

Karl Rüdiger Kleinknecht
Dr. med.

Testung kognitiver Flexibilität in Tiermodellen neuropsychiatrischer Erkrankungen

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

Kognitive Einschränkungen und verminderte kognitive Flexibilität kennzeichnen ein Vielzahl psychiatrischer und neurologische Erkrankungen. Dies umfasst Volkskrankheiten wie Depression und Demenz, aber auch weniger häufige, jedoch nicht weniger lebensbeeinträchtigende, Erkrankungen wie Zwangserkrankungen und Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)

Sowohl in psychologischen Untersuchungen an Menschen als auch in Tiermodellen psychiatrischer Erkrankungen kann die Testung räumlicher Orientierung eine Vielzahl kognitiver Fähigkeiten und kognitive Flexibilität überprüfen. Zwei wichtige Arten räumlicher Orientierung sind Place- und Response-Lernen. *Place-Lernen* ist eine hippocampusbasierte Navigationsstrategie, die durch die Nutzung relationaler Informationen aus der Umgebung und der Formierung einer kognitiven Karte charakterisiert wird. Es ist eine flexible Form der Orientierung, da sie nicht von der Startposition des Test-Subjektes abhängig ist. *Response-Lernen* dagegen ist von der Startposition abhängig, und eine weitgehend sequenziell-prozedurale und damit relativ inflexible Strategie (ähnlich dem erneuten Ablaufen einer bekannten Route). Es fußt auf Stimulus-Response basierter Navigation und setzt intakte Basalganglien voraus.

Navigationsstrategien müssen flexibel einsetzbar sein, um Adaption an sich verändernde Umgebungen zu erlauben. Diese Flexibilität räumlicher Orientierung kann mittels Reversal-Lernen und Strategiewechsel getestet werden. *Reversal-Lernen* steht hier für Veränderungen der räumlichen Orientierung innerhalb bisher genutzten Navigationsstrategie (z.B. Place-Lernen → Place-Lernen). Dagegen steht Strategiewechsel hier für die alternative Nutzung einer gänzlich anderen Strategie (z.B. Place-Lernen → Response-Lernen).

Für Nagetiere wurden systematische Analysen räumlicher Flexibilität vor allem an Ratten durchgeführt. Diese Ergebnisse sind jedoch nur begrenzt auf Mäuse übertragbar. Die enorme Zahl an Tiermodellen, die auf ausgefeilten genetischen Modifikationen beruhen, erfordern es, ähnliche Experimente in Mäusen durchzuführen. Überraschenderweise ist jedoch nur sehr wenig über räumliche Flexibilität bei Mäusen bekannt. Diese Arbeit untersuchte mittels der Water Cross Maze (WCM) die räumliche Flexibilität in C57BL/6N Mäusen, testete mittels Läsionen die Abhängigkeit der Flexibilität von einem intakten HPC und setzte Unterschiede

im Verhalten in Beziehung zur Integrität von Subregionen des HPC, die mittels manganverstärktem MRI (MEMRI) erfasst wurde.

Der erste Teil der Arbeit validierte erfolgreich den WCM-Test und erbrachte für die Fähigkeiten zur räumliche Orientierung und Flexibilität folgende Ergebnisse:

Place-trainierte Mäuse konnten diese Strategie erlernen und mittels der gleichen Strategie auch eine neue Plattformposition erlernen. Response-trainierte Mäuse scheiterten am Reversal-Lernen der neuen Plattformposition. Wir schließen hieraus: *Place-Strategien, nicht jedoch Response-Strategien, befähigen zum Reversal-Lernen.*

Wurden Tiere initial in der einen und für das Umlernen in einer anderen Strategie trainiert, dann war mittels Place-Strategie ein Umlernen möglich, nicht jedoch mittels Response-Strategie. Place-Strategien befähigten zu räumlicher Flexibilität. *Umlern-Fähigkeiten, wie Reversal oder Strategiewechsel, erwiesen sich somit als unabhängig von der initialen Lernstrategie.*

Place-Strategien befähigten zu räumlicher Flexibilität. Bilaterale Läsion des HPC mittels Ibotensäure stellten die essenzielle Rolle des HPC für Place-Strategien und die räumliche Flexibilität unter Beweis. *Der HPC befähigt zu Place-Lernen und Umlernen.*

Das verbleibende Restvolumen des HPC und seiner Subregionen wurden mittels MEMRI mit dem Lernerfolg der Tiere korreliert. Es zeigten sich klare Zusammenhänge mit dem Lernerfolg für Umlernen, d.h. mit der Flexibilität. *Vor allem das Restvolumen des linken ventralen HPC reflektiert die Unterschiede in der Umlernfähigkeit zwischen den Tieren.*

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die WCM auf ein Tiermodell der PTBS angewandt. PTBS-Patienten zeigen Einschränkungen in einer Vielzahl von kognitiven Fähigkeiten, unter anderem in Aufgaben, die hippocampus-basierte mentale Rotation von Objekten erfordern. Die Fehlerzahl in diesen Tests war prädiktiv für die Symptomschwere der PTBS. Als ätiologischer Zusammenhang wird eine, aus einer Dysfunktion des HPC resultierende, reduzierte Kontext-diskriminierung postuliert, und als Folge dessen eine eingeschränkte Extinktion d.h. ein eingeschränktes Sicherheitslernen. Die reduzierte Kontextdiskriminierung sollte in verminderter räumlicher Orientierung und reduzierter Flexibilität resultieren. Die Testung des Tiermodells der PTBS mittels der WCM ergab zusammengefasst keine Einschränkungen der räumlichen Orientierung und keine Reduzierung der Flexibilität.

Diese Arbeit validiert die WCM als trennscharfes Werkzeug, mit dem sich für Mäuse klar Response- von Place-Lernen trennen lässt und das es ermöglicht, den Lernerfolg, bereits vom ersten Tag an mittels mehrerer spezifischer Variablen differenziert zu messen. Sowohl für die

Erforschung kognitiver Flexibilität als auch zur detaillierten Testung von Mausmodellen neuropsychiatrischer Erkrankungen stellt die WCM ein wertvolles neues Werkzeug dar.