

4. DISKUSSION

Impulsivität ist ein sehr weitläufiger Begriff und seine Definitionen sind in der wissenschaftlichen Literatur ebenso facettenreich wie das Phänomen an sich. Impulsivität wird in der Humanmedizin vor allem im Bereich der klinischen Psychologie und der Psychiatrie als Symptom mit einer ganzen Reihe psychischer Erkrankungen in Verbindungen gebracht, wobei Depression, Aggressivität und pathologische Angstzustände einen großen Prozentsatz einnehmen. Auch in der Veterinärmedizin ist das Auftreten impulsiven Verhaltens vor allem bei Hunden ein Leitsymptom von Verhaltensstörungen. Die der Impulsivität zugrundeliegenden Mechanismen bzw. neurochemischen Hintergründe sind bis heute noch weitestgehend unklar. Anzunehmen ist, daß das serotonerge Transmissionsystem sowohl beim Menschen (siehe LINNOILA et al., 1983) als auch beim Tier (siehe REISNER et al., 1996) eine zentrale Rolle bei der Impulskontrolle spielt. Zur Messung der Impulsivität und zur Untersuchung der Wirkung von Pharmaka sind Tiermodelle entwickelt worden. Die wenigen Tiermodelle basieren in erster Linie auf der Intoleranz gegenüber einer Zeitverzögerung einer Belohnungsausgabe, welches als eines der Hauptmerkmale für Impulsivität betrachtet wird (EVENDEN, 1998). Als Versuchsapparaturen werden vor allem das T-maze und die Skinner Box verwendet. Der Versuchsablauf kann sowohl in den verwendeten Versuchsparametern als auch in der Methodik (DRL-Test, FCN-Methode, „adjusting delay procedure“, delay of reinforcement) sehr variieren (siehe THIEBOT et al., 1985; SEIDEN et al., 1985; MAZUR, 1987; EVENDEN und RYAN, 1996; EVENDEN, 1998).

Ziel der vorliegenden Arbeit war zunächst die Etablierung einer Methode zur Messung der Impulsivität, da diese bisher in wissenschaftlichen Einrichtungen in Deutschland noch nicht existierte. Als Versuchsapparatur wurde die Skinner Box verwendet. In den anschließenden Untersuchungen wurden an zwei Rattenstämmen die Wirkungen von Pharmaka unterschiedlicher Substanzklassen auf die Impulsivität der Tiere getestet. Clomipramin und Selegilin werden in der Veterinärmedizin bei mit Impulsivität einhergehenden Verhaltensstörungen angewendet und wurden deshalb in unsere pharmakologische Untersuchungsreihe aufgenommen. Da das serotonerge Transmissionsystem hinsichtlich des Auftretens impulsiven Verhaltens eine bedeutende Rolle spielt (siehe LINNOILA et al., 1983) und damit auch die „angstmindernden“ Eigenschaften der Benzodiazepine zusammenhängen könnten (siehe REX et al., 1993), liegt der Schluß nahe, daß Benzodiazepine, wie Diazepam,

Einfluß auf die Impulsivität sowohl beim Menschen als auch beim Tier nehmen könnten. Aus diesem Grund wurde ebenfalls Diazepam in der pharmakologischen Untersuchungsreihe getestet.

4.1. Methodenentwicklung zur Messung der Impulsivität

Die Unfähigkeit, die Verzögerung einer Belohnung zu tolerieren, ist ein wichtiger Aspekt der Impulsivität. Es sind einige Verfahren entwickelt worden, um die Sensibilität auf die Verzögerung einer Belohnung bei Menschen und Tieren zu testen (siehe THIEBOT et al., 1985; BARRAT, 1985, 1991; LOGUE et al., 1992). Um impulsives Verhalten als meßbare Größe erfassen zu können, sind Tiermodelle entwickelt und validiert worden (siehe Literaturübersicht), wobei sich die „delay-of-reinforcement“ (Verzögerung einer Verstärkung/Belohnung)- Methode von allen Tiermodellen am besten bewährt hat (MONTEROSSO und AINSLIE, 1999). Diese Methode wurde ursprünglich unter Anwendung des T-maze eingeführt (siehe THIEBOT et al., 1985). In der vorliegenden Arbeit, in der ebenfalls die „delay-of-reinforcement“-Methode angewendet wurde, lehnt sich die Entwicklung der Methode zur Messung der Impulsivität bei Ratten an vorangegangene Studien von EVENDEN und RYAN (1996). Im Vergleich zu THIEBOT und Mitarbeiter (1985) wendeten EVENDEN und RYAN (1996) die „delay-of-reinforcement“-Methode mit der Skinner Box an.

Der erste Schritt der Methodenentwicklung in der vorliegenden Arbeit beinhaltet die Erfassung der versuchsrelevanten Parameter. Dafür wurden drei unterschiedliche Rattenstämme bzw. Zuchtlinien, Fischer/Winkelmann-, Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten verwendet. Bereits im ersten Vorversuch, die Erfassung der Anzahl der notwendigen Trainingstage bis zum Erlernen des Tastendrückens (*Parameter 1*), zeigte sich ein großer Unterschied im Lernverhalten zwischen den Fischer-Ratten und den Wistar-Ratten (siehe Abb.6). Der weitaus geringere Lernerfolg der Fischer-Ratten könnte möglicherweise mit einem verminderten Explorationsverhalten zusammenhängen. Das Explorationsverhalten von Ratten in der Skinner Box führt zunächst zu einem zufälligen Drücken der Tasten. Daraus entwickelt sich erlerntes Verhalten – das zielgerichtete Tastendrücken. Das verminderte Explorationsverhalten der Fischer-Ratten könnte möglicherweise der Angst vor neuer

Umgebung zugeschrieben werden. REX und Mitarbeiter (1996) beschäftigten sich mit der Problematik der Stammesunterschiede in verschiedenen experimentellen Verhaltensmodellen am Tier. Sie verglichen das Verhalten von Fischer/Charles River-Ratten, Wistar/Winkelmann-Ratten und Wistar/BgVV-Ratten im open field-Test und im Aversionstest „free exploratory paradigm“. Der open field-Test wird zur Untersuchung der lokomotorischen Aktivität, der Exploration und auch des Angstverhaltens bei Tieren, z.B. Ratten und Mäuse, herangezogen. Das open field ist eine weiträumige, quadratische und nach oben hin offene Box. In diesem Modell vermeiden die Tiere, die Mitte der hellen offenen Flächen zu betreten und halten sich vielmehr an der Schutz bietenden Umrandung auf. Es wird die Zeit gemessen, die das Tier in der Mitte bzw. an der Umrandung der Fläche des open field verbringt, um angstbezogenes Verhalten damit erfassen zu können. In dem von REX und Mitarbeiter (1996) verwendeten modifizierten open field-Test, auch „feeding in novel environment“ genannt, wurden die hungrigen Tiere in eine Ecke des open field plaziert und mußten die offene Fläche überqueren, um an das in der Mitte befindliche Futter zu gelangen. 100% der Wistar/Winkelmann-Ratten und 20% der Wistar/BgVV-Ratten liefen über das open field zur Futterquelle. Dagegen verließen nur 10% der Fischer/Charles River-Ratten die Umrandung des open field und gelangten in der Mitte des open field an das Futter. Die Fischer/Charles River-Ratten zeigten im Vergleich zu den Wistar/Winkelmann-Ratten ein weitaus geringeres Explorationsverhalten. In dem Aversionstest „free exploratory paradigm“ haben die Tiere die Möglichkeit von ihrem Käfig aus, in dem sie gehalten werden, die umliegende fremde Umgebung zu erkunden. Das Verhalten in den ersten 10 Minuten ist entscheidend und wird festgehalten. Innerhalb dieser Zeit verließen 40% der Wistar/Winkelmann-Ratten und 20% der Wistar/BgVV-Ratten ihren Käfig, um die fremde Umgebung zu erkunden. Im Vergleich dazu hielten sich ebenfalls nur 10% der Fischer-Ratten außerhalb des Käfigs auf. Auch in diesem Test zeigten die Fischer/Charles River-Ratten ähnlich wie im modifizierten open field-Test ein geringeres Explorationsverhalten als die Wistar/Winkelmann-Ratten. Die Ergebnisse von REX und Mitarbeiter (1996) zeigen, daß Unterschiede im Angst- bzw. Explorationsverhalten zwischen den verschiedenen Rattenstämmen existieren.

Die Unterschiede im angstbedingten Verhalten zwischen den Rattenstämmen könnten möglicherweise mit neurochemisch faßbaren Unterschieden zusammenhängen. Aufgrund der bereits bekannten Verbindung zwischen Angst und Aktivität des zentralen serotonergen Systems könnten diese Unterschiede zwischen den Rattenstämmen entweder in der Serotoninfreisetzung, -synthese, -gehalten oder in der unterschiedlichen Verteilung oder

Dichte von Serotoninrezeptoren liegen. Es besteht zudem durchaus die Möglichkeit, daß die Verhaltensunterschiede zwischen den Rattenstämmen teilweise durch verschiedene Aufzuchtbedingungen hervorgerufen werden. REX und Mitarbeiter (1999) verglichen das Verhalten von Fischer 344-Ratten und Wistar/Winkelmann-Ratten, die unter den gleichen Bedingungen geboren und aufgezogen wurden. Das Verhalten der Tiere wurde im elevated plus maze, black-and-white box, social interaction test und modifiziertem open field- Test untersucht. Die Fischer-Ratten zeigten in allen Tests ein geringeres Explorationsverhalten als die Wistar-Ratten. Auch LANGEN und FINK (2004) verglichen das Verhalten von Harlan/Fischer-Ratten mit den Wistar/BgVV- und den Wistar/Winkelmann-Ratten im elevated plus maze. Die Fischer-Ratten verbrachten am wenigsten Zeit auf den offenen Armen des elevated plus maze und zeigten somit ein größeres Angstverhalten als die Wistar/BgVV- und die Wistar/Winkelmann-Ratten. Alle Untersuchungen weisen daraufhin, daß Fischer-Ratten im Vergleich zu anderen Rattenstämmen „ängstlicher“ sind. Auch in einer Studie von BERT und Mitarbeiter (2001) konnte gezeigt werden, daß Fischer-Ratten „ängstlicher“ waren als Wistar-Ratten. Um sich den neurochemischen Grundlagen der Angst zu nähern, verglichen sie bei den Wistar/Winkelmann-Ratten, Wistar/BgVV-Ratten und Fischer/Harlan-Ratten die Serotoningehalte in den Gehirnregionen (präfrontaler Kortex, Hippocampus, Raphe), die mit dem Angstverhalten zusammenhängen. Sie stellten dabei fest, daß die Serotoninkonzentrationen bei den Fischer/Harlan-Ratten im präfrontalen Kortex und im Hippocampus deutlich höher waren als bei den Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten. Es ist im Allgemeinen akzeptiert, daß eine erhöhte serotonerge Aktivität verbunden mit einer Erhöhung des extrazellulären Serotonins mit dem Angstverhalten zusammenhängt, wohingegen eine erniedrigte Serotoninkonzentration ein angstfreies Verhalten hervorruft. Weitere Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen dem serotonergen System und „angstbedingtem“ Verhalten. REX und Mitarbeiter (1999) untersuchten mittels Mikrodialyse die extrazelluläre Serotoninkonzentration bei Fischer 344-Ratten und Wistar/Winkelmann-Ratten im elevated plus maze. Sie stellten dabei eine aversionsinduzierte Erhöhung der Serotoninausschüttung bei den „ängstlichen“ Fischer 344-Ratten und nicht bei den „weniger ängstlichen“ Wistar/Winkelmann-Ratten fest. Die Ergebnisse dieser Studien sowie die Befunde der eigenen Untersuchungen lassen annehmen, daß die Fischer-Ratten in unseren Versuchen bereits in ihrem Ausgangsverhalten, unabhängig von den Aufzuchtbedingungen, „ängstlicher“ als die Wistar/BgVV- und die Wistar/Winkelmann-Ratten waren. Möglicherweise wirkte die Skinner Box als fremde Umgebung auf die Fischer-Ratten aversiv,

löste Angstverhalten aus und könnte dadurch zum geringeren Lernerfolg im Vergleich zu den Wistar/BgVV- und Wistar/Winkelmann-Ratten beigetragen haben.

In unseren Untersuchungen erhielten die Ratten 24 Stunden vor Versuchsbeginn eine reduzierte Futtermenge. Sie erhielten 80% der Futtermenge, die aufgenommen wird, wenn den Tieren das Futter ad libitum zur Verfügung steht. Somit kamen die Ratten stets hungrig in den Versuch. In dem zweiten Vorversuch, die Ermittlung der täglichen Versuchszeit (*Parameter II*), wird deutlich, daß 20% der Wistar-Ratten bereits nach 20 Minuten das Interesse an den Tasten verloren und nach 30 Minuten nur noch ca. 10% der Tiere die Tasten gedrückt haben (siehe Abb.7). Dies ist möglicherweise auf ein Sättigungsgefühl der Tiere zurückzuführen. Bei der Methode nach EVENDEN und RYAN (1996) erhielten die Versuchstiere 50% der zuvor verabreichten Futtermenge und betätigten, je nach Experiment, bis zu 2 Stunden die Tasten. EVENDEN und RYAN (1996) verwendeten in ihrem Experiment eine Skinner Box, bei der es durch einen Experimentator möglich war, während des Versuchs die Tasten herauszuziehen und wieder hineinzuschieben. Es wurde nicht genau beschrieben, ob dies entweder manuell oder elektronisch mit Hilfe eines Computerprogramms durchgeführt wurde. Ein Versuchsabschnitt begann mit dem Hineinschieben der Tasten und endete mit dem Herausziehen der Tasten. Zwischen den einzelnen Versuchsabschnitten war stets ein bestimmtes Zeitintervall. Jeder einzelne Versuchsabschnitt dauerte 90 Sekunden. Das bedeutet, daß die Tiere in regelmäßigen Abständen die Tasten für jeweils 90 Sekunden zur Verfügung hatten. Der gesamte Versuchsablauf wurde auf diese Art und Weise von einem Versuchsleiter bzw. einem Computerprogramm aus bestimmt und nicht vom Versuchstier. In den Versuchen der vorliegenden Arbeit hatten die Tiere dagegen während der gesamten Versuchszeit von 30 min. beide Tasten zur Verfügung. In dieser Zeit konnten die Tasten von den Versuchstieren beliebig oft gedrückt werden. Die Tiere bestimmten somit selbst den Versuchsablauf und damit auch die selbst zu beschaffende Futtermenge. Aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweise in der Methodik ist die Aktivität der Versuchstiere im eigenen Experiment nicht mit der bei EVENDEN und RYAN (1996) zu vergleichen.

Im Laufe der Vorversuche ergab sich das Problem, daß die Tiere das Tastendrücken zwar prinzipiell erlernten, jedoch jeweils nur die Taste „benutzten“, bei der sie zum ersten Mal ein Erfolgserlebnis in Form von einer Futterausgabe hatten. Die jeweils andere Taste wurde daraufhin ignoriert. Auch bei der Wiederholung der Versuche zeigten die Tiere dasselbe Verhaltensmuster. Daraufhin wurden sieben unterschiedliche Trainingsmethoden entwickelt, um die Tiere auf das Betätigen beider Tasten zu konditionieren. Eine der Trainingsmethoden hatte sich bewährt und wurde in dem anschließendem Trainingsprogramm bei den

verhaltenspharmakologischen Untersuchungen als Lernphase II angewendet (siehe Material und Methoden). Das Drücken beider Tasten bzw. das Kennen der unterschiedlichen Funktionen beider Tasten seitens des Versuchstieres ist eine Grundvoraussetzung zur Erfassung der Impulsivität. Nur durch das „Entscheidungsverhalten“ der Tiere und dadurch sich entwickelnden Präferenz für eine der beiden Tasten kann nicht-impulsives vom impulsivem Verhalten unterschieden und erfaßt werden.

EVENDEN und ROBBINS (1984) berichteten über Beobachtungen, die diesbezüglich mit dem Problem der vorliegenden Arbeit übereinstimmen. Sie zeigten, daß Ratten in der Skinner Box eine „win-stay“-Strategie und im Y-maze eine „win-shift“-Strategie zeigten. Das bedeutet, daß die Ratten in der Skinner Box, wenn sie einmal für eine bestimmte von ihnen ausgeführte Handlung belohnt wurden, ihre Strategie nicht verändern und ihr Verhaltensmuster beibehalten. Dagegen zeigen die Ratten im „maze“ die Tendenz, beide Optionen, die diese Apparatur ihnen bietet, auszuprobieren, auch wenn beide oder auch nur eine „Entscheidung“ belohnt wird. Diese Befunde stehen allerdings teilweise im Widerspruch zu den Beobachtungen anderer Autoren. THIEBOT und CHARRIER (1994) untersuchten die „delay-of-reinforcement“-Methode unter Anwendung des T-maze und beschrieben, daß die Ratten dazu tendierten, ein festes Verhaltensmuster zu entwickeln. Die Tiere änderten auch dann ihr Verhalten nicht, wenn die Belohnung hinsichtlich ihrer Größe (Anzahl der Futterpellets) oder Verzögerung erheblich verändert wird. Da ein strenges Verhaltensmuster oft die Folge eines wiederholten Trainings ist, reicht eine einzelne Sitzung meistens nicht aus, um das Verhalten an äußere veränderte Gegebenheiten, z.B. Größe der Belohnung, Erhöhung/Erniedrigung der Verzögerung, anzupassen (CHARRIER und THIEBOT, 1996). EVENDEN und RYAN (1996) verwendeten ebenfalls die Skinner Box und erhöhten schrittweise die Verzögerung der großen Belohnung. Dies ermöglichte ein flexibles Entscheidungsverhalten der Versuchstiere und minimierte das Problem des starren Verhaltensmusters, auch wenn es nicht vollständig eliminiert wurde.

Als weiterer Versuchsparameter spielte die Anzahl der Futterpellets, die als große Belohnung ausgegeben wird, eine wichtige Rolle. Als Anhaltspunkt richteten wir uns zunächst nach der Methode von EVENDEN und RYAN (1996), die als große Belohnung 5 Futterpellets ausgaben. Bei der Ausgabe von 5 Futterpellets als große Belohnung nach einer Verzögerung von 3 Sekunden zeigte sich in unseren Ergebnissen eine deutliche Präferenz für die kleine sofortige Belohnung in Form von 1 Futterpellet (siehe Abb.7). Erst nachdem die Anzahl der Futterpellets der großen Belohnung auf 12 Stück erhöht wurde, ist nahezu ein Ausgleich der Anzahl der Tastendrucke zwischen der Taste mit der kleinen sofortigen Belohnung und der

Taste mit der großen verzögerten Belohnung erreicht worden (siehe Abb.7). Aufgrund dieser Ergebnisse könnte man vermuten, daß die Ratten ein „Gefühl“ für Mengenverhältnisse haben und 5 Futterpellets im Gegensatz zu 12 Futterpellets nicht als große Futtermenge (Belohnung) „empfinden“. Dies ist allerdings rein spekulativ.

Es ist bekannt, daß einige Tierspezies, wie z.B. Affen, Gegenstände zählen können und ab einer bestimmten Anzahl nur noch zwischen „viel“ und „wenig“ unterscheiden können (HAUSER, 2000). Ob dies ohne weiteres auch auf Ratten übertragbar ist, bleibt fraglich.

Aufgrund vieler solcher, teilweise auch widersprüchliche Beobachtungen stellt sich die Frage, wovon im Grunde genommen die Präferenz, abgesehen von einer impulsiven oder nicht-impulsiven Veranlagung, für eine der beiden Tasten abhängt. Manche Autoren haben sich ausführlicher mit der „Auswahlstrategie“ der Tiere beschäftigt. Nach CHARRIER und THIEBOT (1996) hängt diese „Strategie“ der trainierten Ratten von der Verzögerung der großen Belohnung ab. Diese Aussage stimmt durchaus mit den Befunden der vorliegenden Arbeit überein. In einem weiteren Vorversuch, in dem die maximale Zeitverzögerung, welche die Tiere vor Ausgabe der großen Belohnung tolerieren (*Parameter IV*), ermittelt wurde, stellte sich heraus, daß ab einer Zeitverzögerung von 14 Sekunden die Taste mit der großen Belohnung seltener als zuvor betätigt wurde. Das bedeutet, daß sich die Präferenz mit Erhöhung der Zeitverzögerung ändert (siehe Abb.9). Auch EVENDEN und RYAN (1996) konnten anhand ihrer Studie zeigen, daß eine Erhöhung der Zeitverzögerung sich auf die Präferenz auswirkt. Innerhalb des Versuchs wurde die Zeitverzögerung schrittweise (0-60 Sekunden) erhöht. Die Ratten bevorzugten zu Beginn des Versuchs, bei geringer Zeitverzögerung die große verzögerte Belohnung und gegen Ende des Versuchs, bei längerer Zeitverzögerung die kleine sofortige Belohnung.

4.2. Pharmakologische Untersuchungen

4.2.1. Wirkung von Clomipramin auf die Impulsivität

In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit hatte Clomipramin keinen Einfluß auf die Impulsivität der Wistar/Winkelmann-Ratten und der Wistar/BgVV-Ratten (siehe Abb.10, Abb.11). Andere Studien zeigen, daß der Einsatz von Clomipramin in Kombination mit einer Verhaltenstherapie bei mit Impulsivität einhergehenden Verhaltensstörungen, wie z.B. Trennungsangst, obsessive compulsive disorder (OCD), Phobien vor Lärm, Geräuschen oder auch in Form von Gewitterangst gute Erfolge erzielte (siehe SEKSEL und LINDEMAN, 2001; CROWELL-DAVIS et al., 2003; KING et al., 2000). Clomipramin ist zudem eine effektive Behandlung des impulsiven Verhaltens, welches als klinisches Symptom bei der Canine Compulsive Disorder (CCD) auftritt, deren Pathophysiologie noch unbekannt ist (HEWSON et al., 1998). Dennoch gibt es klinische Studien über die Anwendung des Clomipramins bei CCD, die zu anderen Ergebnissen führten. HEWSON und Mitarbeiter (1998) untersuchten die Wirkung von Clomipramin (3 mg/kg) auf das Verhalten von 51 an der CCD erkrankten Hunde. Clomipramin wurde täglich über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht. 45 Hunde waren in ihrem Verhalten unverändert, sie wiesen die gleichen Verhaltensstörungen auf wie zuvor. Sechs Hunde zeigten dagegen ein normalisiertes Verhalten ohne Symptome. Diese Ergebnisse weisen einerseits darauf hin, daß Clomipramin durchaus eine therapeutische Wirkung auf die an der CCD erkrankten Hunde hat, aber nicht zuverlässig bei allen erkrankten Tieren wirkt. Andererseits lassen die Befunde auch vermuten, daß eine chronische Applikation des Clomipramins zwar unerlässlich ist, um einen Effekt zu erzielen, eine 4-wöchige Behandlung in den meisten Fällen möglicherweise nicht ausreicht, um kurativ zu wirken. Diese Befunde könnten eine mögliche Erklärung für die ausbleibende Wirkung des Clomipramins bei den Wistar/Winkelmann-Ratten sein, da es sich im vorliegenden Versuch stets um akute Applikationen handelt. Ein anderer wichtiger Aspekt ist, daß es sich in unseren Versuchen um gesunde Tiere handelte. Möglicherweise zeigt Clomipramin nur eine Wirkung bei erkrankten Individuen. Diese Annahme widerlegt jedoch die Studie von BIZOT und Mitarbeiter (1988). Sie untersuchten die Wirkung von Clomipramin (8 mg/kg) auf das Verhalten von Wistar/A.F.-Ratten und wendeten die „delay of reinforcement“-Methode mittels des T-maze an. Die Ratten bevorzugten unter der Wirkung

von Clomipramin die große verzögerte Belohnung. Das bedeutet, daß die Impulsivität der Tiere gesenkt wurde. Nach Aussage von BIZOT und Mitarbeiter (1988) könnten Antidepressiva durch ihre Wirkung auf serotonerge Mechanismen der Neurotransmission die Fähigkeit der Ratten, auf eine Belohnung zu warten, erhöhen. Durch Antidepressiva würde somit die Impulskontrolle verbessert werden. Die Befunde und Aussage von BIZOT und Mitarbeiter (1988) stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der eigenen Versuche. Clomipramin hatte in unserer Studie keinen Einfluß auf die Impulsivität der Ratten.

In unseren Versuchen zeigten die Wistar/BgVV-Ratten im Vergleich zu den Wistar/Winkelmann-Ratten nach der Applikation von Clomipramin mit steigender Dosis eine signifikante Abnahme der Gesamtzahl der Tastendrucke (siehe Abb.12). Da hier durch Clomipramin nur die Aktivität und nicht die Impulsivität beeinflußt wurde, könnte man darauf schließen, daß Clomipramin bei den Wistar/BgVV-Ratten eine sedierende Wirkung hatte.

Auch wenn Clomipramin in der Klinik bei längerfristiger Anwendung einen appetitsteigernden Effekt hat und bei Menschen mit Eßstörungen wirksam ist, wäre es allerdings auch denkbar, daß Clomipramin bei den Wistar/BgVV-Ratten akut einen appetitzügelnden Effekt hatte. Es ist bekannt, daß Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer, wie beispielsweise Sibutramin eine appetitzügelnde Wirkung haben. Sibutramin wurde ursprünglich als Antidepressivum entwickelt. Nachdem sich in den ersten klinischen Studien mit Sibutramin ein auffallender Gewichtsverlust gezeigt hatte, wurde dieses Präparat in erster Linie als Appetitzügler profiliert. Das Antidepressivum Venlafaxin zeigte ebenfalls eine appetitzügelnde Wirkung in einer Studie von DE OLIVEIRA und Mitarbeiter (2004). Die Gabe von Venlafaxin induzierte bei Ratten einen Gewichtsverlust, der einer appetitzügelnden Wirkung zugeschrieben wird. Hätte Clomipramin in der Tat im vorliegenden Fall eine appetitzügelnde Wirkung, so würde damit die Motivation erlöschen, die Tasten zu betätigen und dies würde sich in einer scheinbar verminderten Aktivität ausdrücken. Da Clomipramin, wie bereits angenommen, auch eine sedative Wirkung auf die Wistar/BgVV-Ratten haben könnte, äußert sich das Verhalten der Tiere möglicherweise in einem scheinbar reduzierten Appetit. Diese Annahmen decken sich mit den Untersuchungsergebnissen von HEWSON und Mitarbeiter (1998), die ebenfalls bei Hunden eine Sedation sowie eine Reduktion des Appetits nach der Applikation von Clomipramin (3mg/kg) feststellen konnten. Es ist nicht klar, warum die Wistar/Winkelmann-Ratten und die Wistar/BgVV-Ratten hinsichtlich der Gesamtzahl der Tastendrucke so unterschiedlich auf Clomipramin reagierten (siehe Abb. 10; Abb. 12). Die Gesamtzahl der Tastendrucke nahm

bei den Wistar/BgVV-Ratten im Vergleich zu den Wistar/Winkelmann-Ratten signifikant ab. Das bedeutet, daß durch Clomipramin die Aktivität nur bei den Wistar/BgVV-Ratten gesenkt wurde. Ein unterschiedliches Verhalten von verschiedenen Zuchtlinien ist mehrfach bei Auszucht-Rattenstämmen festgestellt worden (PORSOLT et al., 1978; van der STAAY und BLOKLAND, 1996). Die in unseren Versuchen verwendeten Wistar-Ratten zählen zu solchen Auszuchtlinien. Dies wäre eine durchaus wahrscheinliche Erklärung für die unterschiedlichen Befunde des Clomipramins bei den Wistar/Winkelmann-Ratten und den Wistar/BgVV-Ratten im Vergleich.

Neben einem unterschiedlichen spontanen Verhalten sind auch Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber den Wirkungen von Psychopharmaka bekannt. PORSOLT und Mitarbeiter (1978) untersuchten die „antidepressive“ Wirkung von Imipramin u.a. auf zwei unterschiedliche Wistar-Rattenstämme (Wistar/Charles River-Ratten und Wistar/Iffa Credo-Ratten). Sie wendeten den Forced swim-Test an, der zur Untersuchung der Wirkung von Antidepressiva benutzt wird. Die Tiere befinden sich dabei in einem mit Wasser gefülltem Zylinder, in dem sie gezwungenermaßen schwimmen müssen und nicht entkommen können. Zunächst zeigen die Tiere in der Regel eine sehr hohe Aktivität und versuchen einen „Ausweg“ aus dem Zylinder zu finden, verfallen jedoch nach einer bestimmten Zeit in eine immobile Haltung. Diese Immobilität wird als Ausdruck einer „Depression“ angesehen und kann durch Pharmaka mit antidepressiven Eigenschaften reduziert werden. PORSOLT und Mitarbeiter (1978) stellten fest, daß die akute Gabe von Imipramin, ebenfalls ein klassisches trizyklisches Antidepressivum, die Immobilität bei den Wistar/Charles River-Ratten reduziert und bei den Wistar/Iffa Credo-Ratten keinen Effekt hatte. Die Befunde machen deutlich, daß Antidepressiva, unabhängig von den angewendeten Tests, unterschiedliche Wirkungen auf Rattenstämme und -zuchtlinien haben können. Die Vermutung, daß Unterschiede des Serotoninmetabolismus dazu beitragen, wäre durchaus eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Auswirkung von Clomipramin auf die Wistar/Winkelmann- und die Wistar/BgVV-Ratten in den eigenen Versuchen.

4.2.2. Wirkung von Selegilin auf die Impulsivität

Selegilin bewirkte bei einer mittleren Dosierung (1,0 mg/kg) sowohl bei den Wistar/Winkelmann-Ratten als auch bei den Wistar/BgVV-Ratten eine Steigerung der Gesamtzahl der Tastendrucke, was für eine erhöhte Aktivität spricht. Bei den Wistar/BgVV-Ratten wurde bereits bei einer niedrigeren Dosis (0,3 mg/kg) eine erhöhte Aktivität erreicht. Allerdings hatte Selegilin weder bei den Wistar/Winkelmann- noch bei den Wistar/BgVV-Ratten einen Einfluß auf die Impulsivität der Tiere.

Der Befund, daß Selegilin die Aktivität steigert, deckt sich mit den Untersuchungsergebnissen von DRAGO und Mitarbeitern (1986). Sie stellten fest, daß die Gabe von Selegilin die Vorwärtsbewegung und Aufrichteversuche im open field-Test erhöhen, welche ein Index für Aktivität sind. Auch THEMANN und Mitarbeiter (2001) stellten fest, daß Selegilin zu einer signifikanten Steigerung der Motilität führt. In der Literatur wurde bereits diskutiert, ob eventuell die pharmakologische Aktivität von Selegilin hauptsächlich von seinen Metaboliten Metamphetamin und Amphetamin ausgehen könnte (NOWAKOWSKA et al., 2001). In einer Reihe von Untersuchungen sind die Metabolite des Selegilins im Hinblick auf ihre Wirkung auf impulsives Verhalten überprüft worden. Dabei stellte sich heraus, daß Amphetamin die Auswahl der kleinen Belohnung, ein Index für impulsives Verhaltens, signifikant steigert (CHARRIER und THIEBOT, 1996; EVENDEN und RYAN, 1999). Im Widerspruch dazu stehen allerdings die Untersuchungen von WADE und Mitarbeiter (2000). Sie untersuchten die Wirkung von Amphetamin auf die Entscheidung für eine verzögerte Belohnung und stellten dabei fest, daß Amphetamin die Häufigkeit der Auswahl der verzögerten Belohnung steigert.

RICHARDS (1999) untersuchte die Wirkung von Metamphetamin auf die Impulsivität bei Ratten und fand dabei heraus, daß mittlere akut gegebene Dosen von Metamphetamin (0,5; 1,0; 2,0 mg/kg) die Impulsivität der Ratten erniedrigten. Erhielten die Ratten allerdings zwischen den Versuchssitzungen zusätzlich zu den „normalen“ akuten Gaben eine hohe Dosis Metamphetamin (4,0 mg/kg), so zeigte sich ein gesteigertes impulsives Verhalten bei den Ratten. Demzufolge wäre die Wirkung des Metaboliten von Selegilin auf die Impulsivität von einem Dosierungs-Regime abhängig. Ist die Wirkung des Selegilins bzw. dessen Metabolite in der Tat von solch einem Dosierungs-Regime bzw. von einer akuten oder chronischen Behandlung abhängig, so ließen sich demnach die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse einiger Autoren (siehe EVENDEN und RYAN, 1999; WADE et al.,

2000) erklären, da diese nicht das gleiche Behandlungsschema anwendeten. Ebenso wäre dies eine Erklärung für die Ergebnisse der eigenen Versuche, da WADE und Mitarbeiter (2000) nur durch chronische Gaben von Amphetamin eine Steigerung der Impulsivität bzw. generell einen Einfluß auf die Impulsivität der Tiere erreichten, wohingegen in unseren Versuchen stets die Wirkung von akuten Gaben von Selegilin untersucht wurden.

CARDINAL und Mitarbeiter (2000) untersuchten ebenfalls die Wirkung von Amphetamin anhand der „delay-of-reinforcement“-Methode, modifizierte allerdings das Verhaltensmodell, indem ein Lichtsignal während der Zeitverzögerung vor Ausgabe der großen Belohnung erscheint. Sie verglichen das Verhalten von Ratten, die auf dieses Lichtsignal konditioniert wurden („Cue“-Gruppe) und solchen, bei denen kein Lichtsignal im Versuch integriert war („No Cue“-Gruppe). Es stellte sich dabei heraus, daß Amphetamin die Auswahl der großen Belohnung in der „No Cue“-Gruppe erniedrigt und in der „Cue“-Gruppe erhöht. Somit senkt Amphetamin bei der Anwesenheit eines Signals, worauf die Tiere konditioniert sind, die Impulsivität. Dieses Ergebnis macht deutlich, daß das Versuchsdesign ebenfalls einen ganz entscheidenden Einfluß auf die Impulsivität der Tiere nehmen könnte. Ein Signal verbunden mit einer Belohnung kann zu einer konditionierenden Verstärkung werden. Konditionierende Verstärkungen haben einen Effekt auf das „Auswahl“-Verhalten der Tiere (WILLIAMS und DUNN, 1991) Auch MAZUR (1997) vermutet, daß Signale während der Verzögerung eine Rolle spielen in bezug auf die Auswahl der Belohnung und damit auf das impulsive Verhalten. In dem Verhaltensmodell der vorliegenden Arbeit ist eine konditionierende Verstärkung in Form eines Signals nicht integriert. Dies könnte ebenfalls ein Grund für den ausbleibenden Effekt von Selegilin auf das impulsive Verhalten der Tiere im eigenen Versuch sein. Impulsives Verhalten ist sehr eng mit dem serotonergen Transmissionssystem verknüpft. MAKI (2001) fand diesbezüglich anhand von Mikrodialyse-Studien heraus, daß eine akute Gabe des Selegilins keine Auswirkung auf die Serotonin-Konzentration im präfrontalen Cortex bei Ratten hatte. Ein entscheidender Anhaltspunkt dafür ist, daß Serotonin vornehmlich von MAO-A desaminiert wird (SQUIRES, 1977) und daß Selegilin in erster Linie den Abbau Noradrenalin und Dopamin hemmt (TEKES und MAGYAR, 2000). Auch KANAZAWA (1994) erwähnt, daß Dopamin vornehmlich das Substrat der MAO-B ist. Des weiteren zeigten GRIMSBY und Mitarbeiter (1997), daß die gezielte Inaktivierung der MAO-B bei Mäusen die Phenylethylamin-Konzentration erhöhte, jedoch keinerlei Einfluß auf die Serotoninkonzentration hatte. Es konnte außerdem gezeigt werden, daß Mäuse, bei denen gezielt die MAO-A inaktiviert wurde, eine erhöhte Serotoninkonzentration im Gehirn aufwiesen. Zudem zeigten diese Tiere eine erhöhte Stressanfälligkeit und aggressives

Verhalten (LESCH und MERSCHDORF, 2000). In der Literatur gibt es vereinzelt Angaben darüber, daß Selegilin die Impulsivität reduziert. BOIX und Mitarbeiter (1998) untersuchten die Wirkung von Selegilin auf hyperaktives Verhalten und Monoaminkonzentration im Gehirn bei SH-(spontaneously hypertensive)-Ratten und Wistar/Kyoto-Ratten. Schon in geringen Dosen (0,25mg/kg) reduzierte Selegilin die Impulsivität ohne die allgemeine Hyperaktivität der SH-Ratten zu beeinflussen. Selegilin nahm auf das Verhalten der Wistar/Kyoto-Ratten keinen Einfluß. Nach Auffassung von BOIX und Mitarbeiter (1998) wird Impulsivität unabhängig von anderen Verhaltenskomponenten, wie z.B. Hyperaktivität reguliert und durch den MAO-B-Hemmer Selegilin reduziert. Es muß darauf hingewiesen werden, daß SH-Ratten speziell für die Untersuchung der ADHD verwendet werden. Die Untersuchung der Wirkung von Pharmaka auf SH-Ratten läßt sich nicht ohne weiteres mit Untersuchungen an anderen Rattenstämmen vergleichen. Die Ergebnisse der eigenen Versuche und die Befunde anderer Autoren (siehe S.69: MAKI, 2001; TEKES und MAGYAR, 2000; GRIMSBY et al., 1997) machen deutlich, daß die Wirksamkeit von Selegilin auf Impulsivität fraglich ist.

4.2.3. Wirkung von Diazepam auf die Impulsivität

In der vorliegenden Arbeit stellte sich bei der Untersuchung der Wirkung von Diazepam auf die Impulsivität heraus, daß eine Dosis von 3,0 mg/kg Diazepam bei den Wistar/Winkelmann-Ratten deutlich die Auswahl der verzögerten Belohnung zugunsten der sofortigen Belohnung reduziert. Das bedeutet, daß Diazepam (3,0 mg/kg) die Impulsivität der Wistar/Winkelmann-Ratten erhöht. Im Vergleich dazu hatte Diazepam bei den Wistar/BgVV-Ratten auch unter Verwendung unterschiedlicher Dosierungen keinen Effekt. Die Untersuchungsergebnisse der Wistar/Winkelmann-Ratten stimmen mit den Ergebnissen von THIEBOT und Mitarbeiter (1985) überein. Es wurde die Wirkung von Diazepam ebenfalls bei Wistar-Ratten zum einen im T-maze und zum anderen in der Skinner Box anhand der „delay-of-reinforcement“-Methode untersucht. Es zeigte sich, daß Diazepam (2-4 mg/kg) sowohl bei den Versuchen im T-maze als auch in der Skinner Box, die Tendenz, die kleine sofortige Belohnung bevorzugt zu wählen, steigert. Diese Befunde lassen darauf schließen, daß Diazepam die Impulsivität

der Tiere erhöht. Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von EVENDEN und RYAN (1996). Sie untersuchten die Wirkung von Diazepam (0,3 und 1,0 mg/kg) bei Wistar-Ratten ebenfalls anhand der „delay-of-reinforcement“-Methode und stellten dabei fest, daß Diazepam die Anzahl der Tastendrucke mit der großen verzögerten Belohnung signifikant erhöht, d.h. die Impulsivität der Tiere senkt. Allerdings erwähnen EVENDEN und RYAN (1996), in diesem Fall einen verzögerungs-abhängigen Effekt des Diazepams erfaßt zu haben. Bei einer Zeitverzögerung von 10 und 20 Sekunden bei der Taste mit der großen Belohnung senkt Diazepam die Impulsivität. Bei einer Zeitverzögerung von 60 Sekunden wurde von den Ratten, unter dem Einfluß von Diazepam, nahezu ausschließlich die Taste mit der sofortigen Belohnung gewählt. Demzufolge würde das impulsive Verhalten der Ratten gesteigert werden. Es ist allerdings denkbar, daß eine Zeitverzögerung von 60 Sekunden für die Ratten zu lang erscheint. Dadurch gelangen die Ratten an ein „breaking point“, an dem die Präferenz für die Taste mit der kleinen sofortigen Belohnung aufgrund einer sehr langen Zeitverzögerung „umschlägt“. Diese unterschiedlichen Befunde, die eigenen mit eingeschlossen, machen deutlich, daß das Verhalten der Ratten, welches als Index für Impulsivität oder Nicht-Impulsivität betrachtet wird, durch unterschiedliche Faktoren, wie den Einsatz verschiedener Versuchsmethoden beeinflusst wird. Diese Faktoren können durchaus den pharmakologischen Effekt des Diazepams auf das Verhalten der Ratten „verwischen“. Aufgrund unterschiedlicher Befunde experimenteller Beobachtungen stellt sich die Frage inwieweit Diazepam, das in der Pharmakologie in erster Linie als Anxiolytikum eingesetzt wird, Einfluß auf die Impulsivität nimmt. Vorangegangene Studien zeigten bereits, daß impulsives Verhalten vor allem mit einer verringerten Aktivität des zentralen serotonergen Transmissionssystems einhergeht (siehe LINNOILA et al., 1983). In den 70er Jahren wurde entdeckt, dass anxiolytisch wirksame Benzodiazepine, wie z. B. Diazepam den Serotoninsatz senken (in: REX et al., 1993). In diesem Zusammenhang ergaben weitere Studien, daß Diazepam bei Ratten den während eines Angsttests auftretenden 5-HT-Anstieg im Hippokampus hemmt und die Tiere ein „anxiolytisches“ Verhaltensprofil zeigen (siehe WRIGHT et al., 1992). Daraus läßt sich schließen, daß Diazepam über eine verminderte Serotoninfreisetzung neben Auslösen der „anxiolytischen“ Verhaltensweise auch die Impulsivität steigern könnte. Auch APTER und Mitarbeiter (1991) sind der Auffassung, daß Angst und Impulsivität möglicherweise eine gemeinsame biologische Basis haben könnten. Die Annahme, daß Diazepam impulsives Verhalten auslöst, stimmt mit den Befunden der eigenen Versuche bei den Wistar/Winkelmann-Ratten, sowie auch mit den Ergebnissen von THIEBOT und Mitarbeitern (1985) überein. Nun stellt sich die Frage, warum in unseren

Versuchen Diazepam einen Effekt auf das Verhalten der Wistar/Winkelmann-Ratten und nicht auf das der Wistar/BgVV-Ratten in unseren eigenen Versuchen hatte. Eine unterschiedliche Wirkung von Diazepam auf zwei verschiedene Wistar-Rattenzuchtlinien stellten auch BERT und Mitarbeiter (2001) fest. Sie untersuchten die anxiolytische Wirkung von Diazepam auf Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten im elevated plus maze (x-maze) und im modifizierten open field-Test. Die Ergebnisse zeigten, daß Diazepam eine anxiolytische Wirkung bei den Wistar/BgVV-Ratten sowohl im elevated plus maze als auch im modifizierten open field-Test hatte, wohingegen bei den Wistar/Winkelmann-Ratten Diazepam in keinem der beiden Angsttests einen Effekt hatte. Zudem wurde zur Erfassung der möglichen Gründe für stammes-oder zuchtlinienabhängige Unterschiede der Diazepamwirkung, die Plasma-Konzentration von Diazepam und den drei Hauptmetaboliten untersucht. Die Plasmaanalyse von Diazepam und seinen Metaboliten ergab keine Unterschiede bei den Wistar/Winkelmann- und den Wistar/BgVV-Ratten. Diazepam hatte allerdings eine unterschiedliche Wirkung auf die Serotoningehalte im präfrontalen Kortex und im Hippocampus der Zuchtlinien. Bei den Wistar/BgVV-Ratten war eine stärkere Senkung des Serotoningehalts als bei den Wistar/Winkelmann-Ratten zu verzeichnen. Die unterschiedliche Wirkung von Diazepam könnte durch Unterschiede in der Verteilung und Empfindlichkeit der Benzodiazepinbindungsstellen zwischen den Zuchtlinien erklärt werden. In einer Studie von REX und Mitarbeiter (1999) ergab sich, daß verschiedene Rattenstämme (Fischer/Charles River-Ratten und Wistar/Winkelmann-Ratten), die unter den gleichen Bedingungen aufgezogen wurden, erhebliche Unterschiede in ihrem Angstverhalten zeigten. Die Tiere wurden im elevated plus maze (x-maze) getestet und wiesen deutliche Unterschiede in der aversionsinduzierten Serotoninausschüttung im Hippocampus auf. Die Fischer/Charles River-Ratten wiesen im x-maze eine wesentlich höhere Serotoninausschüttung im Vergleich zu den Wistar/Winkelmann-Ratten auf. Stammesunterschiede oder Unterschiede innerhalb einer Zuchtlinie im grundlegendem angstbedingten Verhalten können die Wirksamkeit von anxiolytischen oder anxiogenen Pharmaka beeinflussen. Generell ist es sehr schwierig, einen anxiolytischen Effekt bei Tieren zu erfassen, die ohnehin ein relativ angstfreies Verhaltensmuster zeigen. Ähnliches gilt auch für das impulsive bzw. nicht-impulsive Verhaltensmuster. Es ist anzunehmen, daß die Wistar/Winkelmann-Ratten und die Wistar/BgVV-Ratten in unseren Versuchen sich in ihrem Ausgangsverhalten nicht nur hinsichtlich der Impulsivität, sondern auch bezüglich ihres Angstverhaltens unterscheiden. Da impulsives Verhalten sehr eng mit abnormer Angstfreiheit in Verbindung gebracht wird (SASS, 1988) und Diazepam möglicherweise über eine verminderte Serotoninfreisetzung

sowohl „anxiolytisches“ als auch impulsives Verhalten auslöst, könnten diese Befunde durchaus als mögliche Ursachen dafür in Betracht gezogen werden, daß in unseren Versuchen Diazepam die Impulsivität der Wistar/Winkelmann-Ratten deutlich erhöhte und auf die Wistar/BgVV-Ratten keinen Effekt hatte. In den Studien von BERT und Mitarbeiter (2001) senkte Diazepam den Serotoningehalt bei den Wistar/BgVV-Ratten wesentlich stärker als bei den Wistar/Winkelmann-Ratten. In Bezug auf die eigenen Versuche müßten demzufolge Wistar/BgVV-Ratten neben einem „anxiolytischen“ Verhalten eine wesentlich höhere Impulsivität als die Wistar/Winkelmann-Ratten aufweisen.

4.3. Schlußbetrachtung

Es gibt eine ganze Reihe verschiedener Ausprägungen von impulsivem Verhalten sowohl beim Menschen als auch beim Tier. Verschiedene psychiatrische Störungen beim Menschen und Verhaltensstörungen beim Tier weisen Elemente der gesteigerten Impulsivität als diagnostisches Kriterium auf. Im Vergleich zu Tiermodellen, die zur Untersuchung von Angst, Aversion, etc. entwickelt wurden, gibt es hinsichtlich der Impulsivität nur sehr wenig Tiermodelle bzw. Untersuchungsmethoden, und der Bedarf an Weiterentwicklung ist groß. Impulsivität ist sehr komplex und äußert sich nicht in einem einzigen starren Verhaltensmuster, sondern in vielen Facetten. Um impulsives Verhalten wirklich erfassen bzw. messen zu können, sollten Tiermodelle der Vielfalt angepaßt und ebenso facettenreich gestaltet werden. Bestimmte Verhaltensweisen in Experimenten werden als Impulsivität oder impulsives Verhalten definiert. Toleranz gegenüber einer verzögerten Belohnung bei der „delay of reinforcement“-Methode, Durchführung und Beendigung einer bestimmten Aufgabe bzw. Handlungskette bei der FCN-oder DRL-Methode, enthemmtes Verhalten z.B. in Form von Aggressivität oder gesteigertes Sozialverhalten in Konflikttests sind nur einige Beispiele. Es ist aber möglich bestimmte Verhaltensmuster, die zunächst als unbeachtlich erscheinen, „neu“ zu definieren. Ein Beispiel dafür gibt das elevated plus maze, das eines der meist verwendeten Tiermodelle zur Untersuchung des Angstverhaltens ist. Entscheidend bei diesem Angsttest waren bisher die Eintritte und die verbrachte Zeit in den offenen Armen. Kürzlich wurde die Zeit, die das Versuchstier im Zentrum verbringt als „Entscheidungszeit“ definiert. Das Zentrum im elevated plus maze ist der Ort, an dem das Tier sich für den Eintritt in den offenen oder geschlossenen Arm entscheidet. Eine kurze Entscheidungszeit steht für eine erhöhte Impulsivität (in: BRUNNER und HEN, 1997). Hier greift die Definition von EYSENCK und EYSENCK (1977): „Handeln ohne an Konsequenzen zu denken, Gefahren riskieren, nicht planen und Lebendigkeit“. Auch in den Experimenten der vorliegenden Arbeit ist das Entscheidungsverhalten von wesentlicher Bedeutung. Nur durch die Entscheidung des Versuchstieres für die kleine sofortige oder große verzögerte Belohnung wird impulsives oder nicht-impulsives Verhalten erst zum Ausdruck gebracht. In unserem Fall ist die Impulsivität durch die Intoleranz gegenüber einer verzögerten Belohnung definiert. BRUNNER und HEN (1997) beschreiben somit, wie Meßdaten, die mit einem Angstmodell gewonnen werden, auf impulsives oder weniger impulsives Verhalten hindeuten und entsprechend interpretiert

werden können. Dies ist nur ein Beispiel, wie Verhaltensweisen in Tiermodellen auch in Zukunft als Impulsivität interpretiert werden könnten.

Im Mittelpunkt der Forschungen auf dem neurochemischen Gebiet zur Impulsivität und Impulskontrolle steht das zentrale serotonerge Transmissionssystem. Serotonin spielt eine sehr komplexe, regulatorische, nicht vollständig geklärte Rolle bei Prozessen, wie z.B. bei Angst, Depression, Aggression und vor allem Impulsivität und Impulskontrolle. Eine niedrige Konzentration des serotonergen Metaboliten 5-HIAA ruft sowohl beim Menschen als auch beim Tier impulsives Verhalten hervor und wird als Ursache für eine mangelnde Impulskontrolle angesehen. Es bedarf weitere Forschungen, um der Beeinträchtigung bzw. der reduzierten Aktivität des serotonergen Systems auf den Grund zu gehen. Um einen Therapieansatz für Impulsivität bzw. mangelnde Impulskontrolle zu finden, müssen pharmakologisch relevante „Bausteine“ des serotonergen Systems erst gefunden, entschlüsselt und zusammengesetzt werden. „Knockout“-Mäuse liefern wertvolle Hinweise zur Entschlüsselung der Funktion des serotonergen Transmissionssystems hinsichtlich der Impulsivität. Mit Hilfe von „knockout“-Mäusen ist es möglich, Funktionen einzelner Rezeptoren zu untersuchen. BOUWKNECHT und Mitarbeiter (2001) fanden an 5HT_{1B}-„knockout“-Mäusen heraus, daß der 5HT_{1B}-Rezeptor für die Impulsivität essentiell ist. Sie setzten Mäuse, denen der 5HT_{1B}-Rezeptor fehlt, unbekanntem Reizen aus, wie z.B. der Konfrontation mit einem „Eindringling“ in ihr „Revier“. Sie fanden dabei heraus, daß die 5HT_{1B}KO-Mäuse im Vergleich zu Mäusen vom Wildtyp nicht nur aggressiver darauf reagierten, sondern auch ein ausgeprägteres Sozialverhalten zeigten. BOUWKNECHT und Mitarbeiter (2001) schlußfolgerten daraus, daß das Fehlen des 5HT_{1B}-Rezeptors zu enthemmtem Verhalten und Hyperaktivität führt, welches nach BRUNNER und HEN (1997) als reduzierte Impulskontrolle interpretiert wird.

5HT_{1B}KO-Mäuse erweisen sich als wertvolles „Werkzeug“ der Forschung und stellen ein weiteres Tiermodell zur Untersuchung verschiedener Aspekte der Impulsivität dar.

Die Methode der vorliegenden Arbeit wurde an die bereits bestehende „delay of reinforcement“-Methode, die sich bei der Untersuchung impulsiven Verhaltens bisher am besten bewährt hat, angelehnt. Der Vorteil dieser Methode ist, daß sie sich mit anderen Parametern wie z.B. akustischen oder optischen Stimuli kombinieren bzw. erweitern läßt. Dennoch lassen sich mit der „delay of reinforcement“-Methode nur die Intoleranz gegenüber einer verzögerten Belohnung und das „Entscheidungsverhalten“ der Tiere ermitteln. Das sind nur zwei Aspekte der Impulsivität gegenüber einer ganzen Reihe von Verhaltensweisen, durch die Impulsivität definiert wird. Weitere Forschungen und die Weiterentwicklung von

Tiermodellen zur effektiveren Erfassung verschiedener Aspekte der Impulsivität sind unbedingt erforderlich.

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind derzeit die Mittel der Wahl in der Pharmakotherapie von Zwangsstörungen (LAUX et al., 2001). Besonders Clomipramin erzielt gute Erfolge in der Behandlung der mit gesteigerter Impulsivität einhergehenden OCD bei Hunden.

Die Ergebnisse der eigenen Versuche ergaben, daß Clomipramin keinen Einfluß auf das impulsgesteuerte Verhalten der Ratten hatte. Ein wichtiger Aspekt ist, daß Clomipramin möglicherweise nur bei erkrankten Individuen eine Wirkung zeigt. Nach LAUX und Mitarbeiter (2001) gilt bei Zwangsstörungen im Unterschied zu vielen anderen Krankheitsbildern bereits eine Reduktion der Symptome als therapeutischer Erfolg. In den Versuchen der vorliegenden Arbeit wurden gesunde Tiere verwendet. Zudem wurde Clomipramin in verschiedenen Dosierungen einmalig appliziert. Nach LAUX und Mitarbeiter (2003) sollte über Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit nicht vor Ablauf von 10-12 Wochen geurteilt werden. Dies bezieht sich allerdings auf die antipsychotische Wirkung beim Menschen. Im Vergleich zu anderen Studien, in denen Clomipramin eine Wirkung zeigte, muß erwähnt werden, daß die Untersuchung von Clomipramin an erkrankten Tieren und die chronische Applikation von Clomipramin wesentliche Aspekte sind, die nicht außer Betracht hinsichtlich der eigenen Versuche gelassen werden dürfen.

In der Humanmedizin wird Selegilin in erster Linie als Antiparkinsonmittel eingesetzt. Selegilin besitzt neuroprotektive Eigenschaften und in Kombination mit Levodopa hat es den Vorteil, daß die Dosierung und damit die unerwünschten Nebenwirkungen von Levodopa reduziert werden können. Diese pharmakologischen Eigenschaften haben allerdings mit Impulsivität im eigentlichen Sinne nichts zu tun.

Selegilin ist zwar in Deutschland und anderen europäischen Ländern in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei Hunden zugelassen, jedoch ist die Wirksamkeit auf Impulsivität sehr fraglich. Selegilin wird in der Humanmedizin als Antiparkinsonmittel verwendet und wird auch bei der Alzheimerschen Erkrankung eingesetzt. Die kognitive Dysfunktion bei Hunden ist vom Krankheitsbild und von der Ätiologie her dem Morbus Alzheimer sehr ähnlich. Die FDA empfiehlt den Einsatz von Selegilin zur Behandlung der kognitiven Dysfunktion. Diese Erkrankungen, bei denen Selegilin bei Hunden eine therapeutische Wirkung zeigte, stehen in keinerlei Zusammenhang mit Impulsivität oder Impulskontrollstörungen. In den Versuchen der vorliegenden Arbeit hatte Selegilin keinen Einfluß auf die Impulsivität der Wistar/Winkelmann- und Wistar/BgVV-Ratten. Impulsivität

ist auf eine reduzierte serotonerge Aktivität zurückzuführen. Serotonin wird allerdings neben Noradrenalin und Adrenalin in erster Linie von MAO-A desaminiert, wohingegen Phenylethylamin und Benzylamin vorzugsweise von MAO-B desaminiert werden (SQUIRES, 1977). Selegilin als selektiver MAO-B-Hemmer ist demzufolge zur Behandlung von Impulsivität nicht zu empfehlen.

In der Humanmedizin gehören Benzodiazepine zu den am häufigsten verwendeten Psychopharmaka, von denen Diazepam als Standardanxiolytikum eingesetzt wird. Aufgrund der anxiolytischen Eigenschaften wird Diazepam in der Veterinärmedizin auch bei Trennungsangst der Hunde angewendet. Da impulsives Verhalten auch ein Ausdruck abnormer Angstfreiheit ist, müßte Diazepam die Impulsivität erhöhen. Diesbezüglich wäre Diazepam als Medikation zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Impulskontrollstörungen einhergehen, kontraindiziert. Die Ergebnisse unserer Versuche ergaben, daß Diazepam auf die Wistar/Winkelmann-Ratten in Dosierungen, die noch keine Sedation bewirkten, einen impulsivitätssteigernden und auf die Wistar/BgVV-Ratten keinen Effekt hatte. Die Gründe für dieses unterschiedliche Ergebnis bleiben spekulativ (siehe DISKUSSION).

Die Substanzen in den eigenen Versuchen hatten keinen Einfluß auf das Impulskontrollverhalten. Die Entwicklung von Therapiemöglichkeiten einer gesteigerten Impulsivität bzw. von Impulskontrollstörungen ist sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin unbedingt erforderlich. Ein richtungsgebender Hinweis liegt in der Studie von ADRIANI und Mitarbeiter (2004). Sie befaßten sich mit der Untersuchung der Wirkung von Acetyl-L-carnitine auf das Verhalten von SHR (spontaneously hypertensive rats) anhand eines validierten Tiermodells für ADHD. Es gibt Hinweise, daß an ADHD erkrankte Menschen ein Defizit in der Impulskontrolle aufweisen (siehe HERPERTZ und SASS, 1997). Das angewendete Tiermodell basiert, wie auch in dem Tiermodell der vorliegenden Arbeit auf der Toleranz gegenüber einer verzögerten Belohnung. ADRIANI und Mitarbeiter (2004) fanden dabei heraus, daß die Gabe von Acetyl-L-carnitine zu einem impulsiven Verhalten reduziert und zum anderen die 5-HIAA-Konzentration im medialen frontalen Kortex bei den Ratten erhöht, die „empfindlich“ auf die Verzögerung einer Belohnung reagierten, demzufolge als impulsiv galten. Acetyl-L-carnitine, ein nicht-psychostimulierendes Arzneimittel wäre aufgrund seiner impulsivitätsreduzierenden Eigenschaft möglicherweise nicht nur eine Alternative in der Therapie der ADHD, sondern

auch bei anderen mit Impulsivität und Impulskontrollstörungen einhergehenden Erkrankungen. Die Studie von ADRIANI und Mitarbeiter (2004) ist nur ein Beispiel für eine Richtung in der Entwicklung optimaler Therapieformen der Impulsivität und Impulskontrollstörung sowohl für die Humanmedizin als auch der Veterinärmedizin.