

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Impulsivität

Die Begriffe impulsiv oder impulsives Verhalten werden im Alltag vielfach verwendet, wobei der Ausdruck Impulsivität bis heute nicht explizit definiert ist. In der Literatur gibt es eine ganze Reihe von Meinungsverschiedenheiten, wie Impulsivität zu definieren und zu messen ist (MOELLER et al., 2001).

Betrachtet man den Begriff „Impulsivität“ von den ethymologischen Wurzeln („einschlagen“) oder auch von der enzyklopädischen Bedeutung („Anstoß, Anregung, Anreiz“) her, so wird damit die hohe Intensität des Handlungsantriebs ausgedrückt (HERPERTZ und SASS, 1997).

BUSS und PLONIN (1975) definieren bzw. gliedern die Impulsivität in die Komponenten:

1. schnelles und heftiges Antworten auf Reize versus Zurücklehnen und Planen vor dem Handeln.
2. Widerstand leisten versus Nachgeben gegenüber Trieben, Impulsen und Motivationen.

EYSENCK und EYSENCK (1977) beschrieben die Impulsivität im engeren Sinn als „Handeln, ohne an die Konsequenzen zu denken, Gefahren riskieren, nicht planen und Lebendigkeit.“

Diese Definition deckt sich weitestgehend mit der von BARRAT.

BARRAT (1985, 1991) sieht die Impulsivität als Disposition zu schnellen Reaktionen, Risikofreudigkeit, Handeln, ohne zu denken und Unfähigkeit zur Planung und konstruierte die sogenannte Barrat-Impulsiveness-Scale (BIS), in der drei Erscheinungsformen der Impulsivität differenziert werden:

1. *motorische Impulsivität* als überdauernde Neigung zu handeln, ohne nachzudenken und mögliche Konsequenzen abzuwägen
2. *kognitive Impulsivität*, die ein schnelles kognitives Tempo meint und sich z. B. in einer schnellen Entscheidungsbereitschaft äußert

3. *nichtplanende Impulsivität*, die in einem Mangel an zukunftsorientierter Problemlösung zum Ausdruck kommt.

2.1.1. Impulsivität und Impulskontrolle beim Menschen

Impulsivität ist ein Charakteristikum der menschlichen Persönlichkeit und damit ein wichtiger Aspekt im alltäglichen Leben (EVENDEN und RYAN, 1999).

EVENDEN (1999) beschreibt die Impulsivität in normalen Alltagssituationen anhand von simplen Gegebenheiten, z.B. wenn man auf der Straße unerwartet einen Bekannten trifft, stehenbleibt, um sich dann zu unterhalten oder wenn man im Supermarkt außer der Reihe etwas kauft, was man sonst nicht benötigt. Aufgrunddessen ist Impulsivität als „normales“ und alltägliches Verhalten anzusehen.

Die Impulsivität bzw. impulsives Verhalten wird allerdings dann zu einem großen Problem in der menschlichen Gesellschaft, wenn kulturell unakzeptable oder gar krankhafte Zustände erreicht werden (EVENDEN und RYAN, 1999). Dabei ist zu beachten, daß je nach Alter, Geschlecht oder kultureller Herkunft der Person impulsives Verhalten unterschiedlich beurteilt wird (EVENDEN, 1999). Wenn beispielsweise ein kleines Kind in der Öffentlichkeit anfängt, laut zu schreien, wird dies in der Regel als normales und unauffälliges Verhalten empfunden. Würde dieses Verhalten von einem Erwachsenen ausgehen, empfänden andere Mitmenschen dies eher als unangenehm oder sogar als Bedrohung.

Die „American Psychiatric Association“ (1994) beschreibt in der 4. Revision der DSM-Klassifikation in der Kategorie „Störungen der Impulshandlungen nicht andernorts klassifiziert“ folgende diagnostische Merkmale für die Impulsivität:

- Versagen, einem Impuls, einem Trieb oder einer Versuchung zu widerstehen, eine Handlung auszuführen, die schädlich für die Person selbst oder für andere ist,
- ansteigendes Gefühl von Spannung oder Erregung vor Durchführung der Handlung,
- Erleben von Vergnügen, Befriedigung oder Entspannung während der Durchführung,
- nach der Handlung treten Reue, Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle auf.

Impulsivität wird mit einer zunehmenden Zahl psychischer Störungen in Zusammenhang gebracht. Nach EVENDEN und RYAN (1996) trifft dies besonders bei Persönlichkeitsstörungen, dem Borderline-Syndrom, antisozialer Persönlichkeitsstörung und der Manie zu, wobei impulsive Handlungen hierbei zeitlich begrenzt und insbesondere unter einem akuten Krankheitsprozeß auftreten. Häufig stellen sie jedoch ein andauerndes Verhaltensproblem dar, sei es in Form von bestimmten, repetitiven oder aber verschiedenartigen, wechselnden Impulshandlungen, und können schließlich im Verlauf nahezu aller psychiatrischen Erkrankungen vorkommen. Von klinischer Bedeutung ist die Impulsivität auch bei Eßstörungen (Bulimia nervosa), bei Suchterkrankungen (Mißbrauch von Alkohol und Drogen), bei verschiedenen Formen selbstschädigenden Verhaltens, bei Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder) vor allem bei Kindern (HERPERTZ und SASS, 1997).

Im Grunde genommen besteht die Impulsivität nicht nur aus einer Antriebsdimension, d.h. der Durchsetzungskraft von Bedürfnissen, wie z.B. die Befriedigung phylogenetisch verwurzelter Grundantriebe (Hunger, Sexualität, Neugier) oder die Beherrschung vitaler Bedrohungen mittels Aggressivität, sondern auch aus einer Kontrolldimension. Je intensiver der Antrieb, desto mehr ist das Kontroll- und Hemmungsvermögen d.h. die Impulskontrolle gefordert. Impulskontrollen treten zwischen Handlungsimpuls und Realisierung der Handlung auf (JANZARIK, 1988, 1991). Diese müssen gelernt werden und sind notwendig, um unmittelbare Bedürfnisbefriedigung zugunsten langfristiger Ziele aufschieben und Frustrationen ertragen zu können, sowie auch sozial verträglich zu sein (IZARD und KOBAK, 1991).

Nach WATSON und Mitarbeiter (1994) ist die Impulskontrolle eine Facette der Gewissenhaftigkeit, der sie die folgenden Leistungen zuordnen: Gewissenhafte Individuen planen sorgfältig, bevor sie handeln, denken anstehende Entscheidungen gründlich durch, sind selbstdiszipliniert, verfolgen langfristige Ziele und vermeiden risikohafte und gefahrenträchtige Aktivitäten.

Eine gestörte oder auch mangelnde Impulskontrolle führt zu einer direkten Umsetzung von Impulsen in Handlungen (BLOCK und BLOCK, 1980). In dieser Hinsicht entspringt impulsives Verhalten aus einer Konstellation von einer hohen Antriebsdimension und einer unzureichenden Impulskontrolle (HERPERTZ und SASS, 1997).

2.1.2. Mechanismen der Impulsivität

Impulsivität wird als eine Schwäche der Verhaltenshemmung verstanden und funktionell mit dem zentralen serotonergen Transmissionssystem in Verbindung gebracht. Diese Verknüpfung hat ihren Ursprung zunächst einmal in Beobachtungen am Tiermodell, wonach das serotonerge System an der Verhaltensregulierung und der Kontrolle von Sozialverhaltensmustern beteiligt ist. Wegweisende Befunde am Menschen sind seit den 70er Jahren bekannt. Es wurden mehrfach erniedrigte Konzentrationen des serotonergen Metaboliten 5-Hydroxyindoleessigsäure (5-HIAA) im Liquor zum einen von depressiven Patienten nach versuchtem Suizid und zum anderen bei persönlichkeitsgestörten Patienten mit anamnestisch bekannten autodestruktiven Handlungen festgestellt (HERPERTZ und SASS, 1997). Die klinischen Befunde von ASBERG und Mitarbeiter (1976) ließen bereits annehmen, daß niedrige Gehalte der 5-HIAA im Liquor mit einer höheren Impulsivität einhergehen. LINNOILA und Mitarbeiter (1983) untersuchten die Beziehung zwischen impulsivem und nicht impulsivem gewaltsamen Verhalten von Straffälligen bezüglich deren Metaboliten im Liquor und fanden dabei heraus, daß die Konzentration an 5-HIAA bei den impulsiven Straffälligen niedriger ist als bei denjenigen, die ihre gewaltsamen Handlungen zuvor planten. COCCARO und Mitarbeiter (1989) sowie VIRKKUNEN und LINNOILA (1993) stellten schließlich einen Serotoninmangel auch bei verschiedenen Formen nach außen gerichteten aggressiven Verhaltens fest. Diese Studien zeigen, daß eine Dysfunktion des zentralen Serotoninsystems mit der Impulsivität korreliert, aber daß der zugrundeliegende Mechanismus bis heute noch nicht geklärt ist. Die neuesten Untersuchungen darüber lieferten u.a. REIST und Mitarbeiter (2000). Sie untersuchten die 5-HT-stimulierte Ca^{2+} -Ausschüttung der Thrombozyten von Patienten mit einer hohen Impulsivität und gesunden Probanden. Die 5-HT-stimulierte Ca^{2+} -Ausschüttung war bei den impulsiven Patienten signifikant erniedrigt. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Impulsivität auch mit einer Veränderung in Prozessen der Signaltransduktion im serotonergen System einhergehen könnte.

2.2. Lernen

2.2.1. Das operante Konditionierungsmodell

Es wurde eine Reihe von Anstrengungen unternommen, Impulsivität anhand von Tiermodellen meßbar zu machen. Grundvoraussetzung solcher Modelle ist meist eine vorangehende lange Lernphase, die auf dem Prinzip der operanten Konditionierung beruht (Übersicht in LEFRANCOIS, 1994).

Bereits Edward Lee THORNDIKE (1874-1949) beschrieb, daß Tiere nach dem Lernen durch „Versuch und Irrtum“ „erfolgreiche“ Verhaltensweisen beibehielten, welche die Grundlage für die operante Konditionierung darstellten. Seit THORNDIKES ersten Versuchen wurden viele „Problem-Käfige“ konstruiert. Bekannt wurde letztendlich die von Burrhus Frederic SKINNER (1904-1990) entwickelte Skinner Box, in der sowohl klassische als auch operante Konditionierungsversuche durchgeführt werden können. Die Skinner Box ist eine geschlossene Apparatur für Tierexperimente. Innerhalb der Box befindet sich eine mechanische Vorrichtung (z. B. Taste, Hebel, Knopf), durch deren Betätigung sich das Versuchstier eine Belohnung, z.B. in Form von Futter, beschaffen kann.

Laut SKINNER deckt die klassische Konditionierungsmethode allerdings nur einen sehr beschränkten Teil des menschlichen und tierischen Verhaltens ab. Deshalb entwickelte er ein anderes Modell: das *operante Konditionierungsmodell*. Dieses kann vereinfacht wie folgt dargestellt werden: Wenn eine Reaktion von einer sogenannten Verstärkung (=reinforcement) gefolgt wird, so resultiert daraus eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, daß diese Reaktion später unter den gleichen Umständen wieder auftritt. Wird beispielsweise eine Ratte aufgrund einer von ihr selbst ausgeführten Handlung (z.B. das Drücken auf eine Taste) mit Futter belohnt, so ist diese Belohnung in diesem Fall die Verstärkung. Im Grunde genommen kann jedes auf Verstärkung basierende Verhalten als ein Beispiel für operantes Konditionieren angesehen werden. Mit Verstärkung sind alle Reize gemeint, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Reaktion erhöhen, wobei der Reiz nicht immer angenehm sein muß. SKINNER unterscheidet zwischen positiver und negativer Verstärkung. Eine positive Verstärkung ist ein Reiz, der, wenn er zu einer bestimmten Situation hinzukommt, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Reaktion erhöht. Eine negative Verstärkung ist dagegen ein Reiz, der, wenn er aus einer Situation entfernt wird, die Wahrscheinlichkeit des

Wiederauftretens dieser Reaktion erhöht. Häufig werden irrtümlich Bestrafung und negative Verstärkung miteinander verwechselt oder gleichgesetzt.

2.2.2. Verstärkungspläne im Tiermodell

Verstärkungspläne sind im Grunde genommen Entwürfe von Lern- bzw. Trainingsprogrammen, um Versuchstieren gezielte Verhaltensweisen „anzutrainieren“ bzw. auf operantes Verhalten zu konditionieren. Dabei bilden verschiedene Formen der Verstärkung, die u.a. auch unterschiedlich miteinander kombiniert werden können, das Grundgerüst eines solchen Verstärkungsplans. So kann beispielsweise die Handlung eines Versuchstieres jedes Mal verstärkt werden, wenn es die gewünschte Verhaltensweise zeigt. In so einem Fall spricht man dann von der *kontinuierlichen Verstärkung*. Wird die gewünschte Verhaltensweise des Versuchstieres dagegen nur ab und zu mal verstärkt, wird dies als *intermittierende Verstärkung* bezeichnet.

Bei der intermittierenden Verstärkung kann es sich entweder um eine *Quotenverstärkung*, d.h. die Verstärkung erfolgt nach einer bestimmten Anzahl von Reaktionen, oder um eine *Intervallverstärkung* handeln, wobei die Verstärkung nach Ablauf einer bestimmten Zeit erfolgt. Des weiteren können diese beiden Formen der Verstärkung entweder regelmäßig (*fixiert*) oder unregelmäßig (*variabel*) sein. So kann z. B. bei einer fixierten Quotenverstärkung jede fünfte erwünschte Reaktion verstärkt werden und bei einer fixierten Intervallverstärkung nach fünf Minuten die Verstärkung auf die erste erwünschte Reaktion erfolgen. Bei einer variablen Quotenverstärkung hingegen würde z.B. im Laufe des Versuchs einmal die vierte und dann wieder die sechste erwünschte Reaktion verstärkt werden und bei einer variablen Intervallverstärkung würde die erste gewünschte Reaktion nach drei Minuten und dann die darauffolgende erwünschte Reaktion nach sieben Minuten verstärkt werden.

Das nachfolgende Schema gibt einen Überblick über die verschiedenen Formen und Kombinationsmöglichkeiten der Verstärkungen innerhalb eines Verstärkungsplans.

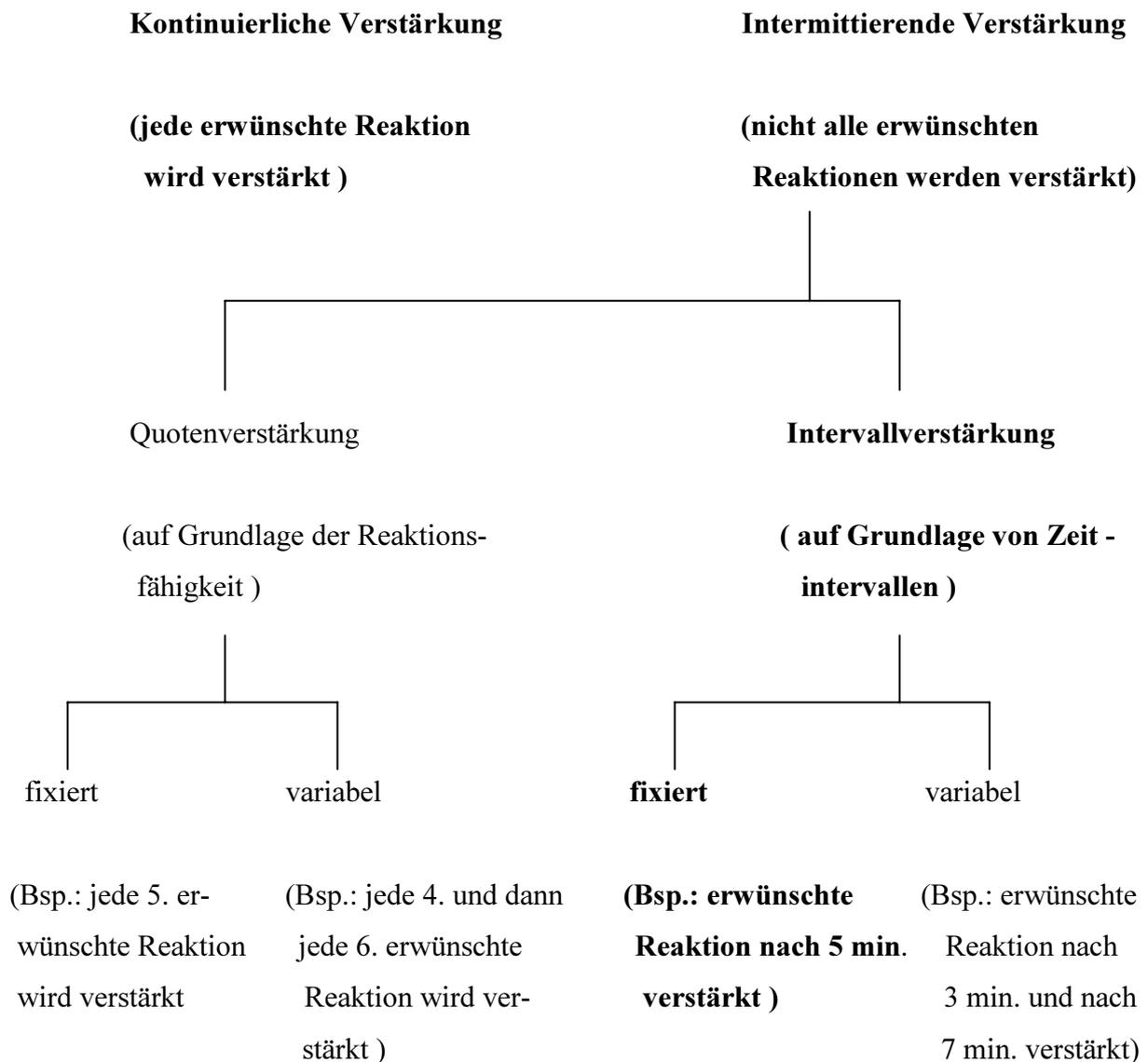


Abb.1: Verstärkungspläne (schematisch)

Verstärkungspläne der eigenen Versuche hier fettgedruckt

Die Verstärkungsarten lassen sich auch innerhalb eines Trainingsversuch miteinander kombinieren. Bezogen auf die Versuche in der Skinner Box, ausgestattet mit zwei Tasten, ist es möglich, dem Versuchstier sowohl die kontinuierliche Verstärkung mittels der einen Taste als auch die intermittierende Verstärkung mit der anderen Taste anzubieten. Das Versuchstier hat demnach die Wahl zwischen diesen beiden Arten der Verstärkung. Somit können einzelne Tiere aber auch ganze Gruppen von Tieren je nach ihrem operanten Verhalten beurteilt werden.

2.3. Tiermodelle zur Messung der Impulsivität

Nach HO et al. (1998) deuten experimentelle Analysen des Verhaltens auf zwei wichtige charakteristische Merkmale der Impulsivität hin, zum einen auf die mangelnde Toleranz gegenüber der Verzögerung einer Belohnung und zum anderen auf die Unfähigkeit, willkürliches Verhalten zu verhindern oder hinauszuzögern. Darauf basierend lassen sich experimentelle Messungen der Impulsivität anhand von drei unterschiedlichen Tiermodellen durchführen. 1. das „Autoshaping“, 2. der DRL-Test („differential reinforcement for low rate responding“) sowie eine Variante davon, die FCN- („fixed consecutive number“) Methode und 3. die „delay of reward/ reinforcement“-Methode. In jedem dieser Verfahren wird die Impulsivität mit dem Effekt gleichgesetzt, den die Verzögerung auf die Wertigkeit der Belohnung hat (MONTEROSSO und AINSLIE, 1999). Die meisten der aufgeführten Versuche werden mit Hilfe der Skinner Box durchgeführt. Die Ratte ist hierbei aufgrund ihres Neugier- und Explorationsverhalten als Versuchstier besonders gut geeignet. Es ist bekannt, daß dieses Verhalten bei den unterschiedlichen Rattenstämmen verschieden ausgeprägt ist. Das ist bei den Versuchen zu berücksichtigen (REX et al., 1996; BERT et al., 2001).

2.3.1. Autoshaping

BROWN und JENKINS entdeckten 1968 das „Autoshaping“ bei der Durchführung von Lernversuchen mit Tauben.

Als „autoshaped behaviour“ bezeichnet man Reaktionen, die spontan ablaufen ohne eine offensichtliche Verstärkung/ Belohnung (reinforcement). Wenn beispielsweise eine Taube darauf konditioniert wird, daß ein Schlüsselreiz (z.B. ein Lichtsignal) eine bevorstehende Futterausgabe ankündigt, so pickt die Taube schon allein aufgrund des Schlüsselreizes in die Futterschale nach dem Futter. Verändert man diesen Versuch, indem nur noch das Lichtsignal erscheint und die Futterausgabe allerdings ausbleibt, so pickt die Taube trotzdem in die Futterschale. Dieses Verhalten, d.h. das Picken wird als „autoshaped behaviour“ bezeichnet (MONTEROSSO und AINSLIE, 1999). Durch das Ausbleiben des Futters wird das „autoshaped behaviour“, in diesem Fall das „leere“ Picken nach dem Futter, nicht belohnt

bzw. bestraft (siehe WILLIAMS und WILLIAMS, 1969). Wird diese Versuchsänderung, erscheinen des Lichtsignals ohne nachfolgende Futterausgabe, beibehalten und der Versuch mehrfach wiederholt, so verringert sich zwar das Auftreten des „autoshaped behaviour“, wird allerdings im Allgemeinen nicht vollständig eliminiert (SCHWARTZ und WILLIAMS, 1972). Die Anzahl der „autoshaped“ Reaktionen innerhalb eines solchen veränderten Versuchs wird als das Maß der Impulsivität betrachtet (TOMIE et al. 1998a, 1998b). Eine große Anzahl an „autoshaped“ Reaktionen entspricht einer hohen Impulsivität.

2.3.2. DRL („differential reinforcement of low rate responding“) und FCN (“fixed consecutive number“)

Bei dem DRL-(„differential reinforcement of low rate responding“) Test wird eine operante Reaktion erst dann belohnt, wenn sie nach Ablauf eines festgelegten Zeitintervalls erfolgt. Bei vorzeitigen Reaktionen bleibt die Belohnung aus und die bis dahin bereits abgelaufene Zeit des festgelegten Zeitintervalls wird wieder auf Null gesetzt. (MONTEROSSO und AINSLIE, 1999)

O'DONNELL und SEIDEN (1983) wendeten diese Methode in Form des DRL-72-Test mit der Skinner Box zur Untersuchung der Wirkung von Antidepressiva auf die Impulsivität bei Ratten an. Bei diesem Test werden die Ratten darauf trainiert, 72 Sekunden zu warten, bevor sie auf Tastendruck eine Belohnung in Form von Futter erhalten. Reagieren die Tiere zu früh und drücken vor Ablauf der 72 Sekunden auf die Tasten, erhalten die Tiere kein Futter und müssen daraufhin erneut weitere 72 Sekunden abwarten, bevor sie auf Tastendruck Futter erhalten (EVENDEN und RYAN, 1996). Diese Methode läßt sich durch die Veränderung des festgelegten Zeitintervalls modifizieren. PATTIJ und Mitarbeiter (2003) wendeten z. B. diese Methode als DRL-36-Test an. Impulsivität wird bei dem DRL- Verfahren mit dem Ausmaß gleichgesetzt, in welchem die Tiere zu früh reagieren. Das bedeutet, je weniger das Tier das festgelegte Zeitintervall tolerieren kann und damit zu vorzeitigen Aktionen neigt, um an die Belohnung zu gelangen, desto impulsiver ist das Tier. Seit neuester Zeit ist diese Methode auch unter dem Begriff „interresponse time greater than t“ (kurz: „IRT > t“) in der Literatur zu finden (MONTEROSSO und AINSLIE, 1999). Der Nachteil dieser Methode ist, daß die Impulsivität sehr eng mit der Aktivität im Zusammenhang steht. Es ist notwendig, die

Impulsivität von der generellen Aktivität, sowohl von der Hyperaktivität als auch von der Hypoaktivität differenzieren zu können. Der DRL- Test erfüllt diesen Aspekt nicht in einer zufrieden stellenden Art und Weise. Eine Alternative dazu bietet eine Variante des DRL – Test, die sogenannte „fixed consecutive number“ (FCN) – Methode, die erstmals von MECHNER und LATRANYI (1963) angewendet wurde (EVENDEN, 1999). Bei der FCN handelt es sich um eine Methode, in der die Tiere erst eine festgelegte Reihenfolge von Reaktionen absolvieren müssen, bevor sie die relevante Aktion durchführen, die mit einer Belohnung verbunden ist. Werden die zuvor festgelegten Kriterien nicht erfüllt, bleibt die Belohnung aus (MONTEROSSO und AINSLIE, 1999).

EVENDEN (1998) wendete die FCN – Methode folgendermaßen als Tiermodell zur Untersuchung der Wirkung von Substanzen auf die Impulsivität an: Die Versuche wurden mit einer Skinner- Box, die mit zwei Tasten mit unterschiedlichen Funktionen ausgestattet war, durchgeführt. Ratten wurden darauf trainiert, acht mal auf die linke Taste (FCN - Taste) zu drücken, bevor sie die rechte Taste (Belohnungs – Taste) wählen, um die Belohnung in Form eines Futterpellets zu erhalten. Wird die rechte Taste vorzeitig gedrückt, das heißt, bevor die festgelegte Sequenz der Tastendrucke auf der linken Taste beendet wurde, resultiert daraus eine kurze Unterbrechung des Programms. Das bedeutet, die Belohnung bleibt aus und die Ratte muß die Sequenz und damit das festgelegte Reaktionsschema von vorne beginnen, um das Futterpellet zu erhalten. Dieser Versuch wurde in modifizierter Form mit einer zweiten Gruppe von Ratten durchgeführt, wobei die Sequenz der FCN – Taste auf 32 Tastendrucke erhöht wurde (EVENDEN, 1998).

Die Tendenz zum vorzeitigen Beenden einer Reaktionsabfolge ist nach EVENDEN (1998) eine Möglichkeit, impulsives Verhalten zu interpretieren.

2.3.3. Delay of reinforcement

THIEBOT und Mitarbeiter (1985) haben die sogenannte „delay of reinforcement“ (Verzögerung einer Verstärkung/Belohnung)- Methode eingeführt, um die Impulsivität zu testen. Bei dieser Methode haben die Tiere die Möglichkeit, zwischen einer großen verzögerten Belohnung und einer kleinen sofortigen Belohnung zu wählen. In diesem

Verfahren wird die Impulsivität mit der Tendenz, die sofortige Belohnung bevorzugt zu wählen, gleichgesetzt (MONTEROSSO und AINSLIE, 1999).

THIEBOT und Mitarbeiter (1985) wendeten diese Methode bei Ratten mit Hilfe des T-maze an. Das T-maze ist eine T-förmige Apparatur mit zwei Armen, die in diesem Fall zwei Optionen darstellen. Am Ende des einen Arms hat die Ratte die Möglichkeit, eine kleine Futtermenge (2 Futterpellets) sofort zu bekommen, wohingegen am Ende des anderen Arms eine größere Futtermenge (10 Futterpellets) erhältlich ist, welche die Ratte allerdings erst bekommt, wenn sie sich für einen bestimmten Zeitraum in diesem Arm aufgehalten hat.

Die Einschaltung eines bestimmten verlängerten Zeitraums, in dem sich die Tiere auf dem Arm mit der großen Belohnung aufhalten müssen, um die Belohnung zu erhalten, führte zu einer vermehrten Wahl des Arms mit der sofortigen Belohnung, welches als Zeichen für impulsives Verhalten betrachtet werden könnte (EVENDEN, 1996).

MAZUR (1987) wendete eine besondere Version dieser Methode bei Carneau Tauben an, die in der Literatur auch unter der Bezeichnung „adjusting delay procedure“ zu finden ist (MONTEROSSO und AINSLIE, 1999). In dieser Version wurden Tauben in eine Skinner Box gesetzt. Sie hatten die Möglichkeit zwischen einer kleinen Menge Getreide nach einer festgelegten kurzen Zeitverzögerung (durch Picken auf einen grünen Knopf) und einer größeren Menge Getreide (durch Picken auf ein roten Knopf) nach einer variierenden Zeitverzögerung zu wählen. Diese variierende Zeitverzögerung wurde nach der Wahl seitens des Versuchstieres verändert (MAZUR, 2000). Das bedeutet, wenn die Tauben zum wiederholten Male die größere Getreidemenge gewählt haben, wurde daraufhin die damit verbundene Zeitverzögerung erhöht. Wurde die kleine Getreidemenge öfter gewählt, so wurde daraufhin diese Zeitverzögerung erniedrigt. Die variierende Verzögerung, die mit der Wahl der größeren Getreidemenge verbunden ist, wurde innerhalb des Versuchs auf diese Art und Weise verändert, um herauszufinden, welche exakte Zeitverzögerung („indifference point“) nötig ist, um das Verhältnis zwischen der großen verzögerten Belohnung und der Alternative, eine kleine Belohnung eher zu erhalten, auszugleichen (MONTEROSSO und AINSLIE, 1999).

CHARRIER und THIEBOT (1996) variierten ebenfalls Versuchsparameter, um herauszufinden, ob sich dadurch die „Auswahl-Strategie“ der Versuchstiere ändert. Dazu wurden Wistar-Ratten in eine Skinner Box gesetzt, welche mit zwei Tasten ausgestattet war. Mehrere Gruppen von Ratten wurden darauf trainiert, die Tasten zu drücken, um eine Belohnung zu erhalten. Die Tasten unterschieden sich zum einen in der Verzögerung, die vor der Ausgabe der Belohnung zwischengeschaltet war und zum anderen in der Größe der

Belohnung (Anzahl der Futterpellets). Die Ratten hatten somit in diesen Versuchen die Wahl zwischen einer kleinen sofortigen bzw. gering verzögerten und einer großen länger verzögerten Belohnung. Je nach Versuch wurden die Verzögerung und die Anzahl der Futterpellets verändert: 1 Futterpellet wurde entweder nach 0 oder 5 Sekunden ausgegeben gegenüber 5 Futterpellets nach einer Zeitverzögerung von 15, 30, 45 oder 60 Sekunden.

Laut EVENDEN (1999) bestand die Notwendigkeit, die „THIEBOT“-Methode zu automatisieren, da diese sehr zeitaufwendig ist. Darüber hinaus wollten EVENDEN und RYAN (1996) herausfinden, inwiefern die Zeitverzögerung innerhalb des Versuchs die Auswahl der Tasten beeinflusst. Die Zeitverzögerung wurde somit nicht von Versuch zu Versuch verändert, sondern innerhalb der jeweiligen Sitzung. EVENDEN und RYAN (1996) setzten Sprague- Dawley Ratten ein und verwendeten ebenfalls die Skinner Box als Versuchsausrüstung, welche unter anderem mit zwei zurückziehbaren Tasten, einer beweglichen Klappe vor der Futterschale und zwei Lampen ausgestattet war. Eine Lampe dient zur Beleuchtung der Futterschale („Futterlicht“), die andere Lampe befindet sich zentral an der Decke der Versuchsausrüstung („Hauslicht“).

Die Ratten wurden in zwei Phasen trainiert. In der ersten Trainingsphase erlernten die Ratten das Tastendrücker. 24 Stunden vor Beginn der ersten Trainingsphase wurde den Ratten das Futter entzogen. Am ersten Trainingstag waren Futterpellets in der Futterschale der Skinner Box bereits vorgelegt. Die Ratten erlernten das Drücken der Tasten, indem sie auf Tastendruck sofort eine Belohnung in Form von Futterpellets erhielten. Während der Sitzung war jeweils nur eine der beiden Tasten vorhanden. Dieses Training wurde solange fortgesetzt, bis das Kriterium, jede Taste 100 mal innerhalb von 20 Minuten zu drücken, erfüllt war. Die zweite Trainingsphase beinhaltet im wesentlichen die Einschaltung einer Zeitverzögerung zwischen dem Tastendruck und der Ausgabe der Futterpellets sowie auch die Erhöhung der Anzahl der ausgegebenen Futterpellets bei einer der beiden Tasten. Dadurch ließen sich die Tasten funktionell in eine Taste mit einer kleinen sofortigen Belohnung und eine Taste mit einer großen verzögerten Belohnung unterscheiden. Zu Beginn der zweiten Trainingsphase leuchtete das „Hauslicht“ und ein Futterpellet wurde „frei“ ausgegeben, das heißt ohne vorherige Reaktion seitens des Versuchstieres. Der weitere prinzipielle Versuchsablauf ist wie folgt: bei Druck auf die Taste mit der sofortigen Belohnung wird ein Futterpellet sofort ausgegeben und bei Druck auf die Taste mit der verzögerten Belohnung werden fünf Futterpellets nach einer zuvor festgelegten Zeitverzögerung ausgegeben. Diese Zeitverzögerung ist variabel und wurde innerhalb der Sitzung von 0, 10, 20, 40 bis auf 60 Sekunden erhöht. Nach Druck auf eine der beiden Tasten wurden diese aus der

Versuchsapparatur herausgezogen und nach Ausgabe der Futterpellets schloß sich ein Zeitintervall von 31- 40 Sekunden (ITI = inter – trial – intervall) an. Nach Ablauf dieses Zeitintervalls öffnet die Ratte die Klappe vor der Futterschale und die beiden Tasten werden wieder in die Versuchsapparatur hineingeschoben. Durch das zeitweilige Zurückziehen der Tasten nach jedem Tastendruck kann die Ratte nur dann agieren, wenn die Tasten in der Versuchsapparatur vorhanden sind. Die Rate der Aktionen wird somit vom Versuchsleiter aus kontrolliert. Vom Zeitpunkt der Futterausgabe bis zum Öffnen der Klappe vor der Futterschale leuchtet das „Futterlicht“. Die Ratten wurden an fünf Tagen in der Woche mit zwei Tagen Pause dazwischen trainiert. Nach zwölf Sitzungen wurden an den Versuchstieren die entsprechenden Substanzen getestet. Gemessen wurde der prozentuale Anteil der Tastendrucke auf die Taste mit der großen verzögerten Belohnung. Impulsivität wurde in diesem Versuch anhand des Einflusses, den die getesteten Substanzen auf das Verhalten der Tiere nehmen, wie folgt charakterisiert: Wird unter der Gabe einer Substanz vermehrt die kleine sofortige Belohnung gewählt, so erhöht diese Substanz die Impulsivität der Tiere. Die Bevorzugung der großen verzögerten Belohnung wird als reduzierte Impulsivität interpretiert. Die Unfähigkeit, die Verzögerung einer Belohnung zu tolerieren, könnte ein wichtiger Aspekt der Impulsivität sein (LOGUE, 1988).

2.4. Ausgewählte Pharmaka

2.4.1. Clomipramin

Clomipramin ist ein Dibenzapin-Derivat und gehört zu den klassischen trizyklischen Antidepressiva. 40 Jahre nach ihrer Entdeckung nehmen Antidepressiva heute in der Humanmedizin eine zentrale Stellung in der Therapie psychischer Erkrankungen ein.

Die Entdeckung von Clomipramin war ein Zufallstreffer. Durch Strukturabwandlungen des allerersten Antidepressivums Imipramin entstand Chlor- Imipramin, kurz: Clomipramin. FERNANDEZ-CORDOBA und LOPEZ-IBOR ALINO lieferten bereits 1967 den ersten Beweis, daß Clomipramin einen therapeutischen Effekt in der Behandlung der Zwangsstörung hat (Übersicht: DE VEAUGH-GEISS, 1994). Clomipramin ist in der Humanmedizin unter dem Handelsnamen Anafranil[®] zugelassen und wird auch heute noch als Antidepressivum verwendet. Indikationen für den Einsatz Clomipramins sind depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Einordnung, Phobien, Panikstörungen und hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie (Fachinformationsverzeichnis Deutschland, BPI Service GmbH, 1999). Clomipramin wirkt stimmungsaufhellend und –stabilisierend, sorgt für Besserung bei Antriebsmangel und aktivierend auf die Psychomotorik. Des Weiteren ist Clomipramin wirksam bei Eßstörungen, durch Clomipramin kommt es zur Appetitzunahme (LAUX et al., 2001). Seit 1998 ist Clomipramin unter dem Handelsnamen Clomicalm[®] auch in der Veterinärmedizin zur Therapie von angstbedingten Verhaltensstörungen, insbesondere der Trennungsangst bei Hunden zugelassen. Clomipramin unterstützt die Behandlung von trennungsbedingten Verhaltensauffälligkeiten, die sich durch destruktives Verhalten und unangemessenes Ausscheidungsverhalten (Kot- und Harnabsatz) zeigen (NOVARTIS, 2000). In klinischen Studien zeigte sich, daß die Anwendung von Clomipramin in Verbindung mit einer Verhaltenstherapie, die Symptome der Trennungsangst bei Hunden deutlich reduzierte im Vergleich zu einer Verhaltenstherapie allein (FOOD and DRUG ADMINISTRATION; 1999). In weiteren Studien erwies sich Clomipramin als effektive Therapie bei OCD (obsessive compulsive disorder) und Phobien in Form von Geräusch- bzw. Lärmphobien und Gewitterangst bei Hunden (siehe CROWELL-DAVIS et al. 2003; SEKSEL und LINDEMAN, 2001) Über gute Erfolge wurde auch bei der Behandlung der akralen

Leckdermatits, die ebenfalls u.a. durch eine Verhaltensstörung hervorgerufen wird, berichtet (KLUGE und UNGEMACH, 1999).

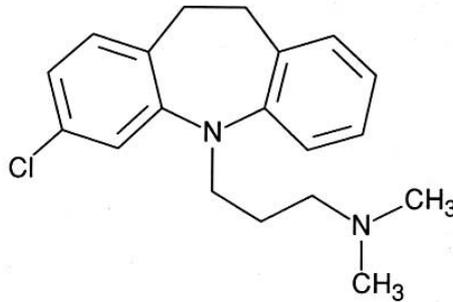


Abb.2: Strukturformel von Clomipramin

2.4.1.1. Wirkungsmechanismus

Die Wirkungen der trizyklischen Antidepressiva sind sehr komplex. Die therapeutische Wirkung ist als das Resultat zahlreicher und bis heute noch nicht vollständig aufgeklärter adaptiver Prozesse des ZNS zu interpretieren. Relativ gut aufgeklärt sind die primären neurochemischen Wirkungen antidepressiver Substanzen. Dabei stehen die Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin bzw. Serotonin, Hemmung des Abbaus biogener Amine und Interaktion mit Rezeptoren im Mittelpunkt. Die therapeutische Wirkung der trizyklischen Antidepressiva erfolgt primär durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin, wobei Noradrenalin ein antriebssteigernder und Serotonin ein stimmungsaufhellender Effekt zugeschrieben wird. Der präsynaptische Serotonin- und Noradrenalintransporter wird blockiert, dadurch kommt es zu einer Steigerung der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt und die Wirkung der biogenen Amine wird somit potenziert. Als längerfristige Folge dieser Blockade kommt es insbesondere zu einer verringerten Sensitivität der prä- und postsynaptischen adrenergen α_2 -Rezeptoren und β_1 -Rezeptoren. Dies wird als „down-regulation“ bezeichnet. Im Gegensatz dazu bleiben die

Anzahl und die Funktion der postsynaptischen α_1 -Rezeptoren unbeeinflusst (BALDESSARINI,1998). Nach mehrmaliger Gabe von Inhibitoren der Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahme treten auch Veränderungen an den Serotoninrezeptoren auf, die funktionelle Bedeutung ist allerdings nicht gesichert (BALDESSARINI,1998).

2.4.1.2 Pharmakologische Eigenschaften

Clomipramin gehört zu den selektiven Serotonin-und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI=selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors), wobei die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin nahezu doppelt so hoch im Vergleich zur Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin ist. Clomipramin ist so gesehen ein Antidepressivum mit einem „dualen“ Wirkungsmechanismus und gehört damit zu einer Gruppe von Antidepressiva, die nach den Vergleichsstudien von der Danish University Antidepressant Group (DUAG) wirksamer sein sollen als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor) wie z.B. Paroxetin und Citalopram (siehe MÜLLER et al., 2004). Zudem wirkt Clomipramin antagonistisch an den Serotoninrezeptor-Subtypen 5-HT₁ und 5-HT₂, wobei die Wirkung am 5-HT₂-Rezeptor stärker ist als die am 5-HT₁-Rezeptor. Des weiteren wirkt Clomipramin als Antagonist an verschiedenen anderen Rezeptoren: mittelgradig an muskarinergen Acetylcholinrezeptoren und α - Adrenorezeptoren. Der 5-HT₃-Rezeptor sowie Histaminrezeptoren werden nur schwach antagonisiert. Der Hauptmetabolit Desmethylclomipramin hemmt dagegen die neuronale Aufnahme von Noradrenalin stärker als die von Serotonin (Fachinformationsverzeichnis Deutschland, BPI Service GmbH, 1999).

Zudem untersuchten KIDO und Mitarbeiter (1991) den Effekt des Clomipramins auf den Serotoninmetabolismus in verschiedenen Gehirnregionen der Ratte und stellten dabei fest, daß die akute Gabe von Clomipramin die Konzentration des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindol-3-essigsäure (5HIAA) in allen Gehirnregionen reduziert, und daß eine chronische Verabreichung von Clomipramin diese reduzierte Konzentration aufrechterhält (FUJITA et al., 1991).

2.4.1.3. Pharmakokinetik und Metabolismus

Clomipramin wird sehr gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (BALANT-GORGIA, 1991). Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit erreicht Clomipramin in den Organen und Geweben eine wesentlich höhere Konzentration als im Blut, wobei die Plasmaproteinbindung etwa 98% beträgt (Fachinformationsverzeichnis Deutschland, BPI Service GmbH, 1999). Nach den Untersuchungen von FUJITA und Mitarbeiter (1991) beim Menschen verteilen sich nach Gabe einer akuten Einzeldosis (20mg/kg) Clomipramin sowie der Metabolit Desmethylclomipramin sehr rasch im Gehirn. KURATA und Mitarbeiter (1986) fanden heraus, daß die Verteilung von Clomipramin in den einzelnen Gehirnabschnitten variiert, wobei die höchste Konzentration im Hippocampus zu messen ist. Die Konzentration nimmt in nachfolgender Reihung vom Thalamus, Striatum, Amygdala, Cortex über die Pons und Medulla oblongata zum Hypothalamus, Mesencephalon und Cerebellum hin ab.

Clomipramin unterliegt einem ausgeprägten first-pass Metabolismus und wird in der Leber durch das Cytochrom P450-System zu Desmethylclomipramin metabolisiert. (BALANT-GORGIA, 1991). Die Ausscheidung erfolgt zu etwa 2/3 renal und zu 1/3 über die Fäzes. Unverändertes Clomipramin und Desmethylclomipramin werden zu jeweils weniger als 1% mit dem Urin ausgeschieden. (Fachinformationsverzeichnis Deutschland, BPI Service GmbH, 1999)

2.4.2. Selegilin (L-Deprenyl)

Deprenyl (R-N, α -Dimethyl-N-(2-propinyl)phenethylamin) ist ein selektiver, irreversibler Hemmer der Monoaminoxidase B (MAO-B) und wurde im Jahre 1961 in Ungarn entwickelt. Deprenyl galt als Vertreter einer neuen Generation der selektiven Monooxidasehemmer (KNOLL et al., 1965). Es existieren aus zwei optisch aktive Formen: (-)-Deprenyl (L-Form) und (+)-Deprenyl (D-Form), wobei die L-Form weniger toxisch ist und die hemmende Wirkung auf die MAO-B ca. 500 mal größer als die der D-Form ist (MAGYAR et al., 1967; KNOLL und MAGYAR, 1972; YOUDIM et al., 1972). Die L-Form (L-Deprenyl) erhielt dann die INN (International Nonproprietary Name)-Bezeichnung Selegilin.

Selegilin wird aufgrund seiner besonderen pharmakologischen Eigenschaften in der Humanmedizin unter dem Handelsnamen Antiparkin® als Adjuvans zu Levodopa zur Therapie von Morbus Parkinson eingesetzt. Durch die Kombination von Selegilin und Levodopa kann die Dosis von Levodopa reduziert und, es können damit die unerwünschten Nebenwirkungen des Levodopas eingeschränkt werden (KNOLL, 1986). Seit 1998 ist Selegilin in der Veterinärmedizin zur Therapie von angstbedingten Verhaltensstörungen des Hundes als begleitende Medikation zu einer Verhaltenstherapie unter dem Handelsnamen Selgian® in Deutschland zugelassen (KLUGE und UNGEMACH, 1999). Nur in bestimmten europäischen Ländern ist Selegilin auch als Therapie zur Behandlung der Trennungsangst bei Hunden zugelassen, obwohl keine Veröffentlichungen die Wirkung von Selegilin bei trennungsbedingten Angststörungen belegen (KING, 2000). Im Januar 1999 wurde in den USA Selegilin zur Therapie des „caninen cognitive dysfunction syndrome“ (CDS) zugelassen (FOOD and DRUG ADMINISTRATION, 1999)

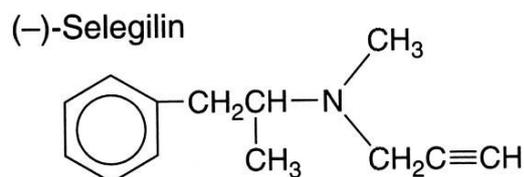


Abb.3: Strukturformel von Selegilin

2.4.2.1. Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Selegilin ist die irreversible Bindung an das Coenzym Flavinadenindinucleotid (FAD) der MAO, wodurch die MAO gehemmt wird (YOUDIM und FINBERG, 1991). Die MAO ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym, das in allen Zellen, mit Ausnahme der Erythrozyten, in der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert ist (SCHNAITMANN et al., 1967; IGAUE et al., 1967). Die MAO bewirkt physiologisch die oxidative Desaminierung und damit die Inaktivierung biogener Amine (Transmitter) in ZNS und peripheren Geweben (GAAL und HERMECZ, 1993).

Im Juli 1968 entdeckte JOHNSTON erstmalig die Existenz zwei unterschiedlicher Formen der MAO, die als A-bzw. B-Form bezeichnet wurden. MAO-A kommt im Gehirn in den katecholaminergen Neuronen vor und MAO-B weitestgehend in den serotonergen Neuronen und Astrozyten (SQUIRES, 1997). Die beiden Formen der MAO sind auch zwischen den einzelnen Spezies unterschiedlich verteilt. Im Gehirn der Ratte gehen 45% der gesamten MAO-Aktivität von der MAO-B aus, während es beim Menschen ca. 70-80 % sind (SQUIRES, 1972; YOUDIM und FINBERG, 1983). MAO-A desaminiert vorzugsweise Serotonin (5-HT), Noradrenalin und Adrenalin, wohingegen Phenylethylamin und Benzylamin in erster Linie von MAO-B desaminiert werden (SQUIRES, 1997).

2.4.2.2. Pharmakologische Eigenschaften

Bis heute können nicht alle Wirkungen von Selegilin vollständig erklärt werden. Von klinischer Bedeutung ist die dopaminverstärkende Eigenschaft. Durch die Hemmung der MAO-B wird der Metabolismus des Dopamins vermindert und damit die Konzentration des Neurotransmitters Dopamin erhöht. Aufgrund dieser Eigenschaft wird Selegilin als Antiparkinsonmittel eingesetzt, da Morbus Parkinson vor allem durch eine Erniedrigung der dopaminergen Neurotransmission gekennzeichnet ist (LANGE et al., 1994). Neben der dopaminverstärkenden Wirkung werden Selegilin auch neuroprotektive Eigenschaften zugesprochen. Selegilin schützt die nigrostriatalen dopaminergen Neurone vor Neurotoxinen (6-Hydroxydopamin). Aufgrund der neuroprotektiven Eigenschaften wird Selegilin in der

Veterinärmedizin zur Behandlung der caninen kognitiven Dysfunktion bei Hunden eingesetzt (KING, 2000). Zudem verhindert bzw. verzögert Selegilin die altersbedingten morphologischen Veränderungen in den Neuromelanin granula der Neurozyten in der Substantia nigra (KNOLL, 1997). Aufgrund dessen wird Selegilin auch als begleitende Therapie bei Alzheimer in der Humanmedizin eingesetzt. Selegilin verbessert auch das Lern- und Erinnerungsvermögen bei alten Hunden (HEAD et al., 1996).

2.4.2.3. Pharmakokinetik und Metabolismus

Selegilin ist eine lipophile, leicht basische Substanz, wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und verteilt sich schnell im Gewebe. Selegilin wird zu 94% an Plasmaproteine gebunden, die Bindung erfolgt größtenteils an Makroglobuline und zu einem geringen Teil auch an Albumin oder Gammaglobulin (SZÖKÖ et al., 1984; KALASZ et al., 1990).

Selegilin und seine Metaboliten passieren die Blut-Hirn-Schranke, die Bindung erfolgt in den Gehirnbereichen mit einem hohen Anteil an MAO-B, wie z.B. im Thalamus, Striatum, Kortex und Hirnstamm (Fachinformationsverzeichnis Deutschland, BPI Service GmbH). Die Hemmung der MAO-B erfolgt sehr schnell und ist bei Ratten nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg innerhalb der ersten 60 min vollständig. Die Bindung von Selegilin an die MAO-B ist irreversibel, die Wirkung läßt erst durch die Neubildung der MAO nach. Die „Wiederherstellung“ der MAO hängt vom jeweiligem Organ und der Spezies ab, z.B. dauert die vollständige Neubildung der MAO in der Leber der Ratte 1-3 Tage. Selegilin wird hauptsächlich in der Leber durch das mikrosomale P-450-System zu den drei Hauptmetaboliten L-(-)-Desmethylselegilin, L-(-)-Metamphetamin und L-(-)-Amphetamin metabolisiert, wobei Desmethylselegilin ebenfalls die MAO-B bei Menschen und bei Ratten irreversibel hemmt (HEINONEN et al., 1994). HEINONEN und Mitarbeiter (1997) untersuchten die Hemmung der MAO-B durch Desmethylselegilin beim Menschen. Die Untersuchungen ergaben, daß Desmethylselegilin die MAO-B zu 63.7 +/- 12.7 % hemmt. Im Vergleich dazu wurde MAO-B zu 96.4 +/- 3.9 % von Selegilin gehemmt. Nach der Auffassung HEINONEN und Mitarbeiter (1997) könnte Desmethylselegilin ebenso wie Selegilin zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt werden.

Die Metaboliten werden vorwiegend (70-85 %) mit dem Urin ausgeschieden und ein geringer

Anteil mit den Fäces (Fachinformationsverzeichnis Deutschland, BPI Service GmbH).

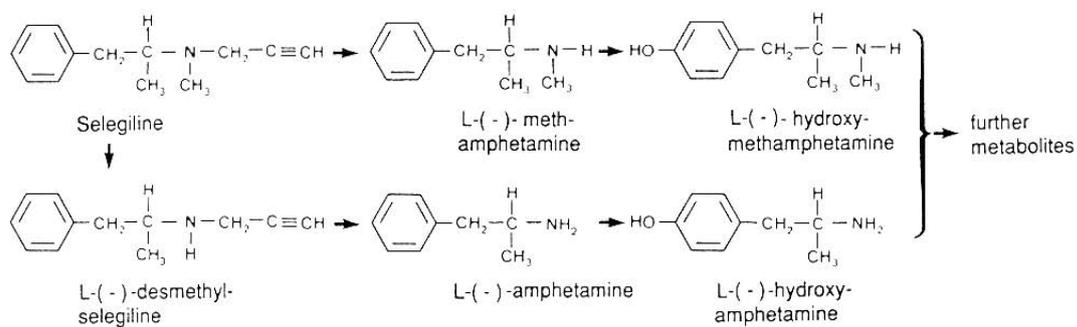


Abb.4: Metabolismus von Selegilin (nach HEINONEN et al., 1994).

2.4.3. Diazepam

Das Benzodiazepin Diazepam (7-Chlor -1,3-dihydro -1- methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) wurde erstmals 1963 unter dem Handelsnamen Valium[®] zugelassen.

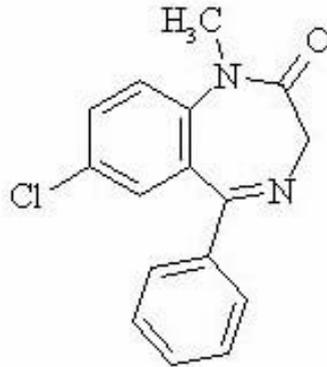


Abb. 5: Strukturformel von Diazepam

Benzodiazepine gehören zu den am häufigsten verwendeten Psychopharmaka und werden aufgrund ihrer großen therapeutischen Breite von sedativ-hypnotisch, zentral muskelrelaxierend, antikonvulsiv bis anxiolytisch sowohl in der klinischen als auch in der experimentellen Pharmakologie eingesetzt. Zudem besitzen Benzodiazepine ein ausgeprägtes Potential der Suchtbildung und Toleranzentwicklung (STUDY und BARKER, 1981).

In der Humanmedizin wird Diazepam zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen eingesetzt. Im Bereich der Psychiatrie gilt Diazepam als Standardanxiolytikum. Weitere Indikationen sind Erkrankungen oder Zustände mit erhöhtem Tonus der quergestreiften Muskulatur. Diazepam wird ebenfalls als Prämedikation vor chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen und als postoperative Medikation angewendet (Fachinformationsverzeichnis Deutschland, BPI Service GmbH, 1999). Im Bereich der Verhaltenspharmakologie wurden eine ganze Reihe von tierexperimentellen Angstmodellen pharmakologisch mit Diazepam validiert (PELLOW et al., 1985). In der Veterinärmedizin wird Diazepam vor allem zur Sedation und Narkoseprämedikation, als Antiepileptikum bei verschiedenen Formen der caninen und

felines Epilepsie, sowie auch bei Angstproblemen z.B: Trennungsangst, Stereotypien, Geräuschphobien und Deprivationsschäden eingesetzt.

2.4.3.1 Wirkungsmechanismus

Benzodiazepine binden an einer spezifischen Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor, der zu den ligandgesteuerten Ionenkanälen gehört. Erst 1975 konnte der genaue Zusammenhang zwischen Benzodiazepinen und GABA-Rezeptoren geklärt werden. Der GABA_A-Rezeptor besteht aus fünf unterschiedlichen Peptiduntereinheiten, sog. „subunits“. Auf der α -Untereinheit befindet sich die modulatorische Bindungsstelle für Benzodiazepine, auf der β -Untereinheit ist die Erkennungsstelle für GABA (γ -Aminobuttersäure), einer der wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter des ZNS, lokalisiert (GÖTHERT et al., 1996). Benzodiazepine können ihre Wirkung nur in Anwesenheit von GABA ausüben. Zudem erhöhen Benzodiazepine und GABA gleichzeitig deren Bindungsaffinität am GABA_A-Rezeptor-Komplex (GÜNTHER et al., 1995). Der GABA_A-Rezeptor ist mit einem Membranprotein, dem Chlorid-Ionophor gekoppelt, welches unter dem Einfluß von GABA die Öffnung der Chlorid-Kanäle reguliert (OLSEN und TOBIN, 1990). Die Bindung eines Benzodiazepin-Agonisten, wie z.B. Diazepam, löst eine allosterische Veränderung des GABA_A-Rezeptors aus und verstärkt den Effekt von freigesetzter GABA. Die Folge ist eine Erhöhung der Öffnungsfrequenz des Chlorid-Kanals. Dadurch kommt es zum einen zur Hyperpolarisation und zum anderen zur Senkung des Membranwiderstands. Das postsynaptische Neuron wird dadurch in seiner Aktivität gehemmt (GÖTHERT et al., 1996). Hinsichtlich der anxiolytischen Wirkung wird angenommen, daß Benzodiazepine indirekt die Aktivität des serotonergen Transmissionssystems maßgeblich beeinflussen können (STEIN et al., 1973; LOPEZ-RUBALCAVA et al., 1992), da zentrale Benzodiazepin-Bindungsstellen in hoher Zahl in den Hirnregionen vorhanden sind, die Ursprungsregionen des serotonergen Systems sind (IVERSEN, 1984).

2.4.3.2. Pharmakokinetik und Metabolismus

Diazepam wird schnell und fast vollständig aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert, weist eine hohe Lipidlöslichkeit auf und passiert, wie auch die drei Hauptmetaboliten, die Blut-Hirn-Schranke (KLOCKOWSKI und LEVY, 1988). Die Plasmaproteinbindung liegt bei Ratten zwischen 86-91% (KLOTZ et al., 1976). Diazepam wird in der Leber metabolisiert, wobei drei weiterhin aktive Hauptmetaboliten, N-Desmethyldiazepam, Temazepam und Oxazepam, entstehen, die ebenfalls sedative, hypnotische und anxiolytische Eigenschaften besitzen. Durch Demethylierung von Diazepam entsteht das N-Desmethyldiazepam und durch Hydroxylierung das Temazepam. Das N-Desmethyldiazepam und ein Teil des Temazepams werden durch das Cytochrom P450-System in der Leber zu Oxazepam biotransformiert (KLOTZ, 1987). Oxazepam und der restliche Anteil Temazepams werden nach Glukuronidierung über die Niere ausgeschieden (SCHWARTZ et. al., 1965, MARCUCCI et. al., 1970). Die Plasma-Halbwertszeit von Diazepam bei der Ratte beträgt etwa 1,1 Stunden (KLOTZ et al., 1976).

Clomipramin, Selegilin und Diazepam werden alle in der Veterinärmedizin zur Verhaltenstherapie des Hundes eingesetzt. Da Impulsivität ein Leitsymptom bei Verhaltensstörungen ist, soll untersucht werden, inwieweit diese Substanzen einen Effekt auf das impulsive Verhalten in einem ausgewählten Tiermodell haben.