.27	-0.30	-0.19	-0.21
	4	0.30	-0.08	0.20	0.21	0.04
	5	-0.05	-0.15	-0.17	-0.11	0.00
3	1	-0.52	-0.74 *	-0.62	-0.48	-0.35
	2	0.58	0.48	0.51	0.42	0.42
	3	-0.41	-0.61	-0.55	-0.48	-0.42
	4	0.42	0.50	0.60	0.29	0.34
	5	-0.37	-0.52	-0.49	-0.37	-0.48

\* Statistische Signifikanz auf dem 0.05 Niveau.

appliziert. Es zeigte sich, dass L-Glutamat primär die instrumentelle Konditionierung beschleunigt, später jedoch verringert. Die Varianz der Reaktionszeiten wird erhöht und die motorische Spontanaktivität sowie die Fehlerquote der CAR gesteigert.

Eine derartige Veränderung im Verlaufe des Versuches könnte durch eine nach der L-Glutamat-Applikation induzierte neuronale Erregung zahlreicher Zellen oder Zelltypen im ZNS bedingt sein, da L-Glutamat sehr wahrscheinlich zur Klasse der exzitatorischen Aminosäuren zu rechnen ist<sup>8</sup>. Die dadurch bewirkte Steigerung des allgemeinen Aktivitätsniveaus würde die anfängliche Lernverbesserung teilweise erklären<sup>9</sup>, ebenfalls die verstärkte unkonditionierte motorische Aktivität sowie die Erhöhung der Fehlerquote. Andererseits sind für die Konsolidierung des Gelernten auch stabilisierende Funktionen notwendig<sup>10</sup>, die durch die zu starke neuronale Aktivierung unterdrückt werden könnten. Für eine derartige Arbeitshypothese sprechen ferner andere Befunde. So konnte gezeigt werden, dass im Cortex während des nichtmotivierten Wachzustandes vermehrt L-Glutamat, dagegen während der motivierten Situation erhöht Acetylcholin und im REM-Schlaf L-Cystein sowie Acetylcholin freigesetzt wird<sup>11</sup>. Da im paradoxen Schlaf vermutlich die Konversion des Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis erfolgt, L-Cystein (und Methionin) cholinerge Funktionen durch hier nicht näher darzustellende biochemische Effekte aktivieren<sup>1</sup>, ist anzunehmen, dass bei nozizeptiven Reaktionen, welche durch die Aktivierung cholinriger Mechanismen stimuliert werden, die neuronale Engrammbildung unter dem Einfluss von Acetylcholin erfolgt. Dagegen bewirkt die Aminosäure L-Glutamat wie Valin<sup>1</sup> eine anfängliche Steigerung und spätere Reduzierung der CAR, Valin fungiert als allosterischer Inhibitor der Glutamat-Decarboxylase im Rattenhirn<sup>12</sup> und erhöht so indirekt die Glutamat-Konzentration. Es ist daher zu vermuten, dass L-Glutamat für unspezifische Aktivierungsmechanismen Bedeutung besitzt.

Die Tatsache, dass MARCOV-Prozesse nur vom 4.-7. Tag und nicht bis zum 14. (letzten) Tag einer Akquisition eines «avoidance conditioning» auftreten<sup>13</sup>, zeigt, dass autoregressive Oszillationen für die Stabilität der Engramme unter Umständen von Eminenz sind. Die deutliche Verringerung derartiger Prozesse unter L-Glutamat würde die für den Konsolidierungsmechanismus notwendige Selektion und Differenzierung im Sinne einer Datenreduktion (adaptive Filter) erschweren, was zu einer vermindernden Elimination der redundanten Information führen könnte.

*Summary.* The effect of intraventricular administered L-glutamic acid upon a conditioned avoidance response was studied. The amino acid caused at first shorted reaction times and increased success quota, and later prolonged the reaction times and slowed success quota.

P. P. MAGER<sup>14</sup> und F. KLINGBERG

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität, DDR-Greifswald, und Abteilung für klinische Neurophysiologie der Universität, DDR-Leipzig (DDR), 1. März 1974.

<sup>8</sup> D. R. CURTIS und J. M. CRAWFORD, *A. Rev. Pharmac.* 9, 209 (1969). – H. HAAS und L. HÖSLI, *Naturwiss. Rdsch.* 26, 237 (1973).

<sup>9</sup> A. J. RORTBAK, *Acta neurobiol. exp.* 30, 81 (1970).

<sup>10</sup> H. DRISCHEL, *Biol. Rdsch.* 10, 137 (1972). – O.-J. GRÜSSER, *Naturwissenschaften* 59, 436 (1972).

<sup>11</sup> H. JASPER, R. T. KHAN und K. A. C. ELLIOT, *Science* 147, 1448 (1965). – M. R. ROSENZWEIG, W. LOVE und E. L. BENNET, *Physiol. Behav.* 3, 819 (1968). – J. A. DEUTSCH, *Science* 172, 601 (1971). – V. D. KARADEZIC, D. MICE und L. RAHIC, *Experientia* 27, 509 (1971). – R. J. WYATT, *Lancet* 1970, 2, 876.

<sup>12</sup> P. P. MAGER, *Activ. nerv. sup.* 16, 19 (1974).

<sup>13</sup> P. P. MAGER, *Experientia* 30, 154 (1974).

<sup>14</sup> Adresse: Friederikenstrasse 14, DDR-703 Leipzig.