

**Impulsivität
und dopaminerge resp. serotonerge Reagibilität**

**Ein Vergleich der Impulsivitätskonzepte
von Cloninger und Zuckerman**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus – Liebig – Universität Gießen

Vorgelegt von:

Sylvia Ursula Wanke

Bad Homburg

Giessen 2003

*Aus der Abteilung für Differentielle Psychologie und Diagnostik
am Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaft der
Justus-Liebig-Universität Giessen*

Leiterin: Prof. Dr. Dr. Petra Netter

Gutachterin: Prof. Dr. Dr. Netter

Gutachter :

Tag der Disputation:

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Theoretischer Teil	3
2.1 Impulsivität	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Pathologische Manifestationen	6
2.1.3 Entwicklung des Impulsivitätskonzepts	8
2.1.3.1 Eysenck`s Impulsivitätstheorie	8
2.1.3.2 Gray`s Impulsivitätstheorie	11
2.1.3.3 Zuckerman`s P- Impulsives Unsozialisiertes Sensation Seeking	15
2.1.3.4 Cloninger`s biosoziales Modell der Persönlichkeit	21
2.1.4 Impulsivitätsmaße	28
2.1.4.1 Verhaltensproben	28
2.1.4.2 Persönlichkeitsinventare	29
2.1.4.3 Physiologische und biochemische Größen	30
2.2 Serotonerges System	31
2.2.1 Physiologische und biochemische Grundlagen	31
2.2.2 Bahnen des serotonergen Systems	33
2.2.3 Rezeptoren	38
2.2.4 Funktionen	41
2.2.5 Indikatoren serotonerger Ansprechbarkeit	44
2.2.6 Serotonin und Impulsivität	48

Inhaltsverzeichnis

2.3 Dopaminerges System	51
2.3.1 Physiologische und biochemische Grundlagen	51
2.3.2 Bahnen des dopaminergen Systems	54
2.3.3 Rezeptoren	55
2.3.4 Einfluß auf Hormone, Krankheiten und Verhalten	56
2.3.5 Indikatoren dopaminergers Ansprechbarkeit	58
2.3.6 Dopamin und Impulsivität	60
2.4 Interaktion von Dopamin und Serotonin	61
2.5 Fragestellung und Hypothesen	63
3. Methoden	66
3.1 Versuchspersonen	66
3.2 Versuchsplan	67
3.3 Versuchsdurchführung	68
3.4 Unabhängige Variablen	71
3.4.1 Citalopram	72
3.4.2 Mazindol	73
3.4.3 Impulsivität	74
3.5 Abhängigen Variablen	77
3.5.1 Cortisolreaktion auf Citalopram bzw. Mazindol	77
3.5.2 Biochemische Bestimmung von Cortisol	77
3.6 Spezifizierung der Hypothesen	78
3.7 Statistische Auswertung	83

4. Ergebnisse	87
4.1 Der Effekt von Citalopram bzw. Mazindol auf Cortisol	87
4.2 Impulsivitätskonzept nach Zuckerman („Disinhibition“)	88
4.2.1 Interindividuelle Betrachtungsweise	89
4.2.2 Intraindividuelle Betrachtungsweise	91
4.3 Impulsivitätskonzept nach Zuckerman („P-ImpUSS“)	94
4.3.1 Interindividuelle Betrachtungsweise	94
4.3.2 Intraindividuelle Betrachtungsweise	97
4.4 Impulsivitätskonzept nach Cloninger („Unterfaktor von Novelty seeking- NS2“)	99
4.4.1 Interindividuelle Betrachtungsweise	99
4.4.2 Intraindividuelle Betrachtungsweise	102
5. Diskussion	105
5.1 Der Effekt von Citalopram bzw. Mazindol auf Cortisol	105
5.2 Cortisolantwort bei Hoch-/ Niedrig- Impulsiven auf Citalopram und Placebo	106
5.3 Cortisolantwort bei Hoch-/ Niedrig- Impulsiven auf Mazindol und Placebo	108
5.4 Wachstumshormonantwort auf Mazindol und Placebo im Kontext mit Impulsivität und Novelty Seeking	112
5.5 Intraindividuelle Transmitterkonstellation	115
5.6 Vergleich der Impulsivitätstheorie nach Zuckerman und Cloninger	118
6. Zusammenfassung	121
7. Literaturverzeichnis	124
8. Anhang	140

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen eines Forschungsprojektes der Abteilung „Differentielle Psychologie und psychologische Diagnostik“ der Justus-Liebig-Universität Gießen. Aufgabe dieser Studie war, die persönlichkeitspsychologische Diagnostik durch Einbeziehung biochemischer Dimensionen zu erweitern.

Eine Reihe von Theorien geben Hinweise auf eine Kontinuität zwischen Psychopathologie und dem Normalbereich. Dies gilt insbesondere auch für die Beobachtung, daß verschiedene Transmittersysteme und ihre Responsivität von vorrangiger Bedeutung für die Ausprägung bestimmter Persönlichkeitseigenschaften sind. Man ist in der Lage, über die Gabe hochspezifischer, neurotransmitterwirksamer Substanzen und anschließender Messung der daraus resultierenden peripheren hormonellen Veränderungen auf die zentrale Ansprechbarkeit eines Neurotransmittersystems zu schließen. Man spricht vom „Neurotransmitter-challenge-test“.

Das Konstrukt der „Impulsivität“ wird in verschiedenen Studien mit serotonerger und dopaminerger Dysfunktion in Verbindung gebracht. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang inhibitorische Defizite, insbesondere eine mangelnde Reaktionshemmung. In zahlreichen pharmakologischen Stimulationsstudien konnte bei psychiatrisch erkrankten Patienten, die die pathologische Manifestation von impulsivem Verhalten aufwiesen, eine veränderte serotonerge bzw. dopaminerge Aktivität nachgewiesen werden. Es fehlte jedoch bisher an Untersuchungen, in denen die serotonerge, dopaminerge und noradrenerge Ansprechbarkeit an derselben Person untersucht wurde.

Daher wurde anhand einer Stichprobe von 48 gesunden Männern im Placebo-kontrollierten Doppelblind-Versuch mit 4-fach Cross-over-Design die humorale Reaktion des dopaminergen, serotonergen und noradrenergen Transmittersystems durch pharmakologische Stimulation mit Mazindol, Citalopram, Reboxetin und Placebo bestimmt. Da jede Versuchsperson alle Stimulationsbedingungen durchlief, wurde es möglich, eine differentielle Ansprechbarkeit der verschiedenen Systeme mit Persönlichkeitseigenschaften zu assoziieren.

Diese Arbeit untersucht das Konstrukt „Impulsivität“ und verwendet auf der psychologischen Ebene definierte Subkonstrukte, in Bezug auf die zugrundeliegende serotonerge

und dopaminerge Rezeptoransprechbarkeit. Dabei dient die Responderanalyse anhand der humoralen Parameter Cortisol und Wachstumshormon nach Stimulation mit Citalopram bzw. Mazindol als Indikator unterschiedlicher zentraler serotonerger bzw. dopaminerger Rezeptoraktivität.

Als theoretischer Hintergrund dienen die Theorien nach M. Zuckerman und C.R. Cloninger, die beide Neurotransmitter mit der Persönlichkeitsdimension Impulsivität in Verbindung bringen, jedoch etwas unterschiedliche konzeptionelle Vorstellungen damit verbinden. So dient die vorliegende Arbeit auch der Überprüfung der beiden biologischen Persönlichkeitstheoretischen Ansätze.

2. Theoretischer Teil

2.1 Impulsivität

2.1.1 Definition der Impulsivität

In verschiedenen psychologischen Teildisziplinen wird Forschung zu impulsivem Verhalten betrieben, wie z.B. in der klinischen Psychologie, der Entwicklungspsychologie und vor allem in der differentiellen und Persönlichkeitspsychologie. Impulsivität wird dabei als eine Persönlichkeitseigenschaft definiert, die durch das Vorherrschen impulsiven Verhaltens gekennzeichnet ist.

In Tabelle 1 sind verschiedene Definitionen impulsiven Verhaltens bzw. von Impulsivität zusammengefaßt, die die Vielfältigkeit des Konstrukts Impulsivität verdeutlichen.

Tab. 1 Definitionen impulsiven Verhaltens und von Impulsivität

Autor	Definition
Bachorowski & Newman (1985)	Impulsive: Disinhibited behavior in children and adults, with less tendency to inhibit motor activity
Barratt (1985) Barrat & Patton (1983)	Impulsivity: 1) A motor impulsiveness subtrait involving acting without thinking; 2) a cognitive impulsiveness subtrait that involves making quick cognitive decisions; 3) a non-planning impulsiveness subtrait that involves lack of futuring Impulsivity: Action-oriented personality predisposition that includes extraversion, sensation seeking, and, in general, lack of „inhibitory“ behavioral controls
Eysenck (1987)	Impulsivity: Trait characterized by a cluster of dots lying in the P+, E+, N+ octant; ... made up of several distinct subtraits like risk taking, non-planning, lack of control etc.
Gray (1981)	Impulsivity: Increasing levels of sensitivity to signals of reward and signals of non-punishing; ... E - I reflects the relative strength of the two systems (impulsivity and anxiety system). N, in contrast, reflects their joint strength.

Grayson & Tolman (1950)	Impulsivity: Behavior that occurs (a) without control, inhibition, restraint, or suppression; (b) without thinking, reflection, or consideration; (c) without foresight, adequate planning, or regard for consequences; or (d) with a sense of immediacy and spontaneity.
Kendall, Hooke, Rymer & Finch (1980)	Impulsivity: Individuals who respond fast and inaccurately
Lorr und Wunderlich (1985, zit. nach Plutchik und van Praag, 1995)	Impulsivität: Besteht aus zwei bipolaren Komponenten 1) einem Drang/ Trieb zu widerstehen versus einem Drang nachzugeben 2) unmittelbares Reagieren auf einen Reiz versus planenden Gedanken vor einer Handlung
Monroe (1970, zit. nach Plutchik und van Praag, 1995)	Impulsivität: Diese ist charakterisiert durch unkontrollierte Trieb- und Affektentladungen der Wut und Aggression, die in Verhalten wie Totschlag, Selbstmord und sexueller Aggression geäußert werden
Murray (1938)	Impulsivity: Tendency to respond quickly and without reflection. It is a rather coarse variable which includes: (1) short reaction time to social press, (2) quick intuitive behavior, (3) emotional drivenness, (4) lack of forethought, readiness to begin work without a carefully constructed plan.

Legende zu Tabelle 1:

P = Psychoticism
N = Neuroticism
E = Extraversion

Impulsives Verhalten ist also ein Konstrukt, das verschiedene Teilaspekte umfaßt.

Im Rahmen einer handlungsorientierten Betrachtungsweise werden alle aufgeführten Teilprozesse (siehe Abb.1: Allgemeines Handlungsmodell, Ising 1998) mit impulsivem Verhalten in Verbindung gebracht:

Informationsaufnahme/

Informationsverarbeitung: wenig Kontrolle, kaum Reflexion, wenig Planung

kaum Berücksichtigung von Folgen, erhöhte Risikobereitschaft
(Dickman, 1990; 1993)

- Antrieb und Hemmung:** hohe Sensitivität für Signale, pos. und neg. Verstärkung, defizitäre Hemmung im Vergleich zum Antrieb (Gray, 1982; 1987a/b)
- Handlungsausführung:** schnell, mit hoher Geschwindigkeit fehlerhaft, ungenau, spontan und plötzlich (Bacharowski und Newman, 1985; 1990)

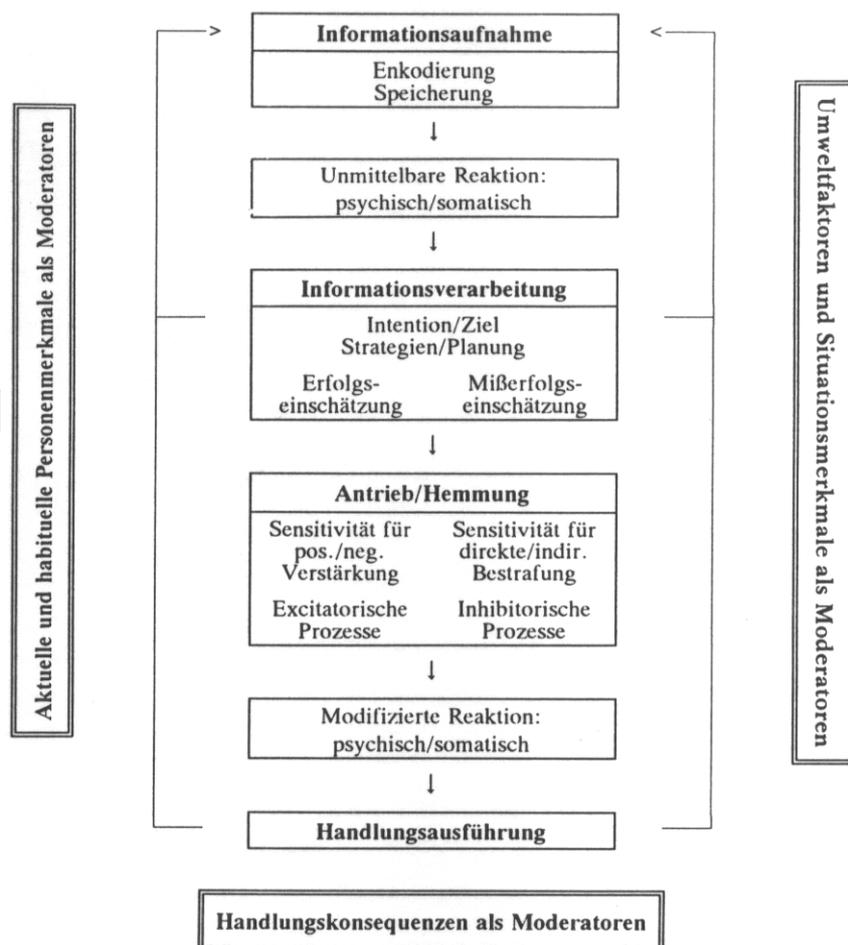


Abb. 1 : Allgemeines Handlungsmodell (nach Ising, 1998), als Grundlage der Impulsivität

Impulsives Verhalten kann auch als Suche nach vermehrter Stimulation bzw. Vermeidung von Eintönigkeit gesehen werden. Dies bestätigt sich durch mittlere bis hohe Interkorrelationen zwischen Impulsivität und Stimulationssuche (Zuckerman, 1983, 1992, 1993). Zudem konnte ein replizierbarer Persönlichkeitsfaktor gefunden werden (P-IMPUSS,

Psychotizismus und impulsive unsozialisierte Stimulationssuche), dem u.a. Aggressivität, Stimulationssuche, Monotonievermeidung und Impulsivität gemeinsam zugrunde liegen.

Ein kognitives Impulsivitätskonzept findet sich, im Rahmen der Entwicklungspsychologie, in dem Konstrukt Impulsivität versus Reflexivität nach Kagan (1965). Dieses wird als kognitiver Stil aufgefaßt. Kognitive Stile werden als Persönlichkeitsmerkmale verstanden, die in enger Verflechtung mit motivationalen, affektiven und temperamentsbezogenen Strukturen stehen (Tiedemann, 1995).

Es zeichnet sich durch die konsistente Tendenz aus, in Problemsituationen mit hoher Antwortsicherheit langsame oder schnelle Entscheidungen zu treffen (Kagan, 1965, nach Amelang & Bartussek, 1997, S. 525)

Mit Hilfe des Matching Familiar Figures Tests (MFF-T: nach Kagan, Rosman, Bay, Albert & Phillips, 1964) erfolgt die Erfassung dieses Konstrukts. Dabei werden Antwortzeiten und Fehlerzahl bei einer Reihe von visuellen Aufgaben erfaßt. Probanden, die sehr schnell reagieren und viele Fehler machen, werden hierbei als impulsiv definiert, während solche, die zunächst nachdenken und dann richtige Antworten geben, als reflektiv bezeichnet werden.

2.1.2 Pathologische Manifestationen der Impulsivität

In der Klinischen Psychologie und Psychiatrie finden sich eine Reihe von Störungen, bei denen Impulsivität in starker Ausprägung einen wichtigen Symptomenkomplex darstellt. Nach dem multiaxialen Klassifikationssystem DSM-IV (Wittchen, Saß & Zaudig, 1998) sind Störungen der Impulskontrolle (Achse I) durch folgende Merkmale charakterisiert:

- 1.) „Unfähigkeit einem Impuls, einem Trieb oder einer Versuchung zu widerstehen, irgendeine Handlung durchzuführen, die für die Person oder für andere schädlich ist. Bewußter Widerstand gegen den Impuls kann vorkommen oder nicht.
- 2.) Zunehmendes Gefühl der Spannung oder Erregung vor Durchführung der Handlung.
- 3.) Empfinden von Vergnügen, Befriedigung oder Erleichterung während der Durchführung der Handlung. Die Handlung ist insofern ich-synton, als sie dem aktuellen bewußten Wunsch der Person entspricht. Unmittelbar nach der Handlung können echte Reue, Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle auftreten oder nicht.

In der folgenden Tabelle 2 sind Impulsivitätsstörungen aus dem Diagnostischen und Statistischen Manual für psychische Störungen der American Psychiatric Association (DSM-IV, Saß, Wittchen & Zaudig, 1998) aufgeführt:

Tab. 2 Störungen mit bezug zu impulsivem Verhalten des DSM-IV

Störungskategorie	Beispiele
Störungen mit Impulskontrollverlust im Kindesalter	<ul style="list-style-type: none"> - Geistige Behinderung - Lern-/ Schulleistungsstörungen - Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörung - Störung des Sozialverhaltens - Tic-Störungen, z.B. Tourette Syndrom
Störungen mit Impulskontrollverlust im Erwachsenenalter	<ul style="list-style-type: none"> - Impulskontrollstörungen im engeren Sinn: <ul style="list-style-type: none"> Intermittierende explosive Störung Kleptomanie Pyromanie Pathologisches Spielen Trichotillomanie - Nicht näher bezeichnete Störungen der Impulskontrolle - Persönlichkeitsstörungen: Antisoziale, Borderline-Persönlichkeit - Abhängigkeit von psychotropen Substanzen - Sexuelle Störungen: Paraphilien - Eßstörungen: Bulimie - Zwangsstörungen

Zu den organisch bedingten Impulsivitätstörungen zählen:

Die Frontalhirndemenz, die Demenz vom Alzheimer Typ, Chorea Huntington, Morbus Wilson und Läsionen/ Tumore in spezifischen Frontalhirnstrukturen. (Holmes, Johnson & Roedel, 1993)

2.1.3 Entwicklung des Impulsivitätskonzepts

Ein valides faktorenanalytisches Persönlichkeitsmodell gründet sich auf wenige, sehr allgemeine Persönlichkeitsdimensionen. Die folgenden Theorien gehen von einem kontinuierlichen Übergang zwischen normalem Verhalten und psychopathologischen Erscheinungen aus, die sich aber auf die Grunddimensionen der Persönlichkeit beziehen lassen. Verschiedene Ausprägungen dieser Grunddimensionen haben eine genetische Ursache und damit eine biologische Basis. (nach Amelang & Bartussek, 1996)

2.1.3.1 Eysenck's Impulsivitätstheorie

Eysenck geht in seinem Persönlichkeitsmodell von drei orthogonal zueinander stehenden übergeordneten Dimensionen Extraversion (E), Neurotizismus (N) und Psychotizismus (P) aus. Dabei gelten extreme Positionen in den Dimensionen P und N als Disposition für klinische Störungen.

Eigenschaften, die für den Begriff des **Psychotizismus** stehen, sind u.a.: aggressiv, kalt, egozentrisch, unpersönlich, kreativ und auch impulsiv. Der Psychotizismusfaktor entstand auf der Suche nach einem Modell, in dem psychotisch Erkrankte in ein Kontinuum „normal – krankhaft“ eingeordnet werden können.

Neurotizismus ist im neurosenpsychologischen Sinne gekennzeichnet durch „eine schlecht organisierte Persönlichkeit“ und Tendenzen zur Abhängigkeit; im Bereich des Gesunden durch erhöhte Empfindlichkeit, Pessimismus, Ängstlichkeit, Reizbarkeit, vegetative Beschwerden und Maladaptabilität.

Extraversion bezeichnet bei Gesunden in erster Linie Geselligkeit, Handlungsbereitschaft und Abwechslungssuche, gepaart mit Dominanzstreben. In Kombination mit N, im neurosenpsychologischen Bereich, Hysterie, d.h. die Neigung zur Somatisierung von Konflikten, Sexualanomalien und affektiven Übertreibungen, im Bereich des Gesunden eine geringe Konditionierbarkeit und daher ggfs. eine höhere Neigung zur Übertretung von Gesetzen.

Introversion in Kombination mit N führt zu Dysthymie, Depressivität und Zwanghaftigkeit.

Im Laufe der Entwicklung der Persönlichkeitstheorie hat die Eigenschaft Impulsivität mehrere Stufen durchlaufen. 1963 sah Eysenck Impulsivität zusammen mit Soziabilität als untergeordnete Persönlichkeitseigenschaft, die zusammen mit anderen Faktoren die primären Bestandteile der E-Skala im Eysenck Personality Inventar (EPI, Eysenck, H.J. & Eysenck S.B.G., 1964) darstellte. Die Impulsivitäts- und Soziabilitätsitems korrelierten dabei hoch mit $r = .47$.

Impulsivität korrelierte aber nicht nur mit Extraversion, sondern auch mit Neurotizismus und Psychotizismus und wurde als weniger stabile Eigenschaft als Soziabilität erachtet (Eysenck & Eysenck, 1963). Mit dem Ziel, unabhängige Skalen zu erreichen, wurden bei der Konstruktion des Eysenck Personality Questionnaire (EPQ, Eysenck, S.B.G. & Eysenck H.J., 1975) Items ausgeschlossen, welche gleichzeitig hohe Ladungen auf zwei Persönlichkeitsfaktoren aufwiesen. Zudem wurden viele Impulsivitätsitems der P-Skala zugeordnet bzw. eliminiert, so daß die E-Skala nun überwiegend aus Soziabilitätsitems besteht (Rocklin & Revelle, 1981; zit. nach Zuckerman, 1991 und Gray, 1981).

1977 führten Eysenck & Eysenck eine faktorenanalytische Untersuchung mit verschiedenen Impulsivitätsitems durch. Dabei stellte sich heraus, daß sich Impulsivität in 4 Subfaktoren aufgliedern läßt:

- **Impulsivity in the narrow sense** (ImpN) (Impulsivität im engeren Sinne)
ImpN beschreibt die Neigung, aus einem Impuls heraus etwas zu tun, ohne vorher nachzudenken. Eine hohe Korrelation der Skala ImpN mit P und N (den beiden „fakultativ krankhaften“ Skalen) läßt die Annahme zu, daß starke Ausprägungen der Impulsivität pathologisch sind. (nach Eysenck & Eysenck , 1977)
- **Risk taking** (Risikobereitschaft)
Positive Korrelation mit P und E
- **Nonplanning** (Planlosigkeit)
Positive Korrelation mit P und negativ mit N
- **Liveliness** (Lebhaftigkeit)
Positive Korrelation mit E und negative mit N

Die Interkorrelation dieser Subfaktoren betrug im Mittel $r = .30$ (Eysenck, 1978).

Eysenck & Zuckerman untersuchten 1978 in einer faktorenanalytischen Studie die Beziehung zwischen den Subfaktoren der Impulsivität und den vier Subfaktoren des Sensation Seeking. Es konnte gezeigt werden, daß Sensation Seeking wie auch Impulsivität positiv mit E und P korrelieren, jedoch Sensation Seeking im Gegensatz zu Impulsivität keinen Zusammenhang mit N aufwies (S.B.G. Eysenck & Zuckerman, 1978).

Zudem fanden Eysenck und Zuckerman (1978) keine Geschlechtsunterschiede in der Ausprägung der Impulsivität, als sie die Skala IVE entwickelten, die nur noch die Impulsivitätsfaktoren enthielt:

„**Impulsiveness**“ – Dinge sagen oder tun, ohne vorher nachzudenken (stärker mit P korreliert)

„**Venturesomeness**“ – Waghalsigkeit, Risikofreudigkeit (stärker mit E korreliert)

Zur Distraction wurde eine Skala Empathie eingeführt.

Diese Skala wurde später revidiert und als I.7 Impulsiveness Questionnaire (Eysenck & al., 1985), wiederum mit den Subskalen Impulsiveness, Venturesomeness und Empathy, in vielen Impulsivitätsmessungen eingesetzt.

Zusammenfassend läßt sich zu Eysenck's Persönlichkeitsmodell sagen, daß sich jede Eigenschaft durch ihre Ausprägung auf den Dimensionen P, E und N charakterisieren läßt (Eysenck, H.J., 1987). Impulsivität definiert sich als ein Cluster von impulsivitätsbezogenen Persönlichkeitsskalen zu E, N und P und ist im dreidimensionalen Koordinatensystem als P+/E+/N+ definiert (vergleiche Abb. 2).

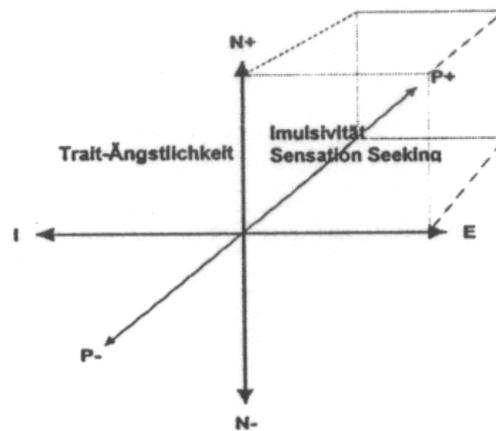


Abbildung 2 : Position der Eigenschaften „Impulsivität“ im PEN-Koordinatensystem

2.1.3.2 Gray's Impulsivitätstheorie

Gray's Persönlichkeitsmodell gründet sich auf seine experimentellen Tierversuche bezüglich der biologischen Basis und der Mechanismen von Angst.

Von zentraler Bedeutung ist Gray's Idee, daß es neurologisch zu unterscheidende Systeme gibt, die die Empfänglichkeit eines Individuums für Belohnungs- oder Bestrafungsreize regulieren. Er stellt die These auf, daß Belohnung / Nicht-Bestrafung bzw. Nicht-Belohnung / Bestrafung reziprok antagonistisch auf die Wahrscheinlichkeit des jeweiligen Verhaltens wirken. Weiterhin nimmt er an, daß sekundäre (konditionierte) Verstärker viele Eigenschaften des primären Reizes erwerben, dass die Wirkung primärer bzw. sekundärer Verstärker jedoch über unterschiedliche Systeme vermittelt wird (1973, zit. nach Gray, 1983).

Gray (1987c und 1983)) geht von drei fundamentalen System aus, die sich auch gegenseitig beeinflussen. Diese kontrollieren das emotionale Verhalten und finden sich in zentralnervösen Strukturen:

- **Behavioral Activation System (BAS)**

Verantwortlich für die Empfänglichkeit von konditionierten Signalen der Belohnung und der ausbleibenden Bestrafung.

Nervale Strukturen: mediales Vorderhirnbündel, lateraler Hypothalamus
Resultierendes Verhalten auf neue Belohnungs/ nicht Bestrafungs- Reize:
 Appetenzverhalten und aktives Vermeidungsverhalten
Mögliche persönliche Eigenschaft: Impulsivität (approach)
Entsprechende Dimension in Eysenck's Modell: **Extraversion und Neurotizismus / N+; E+ (s.u.)**

- **Behavioral Inhibition System (BIS)**

Reguliert das Verhalten im Hinblick auf konditionierte Bestrafungssignale und Signale der Nichtbelohnung.

Nervale Strukturen: Septohippocampales System mit monoaminergen Afferenzen vom Hirnstamm, neocorticale Projektionen zum Frontallappen.

Resultierendes Verhalten auf neue Bestrafungs-, nicht Belohnungs- Reize:
 Verhaltenshemmung, Aufmerksamkeitserhöhung, passives Vermeidungsverhalten
Mögliche persönliche Eigenschaft: Ängstlichkeit (stop)
Entsprechende Dimension in Eysenck's Modell: **Neurotizismus / N+; E- (s.u.)**

- **Fight Flight System (FFS)**

Verantwortlich für Reaktionen auf unconditionierte Bestrafung oder ausbleibende Belohnung

Nervale Strukturen: Amygdala, über stria terminalis zum medialen Hypothalamus, zentrales Grau des Mittelhirns

Resultierendes Verhalten auf neuen unconditionierten Bestrafungs-/ Nicht Belohnungsreiz: Unconditionierte Flucht, Aggression, Ärger
Entsprechende Eigenschaft in Eysenck's Modell: **Psychotizismus**

(zusammengestellt nach Gray 1983, 1987c und Zuckerman 1991)

Gray kam zu dem Schluß, daß sich seine Persönlichkeitsdimensionen Angst und Impulsivität in einem 45° Winkel zu Eysencks Extraversion und Neurotizismus Dimension befinden. Die folgende Abbildung 3 zeigt diese Persönlichkeitsfaktoren nach Gray und ihre Relation zu E-I und N.

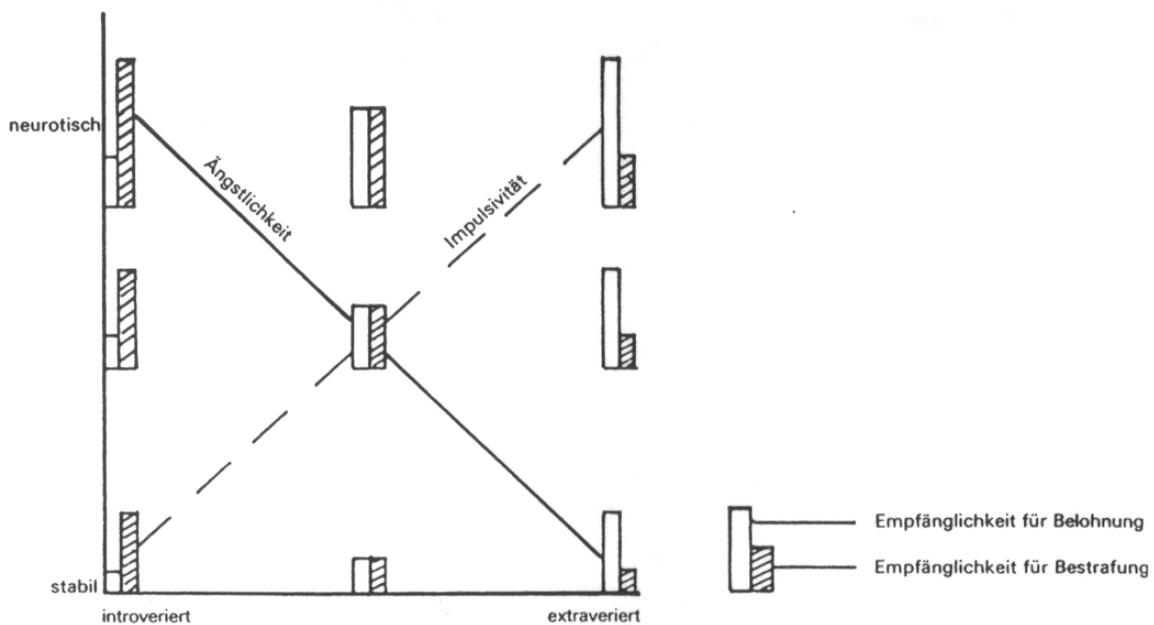


Abbildung 3: Angenommene Relation zwischen der Empfänglichkeit für Belohnung bzw. der Empfänglichkeit für Bestrafung und den Dimensionen Introversion – Extraversion und Neurotizismus. Die Dimensionen Ängstlichkeit und Impulsivität (s. Diagonalen) zeigen den Anstieg der Empfänglichkeit für Bestrafung bzw. Belohnung (Gray et al., 1983, S.185)

Neurotizismus beschreibt dabei die Gesamterregbarkeit der beiden Systeme BAS und BIS.

Die Dimension Introversion / Extraversion stellt die Balance zwischen beiden Systemen dar und verkörpert die relative Stärke für Belohnungs- und Bestrafungsreize

Als extravertiert wird ein Individuum bezeichnet, dessen Empfänglichkeit für Belohnung / Nicht- Bestrafung größer ist als die für Strafe / Nichtbelohnung. Bei Introvertierten gilt das gegenteilige Verhältnis (Gray, Owen, Davis & Tsaltas, 1983)

Hohe Impulsivität ist somit durch E+/ N+ gekennzeichnet, hohe Ängstlichkeit hingegen durch E-/N+.

Dies stimmt mit Eysencks Annahme überein, daß impulsive Personen eine hohe Ausprägung der Extraversion und des Neurotizismus aufweisen (Eysenck & Eysenck, 1977, 1978 ; Eysenck & Zuckerman, 1978; zitiert nach Gray et al., 1983).

Zudem wird auch verständlich, daß passives Vermeidungslernen und Bestrafungs-induzierte Hemmung von Verhalten bei Impulsiven vermindert ist (Cloninger, 1987).

Allerdings wird dieses Modell von Eysenck (1987) kritisiert:

Bei Faktorenanalysen großer Skalen sind immer wieder korrespondierende Faktoren zu E und N gefunden worden, nicht aber die Faktoren Angst und Impulsivität. Zudem wurden die unterschiedlichen Korrelationen der Impulsivitätssubfaktoren mit P,E und N in seinem Modell vernachlässigt. Da die Impulsivität auch in höherem Maße mit P korreliert, führt die Lokalisation der Impulsivität lediglich im E+/N+ Quadranten, wie sie zunächst in Gray's Konzept vorgenommen wurde, zu einer Einengung des Informationsspektrums.

Eine Erweiterung des Impulsivitätskonzepts findet sich in Grays Fight Flight System:

Wie oben schon beschrieben postulierte Gray (1973, zit. nach Gray et al., 1983), daß Unterschiede auf der P-Dimension eine unterschiedliche Ansprechbarkeit für unconditionierte aversive Reize darstellen. Impulsive Personen mit einem hohen P-Score (**P+**) sollen nach Gray bei unconditionierter Bestrafung oder ausbleibender Belohnung eher zu Ärger und Aggression neigen .

Gray bettete dann 1987 (zit. nach Zuckerman, 1991) seine biologisch fundierten Dimensionen in das dreifaktorielle Modell von Eysenck ein (siehe folgende Abbildung 4). Die Diagonale, beginnend bei Stabilität, Introversion und niedrigem Psychotizismuswert, die zu hohen Werten von Neurotizismus, Extraversion und Psychotizismus verläuft, stellt die Impulsivitätsdimension dar.

Dieses Modell ist mit den Befunden von Eysenck & Eysenck (1978, zitiert nach Gray et al., 1983) vereinbar. Sie fanden, daß Individuen mit E+/N-/P+ den Persönlichkeitszug Venturesomeness, solche mit E+/N+/P+ den Persönlichkeitszug Impulsivität aufweisen.

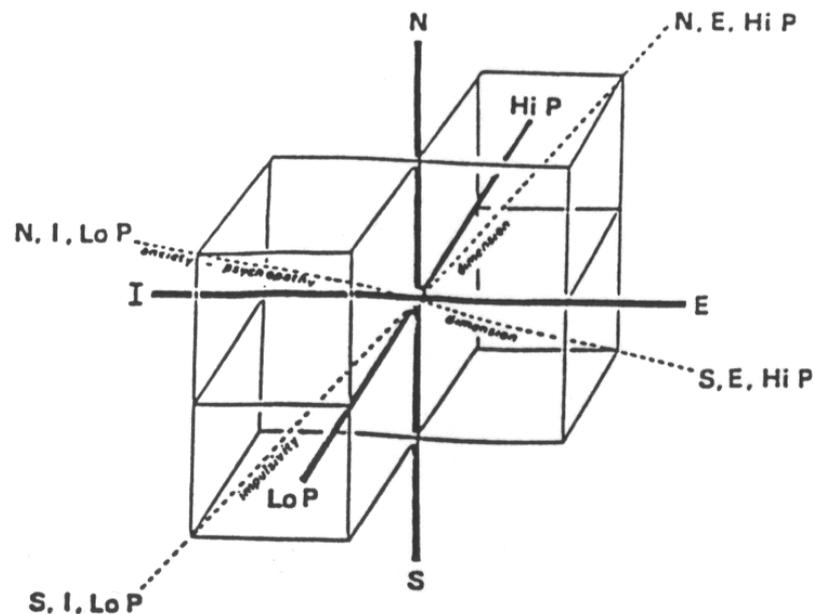


Abbildung 4: Gray's dreidimensionale Definition der Dimensionen Angst – Psychopathie und Impulsivität (gestrichelte Linien) innerhalb der Koordinaten von Eysenck's Dimensionen, Introversion (I) -Extraversion (E), Neurotizismus (N) – Stabilität (S) und Psychotizismus (P) (aus Zuckerman, 1991,p.138)

2.1.3.3 Zuckerman's P-Impulsives Unsozialisiertes Sensation Seeking

Zuckerman definierte 1979 Sensation Seeking, als eine Persönlichkeitseigenschaft, die gekennzeichnet ist durch die Suche nach neuen intensiven und komplexen Sinneseindrücken oder allgemein nach Erfahrungen, mit der Bereitschaft auch physische, finanzielle oder rechtliche Belastungen in Kauf zu nehmen, um solche „Sensationen“ zu erleben.

In Eysencks Dreifaktorenmodell ist das Merkmal Sensation Seeking zwischen die Dimensionen E und P einzuordnen, wobei N nicht zur Varianzaufklärung beiträgt.

Nach Gray sind Sensation Seeker Personen mit hoher Empfänglichkeit für Signale der Belohnung resp. der ausbleibenden Bestrafung (E), und sie neigen schnell zu aggressiven Reaktionen und Ärger (P). 1988 untersuchten Zuckerman et al. mit Hilfe von Faktoranalysen die zugrundeliegenden Persönlichkeitsfaktoren von 46 Persönlichkeitsskalen und fanden eine Zusammengehörigkeit von 3, 5 bzw. 7 angenommenen Faktoren.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 5 dargestellt:

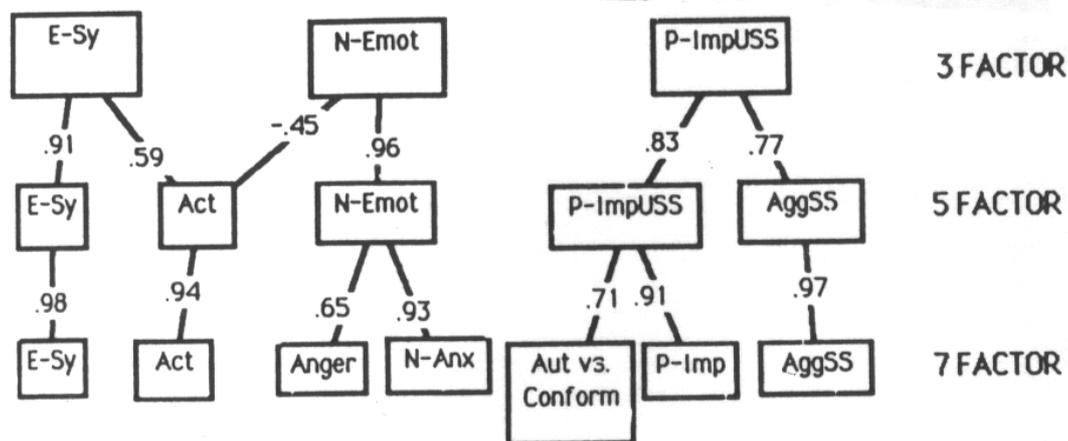


Abb. 5: Korrelation zwischen den Unterfaktoren der 3-, 5- und 7- Faktorenlösung
 (Zuckerman, 1991, p.23 ; Sy = Sociability, Emot = Emotionality, ImpUSS = Impulsive, unsocialized Sensation seeking, Act = Activity, AggSS = Aggressive Sensation Seeking, Anx = Anxiety, Aut vs. Conform = Conformity, Imp = Impulsivity)

Soziabilität und Aktivität bilden den übergeordneten E- Faktor, Ängstlichkeit und Ärger bilden den Faktor N- Emotionalität, und im P- Impulsiven unsozialisiertem Sensation Seeking fließen Impulsivität, Aggression und Sensation Seeking zusammen. Die höchsten Faktorladungen findet man dabei in der 3- Faktoren-Lösung.

Zu einem späteren Zeitpunkt revidierte Zuckerman diese faktorielle Struktur.

Das Folge-Modell ist in Abbildung 5a dargestellt:

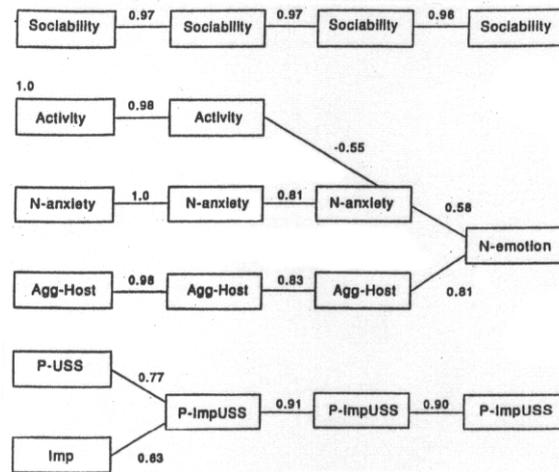


Abb. 5a: Korrelationen zwischen den Faktoren der 3-, 4-, 5- und 6- Faktorenlösung (Zuckerman, Kuhlman & Thornquist, 1991; N = Neuroticism, Agg-Host = Aggression-hostility, Emotion = Emotionality, SS = Psychopathy-unsocialized Sensation Seeking, Imp = Impulsivity, P-ImpUSS = Psychopathy- impulsive unsocialized sensation seeking)

Die Beziehungen zwischen P-ImpUSS und E-Soziabilität (E-Sy) einerseits und zwischen P-ImpUSS und N-Emotionalität andererseits zeigen die Scatterplots der folgenden Abbildungen 6 und 7:

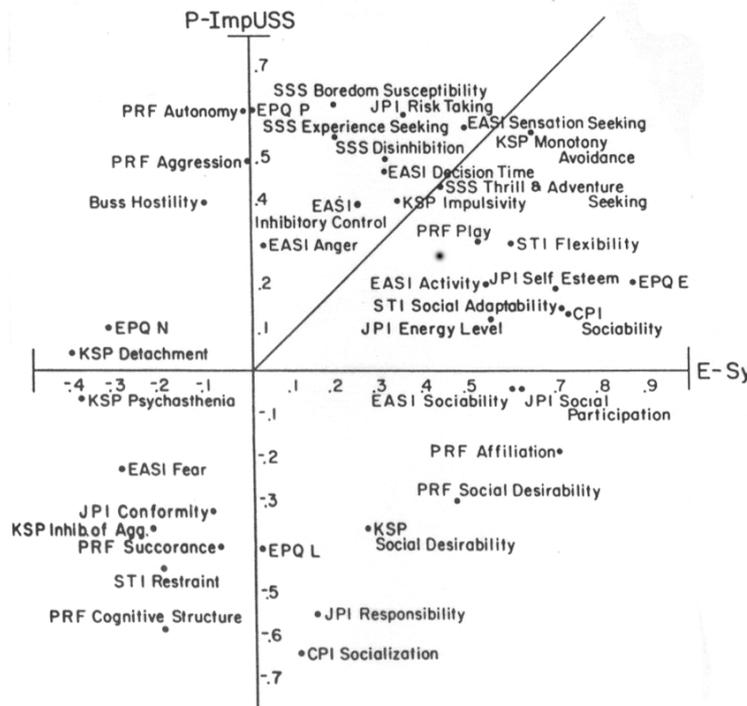


Abb. 6: Persönlichkeitsskalen im Scatterplot für die Dimensionen P-ImpUSS und Extraversion- Sociability (E- SY) (aus Zuckerman, 1991)

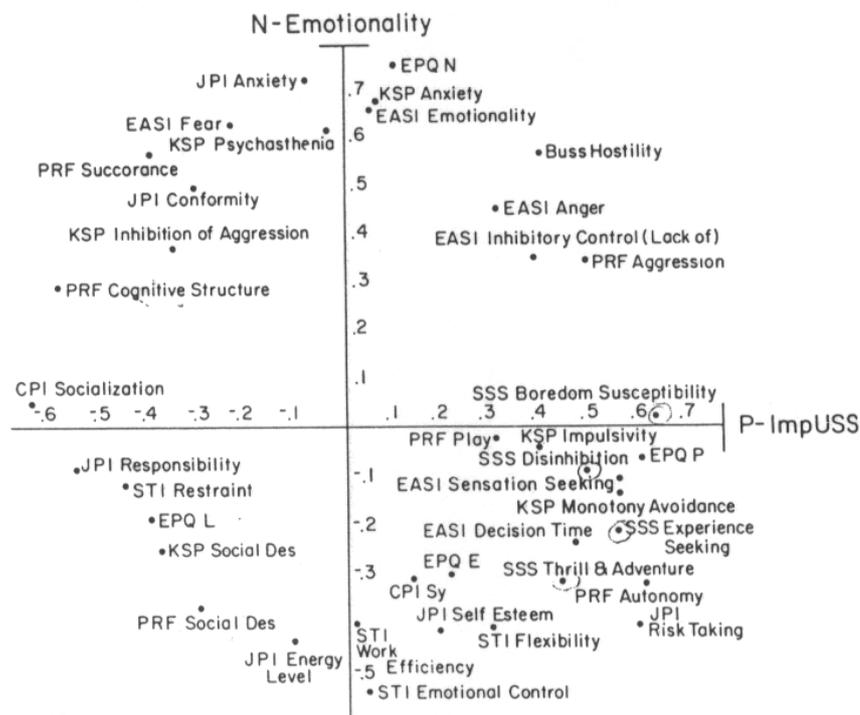


Abb. 7: Persönlichkeitsskalen im Scatterplot für die beiden Dimensionen P- ImpUSS und N- Emotionality (aus Zuckerman, 1991)

1978 veröffentlichte Zuckerman (zit. nach Zuckerman, Eysenck & Eysenck, 1978) die Form V seiner Sensation Seeking Scales mit den 4 Subskalen (aus jeweils 10 Items):

Thrill and Adventure Seeking (TAS) : Wunsch nach sportlichen und anderen Aktivitäten, die mit hoher Geschwindigkeit oder Gefahr verbunden sind

Experience Seeking (ES): Suche nach neuen kognitiven und sinnlichen Erfahrungen, Reisen und unkonventionellem Lebensstil

Disinhibition (Dis) : Verlangen nach sozialer und sexueller Enthemmung, z.B.: Alkoholkonsum, Partys, Vielfalt sexueller Praktiken und Partner

Boredem Susceptibility (BS): Aversionen gegenüber Wiederholung, Routine, und langweiligen Menschen, Ruhelosigkeit bei fehlender Abwechslung und unausweichlicher Auslieferung an die reizarme Bedingung

Es zeigen sich Geschlechtsunterschiede in dem Sinne, daß Männer durchschnittlich höhere Werte erreichen als Frauen, ein Phänomen, das in der Unterskala Disinhibition am deutlichsten ausgeprägt ist. Wie in Abbildung 6 dargestellt, zeigen ES, DIS und BS und die EPQ-P- Skala höchste Ladungen auf der P-ImpUSS Dimension, die somit fast alle Sensation Seeking- und Impulsivitätsskalen zusammen mit Aggression und Nichtbeachtung von sozialen Normen am positiven Pol vereinigt. Am negativen Pol der P- ImpUSS Dimension finden sich Skalen für Verantwortung, Kontrolle und Sozialisation.

Die Kombination von hoher N- und P- Ausprägung ist gekennzeichnet durch Feindseeligkeit, Kontrollmangel, Aggressivität und Ärger.

Die von Zuckerman gefundene P-ImpUSS- Dimension zeigt eine Beziehung zu antisozialem und delinquentem Verhalten und zur Neigung zum Alkohol- und Drogenabusus. Das Verhalten von impulsiven Sensation Seekern kann daher generell als enthemmt bezeichnet werden, das besonders bei Personen mit antisozialer Persönlichkeitsstörung und Neigung zu Drogen- Mißbrauch sichtbar wird (Zuckerman, 1993)

Nach Zuckerman liegen den Persönlichkeitsdimensionen physiologische Mechanismen und eine Beteiligung verschiedener Neurotransmitter zugrunde. Die folgende Abbildung 8 zeigt das biochemische Modell für P-ImpUSS und Neurotizismus- Angst mit den dazugehörigen behavioralen Mechanismen.

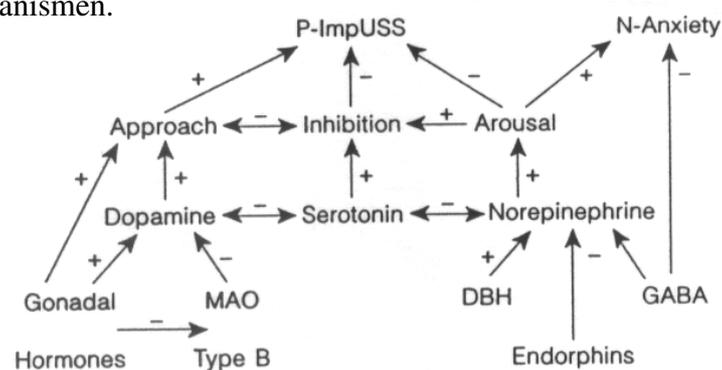


Abb. 8: Biochemisches Modell von P-ImpUSS und Neurotizismus- Ängstlichkeit mit den zugrundeliegenden Verhaltensmechanismen: Annäherung, Hemmung und Erregung sowie die beteiligten Neurotransmitter, Enzyme und Hormone (MAO = Monoaminoxidase, DBH = Dopamin-Beta-Hydroxylase, GABA = Gamma- Amino-Buttersäure; + = Förderung / - = Hemmung von Verhalten durch biochemische Faktoren ; aus Zuckerman, 1993,p.34)

Jedem Verhaltensmechanismus ist ein bestimmtes biologisches Substrat oder anatomisches Gebiet zugeordnet (nach Zuckerman 1994, 1996):

Annäherung: Das mesolimbische dopaminerge System (siehe Kap. 2.3.2) wird als Basis für Annäherungsverhalten angesehen. Es verläuft vom ventralen Tegmentum zum Nucleus accumbens durch das mediale Vorderhirnbündel und den lateralen Hypothalamus und steigt zum Frontalkortex auf. Nigrostriatale dopaminerge, zu den Basalganglien verlaufende Verbindungen sind an der motivationsbedingten Auslösung bestimmten Verhaltens und motorischer Aktivität beteiligt.

Hemmung: Das serotonerge System, ausgehend von den Raphe- Kernen und in limbische kortikale Strukturen und ins Spinalmark projizierend, übt einen hemmenden Einfluß auf Verhalten (z.B. Appetit, Motorik, Sexualverhalten) und emotionales Geschehen (z.B. Aggression) aus.

Anregbarkeit: Das dorsale aufsteigende noradrenerge System nimmt seinen Ursprung im Locus coeruleus und innerviert Gebiete des Neokortex. Es beeinflusst das allgemeine Erregungsniveau und verbessert Aufmerksamkeitsfunktionen.

P-ImpUSS wird in Zuckerman's Modell mit einer starken Annäherungstendenz, bei gleichzeitiger schwacher Verhaltenshemmung und einem niedrigen Erregungsniveau in Verbindung gebracht.

Die Neurotransmitter Dopamin und Serotonin stellen also die gegensätzliche physiologische Grundlage des Annäherungssystems dar. Eine erhöhte Aktivität des dopaminergen bzw. eine verminderte Aktivität des serotonergen Systems führt zu einem verstärkten bzw. einem geringer gehemmten Annäherungsverhalten und ist daher bei „high ImpUSS types“ zu finden. (aus Zuckerman, 1993) Zuckerman trifft bewusst keine Unterscheidung zwischen vorhandener Dopamin-, Serotoninproduktion oder verstärkter dopaminerge-, serotonerge Ansprechbarkeit. Noradrenalin wiederum moduliert das zentrale und periphere Erregungsniveau.

Ein Hinweis auf die Hypothese einer hohen Aktivität des dopaminergen Systems bei High Sensation Seekern liefert eine Studie von Netter und Rammsayer (1991). Hierbei stellte sich im Rahmen eines Reaktions- Zeitexperimentes heraus, daß sich die subjektive

Leistungsfähigkeit bei low Sensation Seekern durch die Gabe des Dopamin - Agonisten L-Dopa deutlich verbesserte und daß high Sensation Seeker nach der Einnahme des Dopamin - Antagonisten Haloperidol wesentlich entspannter und im Gegensatz zu low Sensation Seekern kaum leistungsbeeinträchtigt waren.

Schalling et al. (Schalling, Asberg & Erdman., 1984, zit. nach Zuckerman, 1993) berichten über eine negative Korrelation zwischen 5-HIAA (5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor) und P und bestätigen damit die in Zuckerman's Modell postulierte verminderte Serotoninproduktion bei Personen mit hohen Psychotizismuswerten. Allerdings konnte die geforderte geringe Serotoninansprechbarkeit der high Sensation Seeker nicht gefunden werden (Netter et al., 1996), obwohl das Sensation Seeking laut Zuckerman im P-ImpUSS Faktor repräsentiert ist.

1991 konnte Zuckerman in Zwillingsstudien eine starke erbliche Komponente der Persönlichkeitseigenschaft P-ImpUSS nachweisen.

2.1.3.4 Cloninger's biosoziales Modell der Persönlichkeit

Die Persönlichkeit kann mit dem biosozialen Modell nach Cloninger durch drei genetisch voneinander unabhängigen Dimensionen beschrieben werden (Cloninger, 1986). Diese drei Persönlichkeitsdimensionen heißen „Novelty Seeking“, „Harm Avoidance“ und „Reward Dependence“. Sie werden durch die unterschiedliche Verarbeitung von Umweltreizen charakterisiert und unterscheiden sich in der basalen Produktion sowie in der Responsivität der drei Neurotransmitter Dopamin, Serotonin und Noradrenalin, wobei Cloninger (1988) explizit aus einer höheren Responsivität der Systeme auf eine Hochregulation der Rezeptoren und damit auf verminderte Produktion der Transmitter schließt.

Wie aus der folgenden Tabelle 3 ersichtlich, wird jeder Dimension ein Transmittersystem zugeordnet.

Tab.2: Der Einfluß von drei Gehirnsystemen auf Stimulus-, Response Charakteristiken
(Cloninger, 1987, p. 575)

Persönlichkeitsdimension	Zugeordnetes Neurotransmitter-System und basale Produktion +/-	Relevanter Stimulus	Verhaltensantwort
„Novelty Seeking“ Verhaltensaktivierung Suche nach Neuem	Dopamin -	Neuer Reiz	Exploratives Verhalten
		Potentielle Belohnung	Appetitive Annäherung
		Potentielle Befreiung von Langeweile/ Aversion	Aktive Vermeidung Flucht
„Harm Avoidance“ Verhaltenshemmung Schadensvermeidung	Serotonin +	Gelernte Hinweisreize für: Strafe Neue Situation Nichtbelohnung	Passives Vermeidungsverhalten
„Reward Dependence“ Aufrechterhaltung von Verhalten Belohnungsabhängigkeit	Noradrenalin +	Gelernte Hinweisreize für: Belohnung Befreiung von aversiven Reizen	Gelerntes Verhalten (löschungsresistent)

- **Novelty Seeking (NS):** Dies ist die ererbte Tendenz auf neue Reize für potentielle Belohnung oder Wegfall von Strafe mit starker positiver Erregung zu reagieren. Dies hat häufiges Explorationsverhalten und Streben nach Belohnungen, Vermeidung von Langeweile, Monotonie oder potentieller Bestrafung zur Folge.
- **Harm avoidance (HA):** Beschreibt die ererbte Verhaltenstendenz, auf aversive Reize oder Signalreize für aversive Ereignisse zu reagieren. Und zwar wird gelernt, Verhalten zu hemmen und Bestrafung, Neuigkeit und frustrierende Nichtbelohnung zu vermeiden.
- **Reward dependence (RD):** Ererbte Prädisposition auf Belohnungsreize zu reagieren. Es besteht die Tendenz, Verhalten, das früher belohnt wurde, auch in Gegenwart frustrierender Nichtbelohnung aufrechtzuerhalten.

Man sieht hier, daß eine Überschneidung zwischen NS und RD existiert. Bei genauerem Hinsehen bestehen die Subskalen von RD in erster Linie aus Items zu sozialer und Leistungsanerkennung und dem zähen Verfolgen von einmal gesteckten Zielen. Persistence, eine

Subskala dieser Dimension wurde in einer späteren Version seines Systems auch aus RD herausgelöst.

Die folgende Tabelle 3 (nach Cloninger 1987) gibt die verschiedenen Persönlichkeitseigenschaften bei Sub-/ bzw. Supersensitivität der einzelnen Dimensionen wider:

Tab. 3: Relative Sub- bzw. Supersensitivität der drei fundamentalen Verhaltenssysteme und die resultierenden Persönlichkeitseigenschaften (nach Cloninger, 1987)

Relative Super-/ Subsensitivität der versch. Dimensionen		Charakteristika
Novelty Seeking	↑	Impulsiv , unternehmungslustig, extravagant, reizbar, unbeständig, unordentlich, schnell gelangweilt, schnell störrisch
	↓	Rigide, geduldig, sparsam, ordentlich, beständig, stoisch, von Details völlig in Anspruch genommen, reflektiert
Harm avoidance	↑	Vorsichtig, gespannt, aufmerksam, furchtsam, schüchtern, leicht ermüdbar, schnell besorgt
	↓	Zuversichtlich, entspannt, extravertiert, energiegeladen, optimistisch, sorglos, enthemmt
Reward Dependence	↑	Fleißig, sympathisch, sensibel, empathisch, hilfsbereit, sehr empfänglich für soziale Verstärker bemüht zu gefallen, ausdauernd bei der Verfolgung gesteckter Ziele
	↓	Emotional kalt, sozial isoliert, praktisch, gleichgültig, unabhängig von der Meinung anderer, Beziehungen und Verhalten werden abgebrochen

Die Vielfalt des Verhaltens ergibt sich dann aus dem Ausprägungsgrad der einzelnen Dimensionen und aus der Interaktion miteinander.

Impulsivität ist hierbei definiert durch eine hohe Ausprägung der Suche nach Neuem, die bei niedriger Ausprägung der Tendenz zur Schadensvermeidung, gekennzeichnet ist durch impulsives, risikosuchendes und aggressives Verhalten.

Eine hohe Ausprägung in HA zeigt sich in neurotischem Verhalten. Impulse werden durch sekundäre sorgenvolle Gedanken gehemmt. Weist ein Individuum in den Dimensionen HA

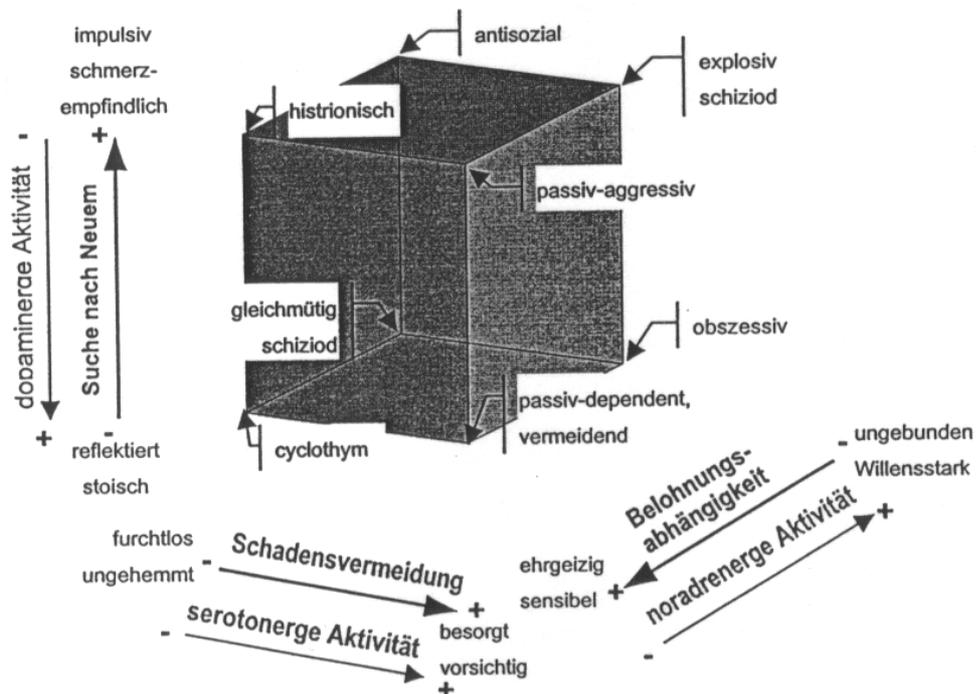


Abb.10: Interaktion zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und monoaminerner Transmission. Die Pfeile zeigen niedrige (-), bzw. hohe (+) Grundaktivität der Systeme an. (nach Cloninger, 1986, p.185)

Tab. 4: Reiz- Reaktionsschema verschiedener Persönlichkeitsstörungen (Cloninger, 1987, p.581)

Persönlichkeitsstörungen	Suche nach neuen Reizen NS	Schadensvermeidung HA	Belohnungsabhängigkeit RD
Antisozial	Hoch	niedrig	niedrig
Histrionisch	hoch	niedrig	hoch
Passiv-Aggressiv	hoch	hoch	hoch
Explosibel	hoch	hoch	niedrig
Zwanghaft	niedrig	hoch	niedrig
Schizoid	niedrig	niedrig	niedrig
Cyclothym	niedrig	niedrig	hoch
Passiv-abhängig	niedrig	hoch	hoch

Die eigentlichen Verhaltensdimensionen sind nach Cloninger jedoch nur durch jeweils ein Transmittersystem charakterisiert.

An dieser Stelle ist es wichtig zu betonen, daß **Cloninger** in seinem Modell (Cloninger, 1988) explizit von der Grundaktivität der drei Transmittersysteme spricht. So haben impulsive Personen nach Cloninger einen niedrigen Dopamingrundspiegel und reagieren daher (aufgrund der Hochregulation der Rezeptoren) entsprechend auf neue Reize mit starker Responsivität des Systems.

Im Gegensatz dazu, spricht **Zuckerman** (Zuckerman, 1993) von „erhöhter Aktivität“ des dopaminergen Systems und zusätzlich von „verminderter Aktivität“ des serotonergen Systems bei Personen mit höchsten Ladungen auf der P- ImpUSS Dimension. Er legt sich also nicht fest in bezug auf Grundaktivität oder Responsivität der beiden Transmittersysteme (Zuckerman, 1991), sondern sagt explizit, daß erhöhte Produktion, Freisetzung, Verstoffwechslung und Ansprechbarkeit des Systems für ihn identisch seien (Zuckerman, 1993).

Nach Cloninger sind die drei Persönlichkeitsdimensionen normalverteilt. Individuen mit durchschnittlichen Werten sind am flexibelsten und können sich vielen Situationen am besten anpassen. Mit abnehmender Wahrscheinlichkeit treten jedoch auch Extremwerte in den Aktivitäten einzelner Systeme auf und sind dann eher mit Beeinträchtigungen in sozialen und beruflichen Situationen verbunden. Cloninger geht also, wie Eysenck und Gray, von einem Kontinuum zwischen normalem und pathologischem Verhalten aus.

Nach Cloninger ist die gepaarte Betrachtungsweise von Abweichungen auf zwei Persönlichkeitsdimensionen nützlich. Es ergeben sich sechs mögliche Kombinationen, die als Persönlichkeitscluster zweiter Ordnung angesehen werden. In Tabelle 5 sind die möglichen paarweisen Kombinationen dargestellt.

Tab. 5: Resultierende Verhaltenscluster aus paarweisen Kombinationen der Persönlichkeitseigenschaften (nach Cloninger, 1987, p. 582)

Persönlichkeits-Cluster		Neuheitssuche	Schadens- vermeidung	Belohnungs- abhängigkeit
		NS	HA	RD
Impulsiv Rigide	vs.	Hoch niedrig	niedrig hoch	_____
Hyperthym Hypothym	vs.	niedrig hoch	niedrig hoch	_____
Skrupellos Opportunistisch	vs.	niedrig hoch	_____	hoch niedrig
Narzistisch Zrückhaltend	vs.	hoch niedrig	_____	hoch niedrig
Passiv-vermeidend Opponierend	vs.	_____	hoch niedrig	hoch niedrig
Leichtgläubig Entfremdet	vs.	_____	niedrig hoch	hoch niedrig

Aus der Kombination starker Neuheitssuche und einer geringen Schadensvermeidung resultieren impulsiv- aggressive Verhaltenszüge, die charakteristisch für die histrionische und antisoziale Persönlichkeitsstörung sind. Der gegenüberliegende Pol der Rigidität ergibt sich aus der Kombination einer schwach ausgeprägten Neuheitssuche und hoher Schadensvermeidung, wie es bei der passiv- abhängigen und zwanghaften Persönlichkeitsstörung auftritt. Nach Cloninger 1987 besteht allerdings kein Zusammenhang zwischen Impulsivität und Belohnungsabhängigkeit.

Der impulsiv- aggressive Pol korrespondiert gut mit dem Konzept der antisozialen Persönlichkeit, so daß man bei impulsiven Personen nach Cloninger folgende Verhaltensweisen erwarten kann:

- Risikoreiches Verhalten oder impulsive Handlungen, die ein hohes persönliches Risiko in sich bergen versus einem starken Bedürfnis nach Sicherheit und Einhaltung aufgestellter Regeln.
- Hoch aggressives und konkurrierendes Verhalten, offene Initiierung von gewaltsamem Verhalten, einschüchterndes und dominantes Verhalten versus extrem passives, wenig selbstsicheres Verhalten und Konfliktunfähigkeit.

-
- Höchst ungeduldig und schnell verärgert durch kurze Verzögerungen oder kurze Perioden der Untätigkeit an der Arbeit und in der Freizeit versus höchst geduldig und der Fähigkeit in Ruhe abzuwarten.
 - Leichtsinnige und schnelle Entscheidungen fällen, ohne auf Konsequenzen zu achten versus aufschieben und vermeiden von Entscheidungen oder sich der Entscheidung anderer fügen und / oder rigide Beschäftigung mit trivialen Details.

Es erlaubt also nicht allein die Ausprägung auf einem, sondern erst die Kombination der Merkmalsausprägungen auf allen Persönlichkeitsdimensionen einen Rückschluß auf bestimmte Eigenschaften einer Person.

Weiterhin sind die Charaktereigenschaften nicht nur biologisch determiniert, sondern werden durch die individuelle Sozialgeschichte mitbestimmt (Cloninger, 1986).

In der Vergangenheit wurde (z.B. anhand von Zwillingstudien) versucht, den ererbten Anteil der Ausprägung in den einzelnen Persönlichkeitsdimensionen einzuschätzen. Der geschätzte Anteil variierte bei diesen Studien zwischen 40 und 60 Prozent (Loehlin, 1982, zitiert nach Cloninger, 1987)

2.1.4 Impulsivitätsmaße

In diesem Abschnitt werden Methoden zur Erfassung impulsiven Verhaltens dargestellt.

2.1.4.1 Verhaltensproben

Impulsives Verhalten kann über direkte Beobachtung oder über Verhaltensproben erfaßt werden.

Diese Verhaltensproben (Tabelle 6 zeigt einige Beispiele) lassen sich je nach Aufgabentyp verschiedenen Klassen zuordnen.

Die folgende Liste ist sehr heterogen. Dies liegt insbesondere daran, daß mit jeder Verhaltensprobe ein relativ spezifischer Aspekt impulsiven Verhaltens angezielt wird.

Tab. 6: Verhaltensproben zur Erfassung impulsiven Verhaltens (modifiziert nach Ising, 1998)

Anordnung	Beschreibung / Indikatoren	Beispiele
G0 / N0G0-Aufgaben	Auf einen Signalreiz muß eine einfache Reaktion (G0-Bedingung) ausgeführt werden. Unter Anwesenheit eines zweiten (Hemm-) Reizes muß diese Reaktion unterbleiben. Indikatoren: Passive Vermeidungsfehler, Reaktionszeit, d.h. erhöhte Zahl von „false alarms“	Stop-Signal-Paradigma: Klinterberg et al. (1987,1990-91) Schachar & Logan (1990) Continuous Performance Test: Thompson & Nichols (1992)
Motorische Hemmungs-Aufgaben	Eine geometrische Figur muß unter Hemmungsinstruktionen (so langsam wie möglich) nachgefahren werden. Indikatoren: Bearbeitungszeit, Anzahl der Stopps	Kreisnachverfahren: Bacharowski & Newman (1985, 90)
Identifizierungsaufgaben	Aus einer Reihe bildlicher Vorlagen, die sich nur in Nuancen unterscheiden, muß diejenige herausgefunden werden, die mit einem ebenfalls angebotenen Standardreiz identisch ist. Indikatoren: Bearbeitungsgeschwindigkeit, Fehleranzahl	Matching Familiar Figures Test: Kagan (1966) Geometrische Figuren: Dickman (1990)
Klassifizierungsaufgaben	Stimulusmaterial, mit widersprüchlichen kategorialen Merkmalen, muß hinsichtlich definierter Kriterien sortiert werden. Indikatoren: Bearbeitungsgeschwindigkeit	Interferenzaufgaben: Dickman (1985)

2.1.4.2 Persönlichkeitsinventare

Persönlichkeitsinventare, die das Konstrukt der Impulsivität erfassen, fragen nach konkreten impulsiven Verhaltensweisen, in Verbindung mit habitueller Auftretenswahrscheinlichkeit, -häufigkeit oder Intesität (z.B.“ Tun oder sagen Sie im allgemeinen Dinge, ohne vorher zu überlegen?“ , „Ändern sie Ihre Interessen häufig?“; Beispiele aus I7 von Eysenck, S.B.G., Pearson, Easting & Allsopp, 1985).

Tabelle 7 liefert Beispiele von Persönlichkeitsverfahren, die auch für die Impulsivitätsmessung relevant sind.

Tab. 7: Persönlichkeitsverfahren mit Relevanz für die Prädikation impulsiven Verhaltens (modifiziert nach Ising, 1998)

Konstrukt	Verfahren und Autor
Extraversion/ Neurotizismus/ Psychotizismus	Eysenck Persönlichkeitsfragebogen, revidierte Fassung EPQ- R (Eysenck & Eysenck, 1991)
Impulsivität	Impulsivitätsfragebogen I7 (Eysenck, Pearson, Easting & Allsopp, 1985) Barratt Impulsivitätsfragebogen BIS-11 (Barratt & Patton, 1983) Karolinska Persönlichkeitsskalen (Schalling & Edman, 1988) Cloninger Tridimensionaler Persönlichkeitsfragebogen TPQ (Cloninger, 1986) später TCI, Cloninger BIS/ BAS - Skalen (Carver & White, 1994)
Suche nach Stimulation	Stimulationssucheskalen (Zuckerman, Eysenck & Eysenck, 1978) Impulsivitätsfragebogen I7 (Eysenck, Pearson, Eating & Allsopp, 1985) Cloninger Tridimensionaler Persönlichkeitsfragebogen (Cloninger, 1986)
Monotonievermeidung	Karolinska Persönlichkeitsskalen (Schalling & Edman, 1988) Stimulationssucheskalen (Zuckerman, Eysenck & Eysenck, 1978)

2.1.4.3 Physiologische und biochemische Größen

Biochemische Parameter, wie Dopamin und Serotonin werden in Kapitel 2.2 bzw. 2.3 besprochen. Die folgende Tabelle 8 zeigt Beispiele physiologischer Größen, die mit Impulsivität assoziiert sind:

Tab.8: Physiologische Größen als Prädiktoren impulsiven Verhaltens (modifiziert nach Ising, 1998)

Vegetatives Nervensystem	
Elektrodermale Aktivität	- Höheres Hautleitungsfähigkeitsniveau unter Aktivierungsbedingungen (Zuckerman, 1991)
Kardiovaskuläre Aktivität	- Geringere Herzratendezeleration bei motorischer Reaktionsunterdrückung (Wigglesworth & Smith, 1976)
Zentralnervensystem	
EEG- Spontanaktivität	- Erhöhte Anteile langsamer Frequenzen im EEG (Daruna & Barnes, 1993)

2.2 Serotonerges System

2.2.1 Physiologische und biochemische Grundlagen

Biosynthese und Signalübertragung an der serotonergen Synapse

Die essentielle Aminosäure Tryptophan wird über die Tryptophan – Hydroxylase (TH) zu 5- Hydroxytryptophan (5-HTP) hydroxyliert und dann durch die 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase (identisch mit der DOPA-Decarboxylase) zu Serotonin decarboxyliert.

Induktor der Hydroxylierung ist Cortisol (nach Karlson, 1988).

So ist es möglich, über eine Variation des Tryptophangehaltes in der Nahrung eine Steigerung oder auch Reduktion der Serotoninsynthese zu erreichen.

Eine länger anhaltende Reduktion des Serotonin`s kann durch Inhibitoren der TH erreicht werden.

Das fertige Serotonin wird mittels reserpinempfindlichen Carriern in Speichervesikel aufgenommen. Nach nervaler Erregung werden die Vesikel in den synaptischen Spalt entleert.

Der Transmitter Serotonin gelangt durch Diffusion an die verschiedenen prä- und postsynaptischen Rezeptoren, wo durch seine Bindung der jeweilige

Transduktionsmechanismus zu einer Depolarisation bzw. Hyperpolarisation der Zelle führt.

Die Wirkdauer im synaptischen Spalt wird durch zwei Mechanismen begrenzt:

- 1.) Wiederaufnahme in die präsynaptische Zelle mit Hilfe eines Carriers
- 2.) Abbau durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO) zu 5-Hydroxyindolessigsäure; besonders gut wird Serotonin durch MAO A abgebaut, wobei serotonerge Neurone sowohl MAO A, als auch MAO B enthalten.

Abbau

Der Abbau erfolgt durch die Monoaminoxidase A zu 5- Hydroxyindolacetaldehyd und weiter entweder durch die Aldehyddehydrogenase zu 5- Hydroxyindolessigsäure (der Hauptmetabolit im Harn) oder durch die Alkoholdehydrogenase zu 5- Hydroxytryptophol (Abb. 11).

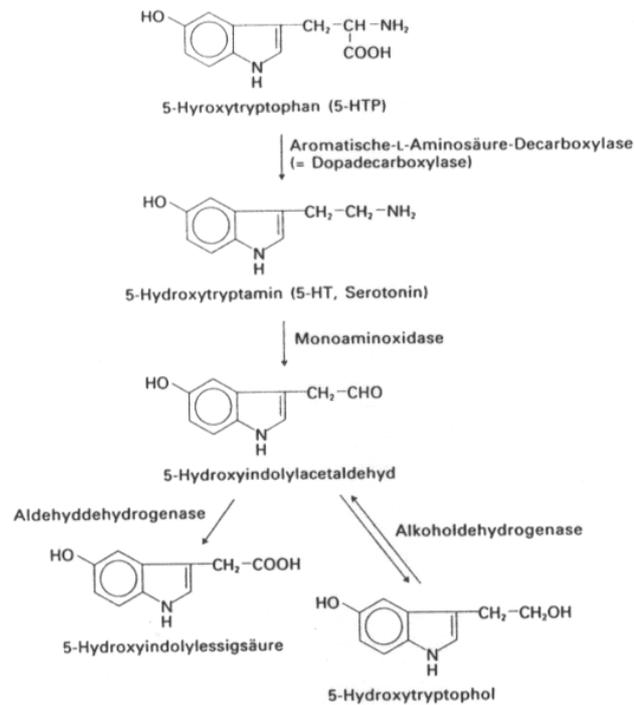


Abb. 11: Biosynthese und Abbau von 5- Hydroxytryptamin (aus Forth - Henschler, 1996; s. 327)

Die folgende Abbildung 12 zeigt die serotonerge synaptische Übertragung im Überblick.

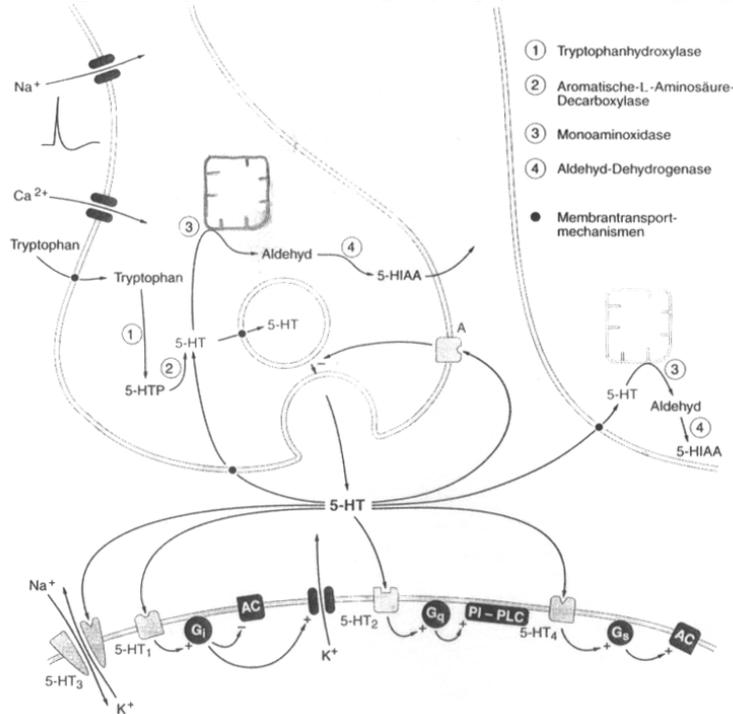


Abb. 12: Synaptische Übertragung durch Serotonin. (aus Forth - Henschler, 1996; s. 120) Pfeile bedeuten Stoffbewegungen, Stoffumwandlungen, oder Be-

einflussung, + Aktivierung, Hemmung. Im Bild besitzt die postsynaptische Zelle 5-HT1-, 5-HT2-, 5-HT3- und 5-HT4- Rezeptoren. Serotonin kann seine Freisetzung über präsynaptische 5-HT1a Rezeptoren hemmen.

Zentrale und periphere Wirkung

Der größte Teil des körpereigenen Serotonins (ca. 90%) findet sich beim Menschen in den enterochromaffinen Zellen, die im gesamten Gastrointestinaltrakt vorkommen. Weiterhin enthalten Thrombozyten und Mastzellen Serotonin. In seiner inaktiven Form ist Serotonin hauptsächlich an Mitochondrien gebunden. Serotonin ist wichtig für die Regulation gastrointestinaler Reflexe, Kontraktionen der glatten Gefäßmuskulatur, die Plättchenaggregation, immunmodulatorische Funktionen und nimmt Einfluß auf die Aktivität afferenter Nozizeptoren. Erhebliche Bedeutung kommt ihm als Transmitter von zentralen Serotonin-Neuronen zu (nach Schiebler, Schmidt,1995). Die Zellkörper dieses zentralen Serotoninsystems liegen ausschließlich im Bereich des Rhombencephalons, in den Raphekernen und in einigen Gebieten der Formatio reticularis.

2.2.2 Bahnen des serotonergen System

Die Ursprungsgebiete des zentralen serotonergen Systems lassen sich in zwei Untergruppen unterteilen, die sich vor allem hinsichtlich ihrer Projektionsgebiete unterscheiden (Törk, 1990) :

1.) Das rostrale System

Liegt im Mittelhirn und der rostralen Pons. Die wichtigsten Projektionen ziehen ins Prosencephalon und ins Diencephalon.

Die vier Hauptkerngebiete sind: - Ncl. raphe pontis

- Ncl. raphe medianus

- Ncl. raphe dorsalis

- Ncl. linearis caudalis

2.) Das caudale System

Liegt vor allem in der Medulla oblongata und in der caudalen Pons. Die wichtigsten Projektionen ziehen in das Rückenmark. Die rostrale Grenze ist nicht exakt definiert. Entwicklungsgeschichtlich wachsen kaudales und rostrales System aufeinander zu.

Die fünf Hauptkerngebiete sind:

- Ncl. raphe pallidus
- Ncl. raphe obscurus
- Ncl. raphe magnus
- Ncl. lateralis paragigantocellularis
- Area postrema

Die Zielgebiete im Hirnstamm und im Cerebellum werden von beiden Systemen innerviert. In der folgenden Abbildung 13 sind die wichtigsten Projektionen ins Prosencephalon, in den Hirnstamm und ins Rückenmark dargestellt:

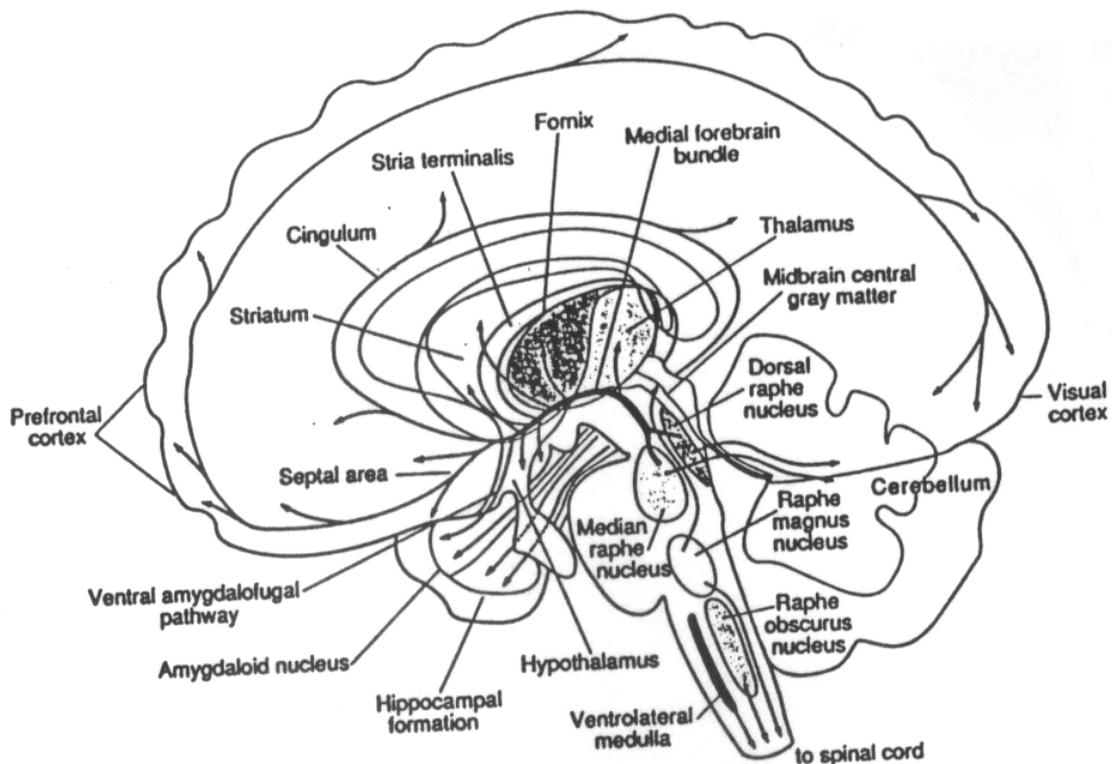


Abbildung 13 (aus Törk, 1990, p.20)

Allerdings enthalten die verschiedenen serotonergen Kerngebiete auch andere nicht serotonerge Neuronen. Jedoch ist bei der überwiegenden Mehrzahl der aus diesen Ursprungsgebieten stammenden langen Bahnen Serotonin (5-HT) der Transmitter (Jacobs & Azmitia, 1992).

Die einzelnen serotonergen Neurone sind nicht homogen. So finden sich in vielen Zellen neben Serotonin auch noch andere Neurotransmitter: Zum Beispiel das gemeinsame Vorhandensein von 5-HT und Noradrenalin (nach Jacobs & Amitia, 1992).

Serotonerges System – afferente Bahnen

Die meisten zuführenden Bahnen der serotonergen Ursprungsgebiete gehen von den Raphekernen selbst aus.

Als wichtige nicht serotonerge Afferenzen sind zu nennen (nach Jacobs & Azmitia, 1992) :

- Vom Ncl. coeruleus mit dem Transmitter (TM)Noradrenalin
- Von der Substantia nigra mit dem TM - Dopamin
- Von den Habaenulae mit dem TM - GABA (inhibitorische Funktionen)
- Vom Ncl. vestibularis sup. mit dem TM – Acetylcholin
- Vom limbischen System: Habaenulae lateralis – Glutamat (exzitatorische Funktion)

Serotonerges System – efferente Bahnen

1.) Bahnen in aufsteigender Richtung

Hervorzuheben sind die Verbindungen mit:

- dem limbischen System (aufsteigendes Retikularissystem); dadurch auch regulierenden Einfluß auf das Verhalten.

- dem Neokortex (aufsteigend via Capsula interna, Thalamus bzw. limbischen System);
dadurch Beteiligung an der Bestimmung der Bewußtseinslage, wie die Weckreaktion oder die Einleitung des Schlafes.

Nach Azmitia und Whitaker- Azmitia (1991) und Törk (1990) gibt es zwei aufsteigende Hauptbündel serotonerger Fasern. Das dorsale Bündel ventral des medialen longitudinalen Fasciculus beginnt auf Höhe des Locus coeruleus und umfaßt Fasern des Nucleus raphe dorsalis. Das andere Bündel lateral des Nucleus raphe medialis beginnt auf Höhe des Nucleus trochlearis und enthält serotonerge Fasern des Nucleus raphe dorsalis und des Nucleus raphe medialis. Abbildung 14 zeigt eine schematische Darstellung der aufsteigenden Projektionen des Nucleus raphe dorsalis und des Nucleus raphe medialis.

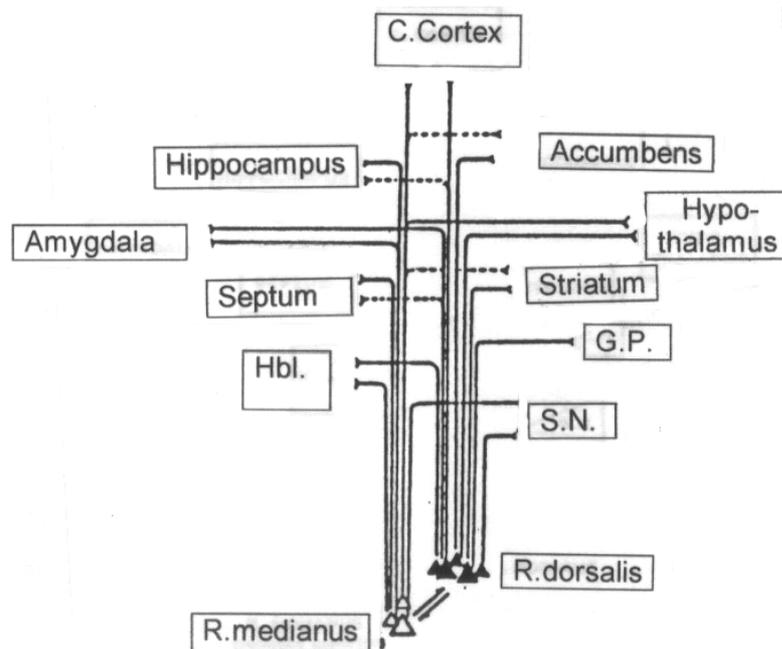


Abb.14 : Schematische Darstellung der aufsteigenden serotonergen Projektionen der Nuclei raphe dorsalis und medialis (C.Cortex = cerebraler Cortex, G.P. = Globus pallidum, Hbl. = Nuclei habenular, S.N. = Substantia nigra; nach Soubrie, 1986, p. 321)

Striatum, Nucleus accumbens und das laterale Septum werden primär von Fasern aus dem dorsalen Ncl. Raphe innerviert, Hippocampus und das mediale Septum überwiegend vom medialen Ncl. raphe.

Eine besonders dichte Innervation durch serotonerge Neurone findet man im Hippocampus, im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus, in der Pars compacta der Substantia nigra, im medialen Nucleus mammillaris, im lateralen Septum, im Nucleus paraventricularis des Thalamus, im Nucleus geniculatum laterale und im Nucleus medialis der Amygdala (zit. nach Azmitia & Whitaker- Azmitia, 1991). In geringerer Dichte sind 5-HT Axone in fast allen Gehirnregionen nachweisbar.

2.) Bahnen in absteigender Richtung

Als wichtige Projektionen wären hier zu nennen:

- die Raphekerne (Ncl. raphe magnus) wirken zusammen mit Neuronen der Substantia grisea centralis des Mesencephalons, aber auch anderen Gebieten über den Tractus reticulospinalis inhibierend auf Gebiete im Grau des Rückenmarks (Hinterhorn), die nozizeptorische Impulse empfangen. Hierbei spielt u.a. die Freisetzung von Endorphinen an Synapsen im Rückenmark eine Rolle. Sie sind an der Schmerzverarbeitung auf Rückenmarkshöhe beteiligt.
- Dann ziehen Axone im Tractus reticulospinalis abwärts ins Rückenmark, um dort aktivierend an den motorischen Vorderhornzellen von Extensoren und Flexoren zu enden. Diese serotonerge Innervierung nimmt ihren Ausgang im wesentlichen vom Nucleus raphe obscurus und dem Nucleus raphe pallidus.
- Auch ziehen serotonerge Neurone der Raphekerne (Ncl.raphe dorsalis) und der ventrolateralen Medulla oblongata zu präganglionären sympathischen Neuronen der Columna intermediolateralis im Thorakalmark. So beeinflusst das serotonerge System die vom Sympathikus gesteuerten kardiovaskulären Funktionen. (nach Schiebler & Schmidt 1995)

Die absteigenden serotonergen Projektionen und die Zielgebiete im Rückenmark sind schematisch in Abbildung 15 dargestellt.

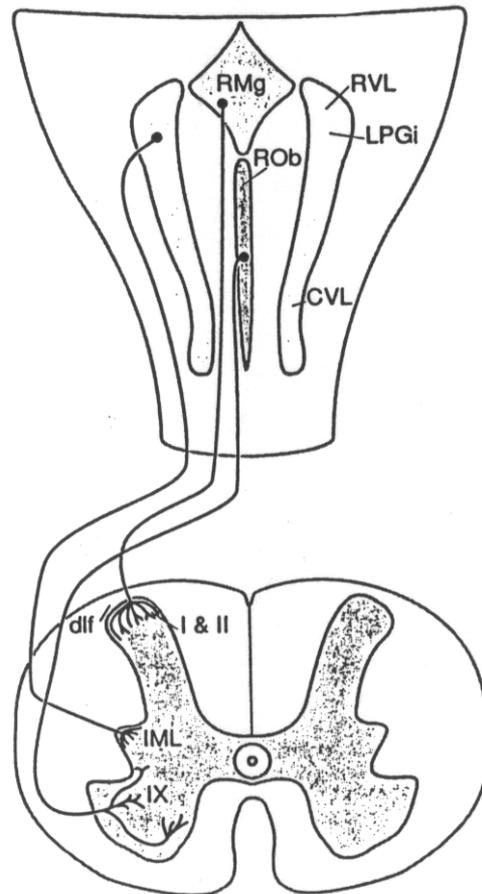


Abb. 15: Schematische Darstellung der serotonergen Projektionen vom Hirnstamm in das Rückenmark

(I & II = Lamina I & II des Hinterhorns, dlf: Fasciculus dorsolateralis, ILM: Seitenhorn; IX: Lamina IX des Vorderhorns; RMg: Nucleus raphe magnus, ROB: Nucleus raphe obscurus, RVL, LPGi: rostrale, ventrolaterale Medulla; CVL: kaudale ventrolaterale Medulla - aus Törk, 1990, p.29)

2.2.3 Rezeptoren

Im folgenden werden nur die Rezeptoren diskutiert, die beim Menschen bereits nachgewiesen wurden. Die Unterscheidung der verschiedenen Rezeptortypen erfolgt nach unterschiedlichen Kriterien:

Pharmakologische Eigenschaften, Transduktionsmechanismen und ihrer Struktur.

Die folgende Tabelle 6 zeigt eine Übersicht von den wichtigsten Rezeptoren und ihrer Klassifikation (nach Humphry,Hartig § Hoyer,1993 ; Forth-Henschler,1996 ; Peroutka & Schmidt,1991) und gibt Beispiele wichtiger Agonisten bzw. Antagonisten, sofern sie beim Menschen einsetzbar sind (nach Estler 1994):

Tab.Nr.: 6 a-c Serotoninrezeptorklassifikation mit wichtigen Agonisten und Antagonisten

Tab.: 6a

Hauptgruppe 5-HT1 an G- Proteine gekoppelt			
Transduktions-Mechanismus Adenylatzyklasehemmung			
Substanzgruppen	5-HT1a	5-HT1d	5-HT1e
Agonisten	Buspiron - Anxiolyse Ipsapiron - Anxiolyse Gepiron - Anxiolyse Flesinoxan - Blutdruck-Senkung	Methysergid -gegen Erbrechen Sumatriptan -gegen Migräne	Sumatriptan –gegen Migräne- kopfschmerz
Antagonisten	Propranolol Pindolol	Mianserin - Anti- depressivum	Methysergid –zur Migräneprophylaxe

Tab.: 6b

Hauptgruppe 5-HT2 an G- Protein gekoppelt			
Transduktions-Mechanismus Aktivierung der Phosphlipase C			
Substanzgruppen	5-HT2A	5-HT2B	5-HT2C
Agonisten	?	?	?
Antagonisten	Ritanserin Mianserin Methysergid Migräne- prophylaxe LSD	Mianserin Methysergid	Mianserin Methysergid Ritanserin

Tab.: 6c

Hauptgruppe	Ligand gesteuert – 5HT 3	G-Protein gekoppelt – 5HT 4
Transduktions- mechanismus	Ionenkanal	Adenylatzyklasestimulation
Rezeptoruntertyp	5-HT3	5-HT4
Agonisten	?	Metoclopramid gegen Übelkeit + Cisaprid Erbrechen
Antagonisten	Odansetron - durch Cytostatika Tropisetron - bedingtes Erbrechen Metoclopramid	?

Die unterschiedlichen Rezeptoren kommen alle im ZNS vor, allerdings mit einer unterschiedlichen Verteilung.

Hohe Konzentration von zentralen Serotoninrezeptoren finden sich vor allem (Forth – Henschler, 1996; Estler, 1994 und Azmitia & Whitaker-Azmitia, 1991):

5 HT1a Rezeptoren: Cortex, Hippocampus, Raphekerne

5 HT1d Rezeptoren: Substantia nigra, Nucleus caudatus, Globus pallidus

5 HT1e Rezeptoren: Nucleus caudatus, Putamen

5 HT2a Rezeptoren: Gesamter Cortex, Olfaktorisches System

5 HT2b Rezeptoren: Neocortex

5 HT2c Rezeptoren: Plexus corioideus

5 HT3 Rezeptoren: Hippocampus, Ncl. accumbens

5 HT4 Rezeptoren: Colliculi superiores, Hippocampus

Mit molekularbiologischen Methoden wurden in den letzten Jahren weitere G- Protein-gekoppelte 5-HT Rezeptoren nachgewiesen, die als 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7 bezeichnet werden. Ihre funktionelle Bedeutung ist noch unbekannt. Bemerkenswert ist die hohe Affinität des atypischen Neuroleptikums Clozapin zu 5-HT6- und 5-HT7- Rezeptoren, sowie der Antidepressiva Amitryptilin, Mianserin und Clomipramin zu 5-HT6- Rezeptoren (nach Forth-Henschler, 1996).

Während die aktivierten G-Protein-gekoppelten Rezeptortypen (5HT- 2,4,5,6,7) bislang nur postsynaptisch gefunden wurden, können die 5-HT1 und 5-HT2 Rezeptoren sowohl prä-, als auch postsynaptisch nachgewiesen werden (nach Forth-Henschler, 1996).

2.2.4 Funktionen

Dieser Abschnitt soll eine kurze Zusammenfassung der komplexen peripheren und zentralen Serotoninwirkungen geben. Dabei sollen hier nur ausgewählte Funktionen und die 5-HT Rezeptor- Subtypen dargestellt werden, über die sie vorwiegend vermittelt werden.

Tabelle 7 zeigt einige Wirkungen von 5-HT bei Aktivierung durch 5-HT Rezeptoragonisten:

Tab. 7 : Darstellung einiger Wirkungen von 5-HT auf verschiedene 5 HT Rezeptortypen. (nach Forth- Henschler, 1996)

5HT Rezeptorsubtypen	Physische / psychische Wirkungen serotonerger Stimulation
5-HT 1a	-Hemmung der Entladungsfrequenz von 5-HT Neuronen in den Raphekernen des Hirnstammes, führt zu Anxiolyse und Blutdrucksenkung
5-HT 1b	-Hemmung der 5-HT Freisetzung im ZNS -Hemmung der Nordarenalinfreisetzung aus sympathischen Nerven -Vasokonstriktion in Koronar- und Meningealgefäßen
5-HT 1d	-Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden aus sensorischen Nervenendigungen in Blutgefäßen und Hirnhäuten (Migräne Pathogenese)
5-HT 2a	-Vasokonstriktion -Thrombozytenaktivierung
5-HT 2b	-Freisetzung von EDRF (endothelium-derived relaxing factor) aus dem Endothel von Blutgefäßen, dadurch Vasodilatation
5-HT 3	-Auslösung von Nausea und Emesis -Stimulation der Cholecystokininfreisetzung aus Neuronen des ZNS
5-HT 4	-Stimulation der Acetylcholinfreisetzung im Gastrointestinaltrakt und folglich Motilitätssteigerung des Magens und des Darmes -Positiv inotrop und chronotrop

-
- Nach Vogt (1982; zit. nach Meltzer und Lowy, 1987) übt der Transmitter Serotonin generell einen inhibitorischen Einfluß auf Verhalten aus. Diese inhibitorische Wirkung findet zum einen direkt und zum anderen durch Stimulation GABAerger oder anderer inhibitorisch wirkender Neurone statt.

 - Eine erhöhte serotonerge Aktivität ist mit herabgesetztem Appetit verbunden (nach Blundell, 1984, zit. nach Meltzer & Lowy, 1987)

 - Eine herabgesetzte serotonerge Aktivität wird mit Schlaflosigkeit in Verbindung gebracht. Zudem reguliert 5-HT den Schlaf- Wachrhythmus (Wehr & Goodwin, zit. nach Meltzer & Lowy, 1987)

 - Eine verminderte Serotoninaktivität erhöht die Schmerzschwelle, eine erhöhte Aktivität setzt die Schmerzschwelle herab. (Roberts, 1984; nach Meltzer und Lowy, 1987)

 - Serotonerge Aktivität beeinflusst die Stimmung: Tryptophanarme Diät macht eher depressive und aggressive Stimmung, hingegen hat tryptophanreiche Ernährung eher eine euphorische Stimmung zur Folge. (zit. nach Meltzer und Lowy, 1987; Wurtman, J., 1985)

 - Serotonin ist an der Regulation der Körpertemperatur beteiligt. Und zwar bewirkt die Gabe eines 5-HT 1a Rezeptoragonisten eine Senkung der Körperkerntemperatur. (Hennig, Rammsayer, Netter et al., 1993)

 - Eine reduzierte serotonerge Aktivität steht im Zusammenhang mit Depression und suizidalem Verhalten (Asberg, et al. 1987) und mit aggressivem und impulsivem Verhalten. (Coccaro, 1992; Linnoila et al., 1983)

 - Die motorische Aktivität wird durch serotonerg agonistische Substanzen vermindert (Aulakh, Hill, Wozniak und Murphy, 1988)

-Glover (1991, zitiert nach Briley & Chopin, 1991) vermutet, daß bei Angst eine Überaktivität des serotonergen Systems vorliegt. Depression sei hingegen bedingt durch eine Unteraktivität des serotonergen Systems im Hypothalamus.

-erhöhte 5-HT Aktivität geht mit verminderten kognitiven Leistungen (nach Hunter et al., 1977, zit. nach Meltzer und Lowy, 1987) und verminderter sexueller Aktivität einher (nach McEwen & Parsons, 1982, zit. nach Meltzer & Lowy, 1987).

Die folgende Abbildung 16 gibt einen Überblick über die verschiedenen physiologischen und psychologischen Funktionen des serotonergen Systems.

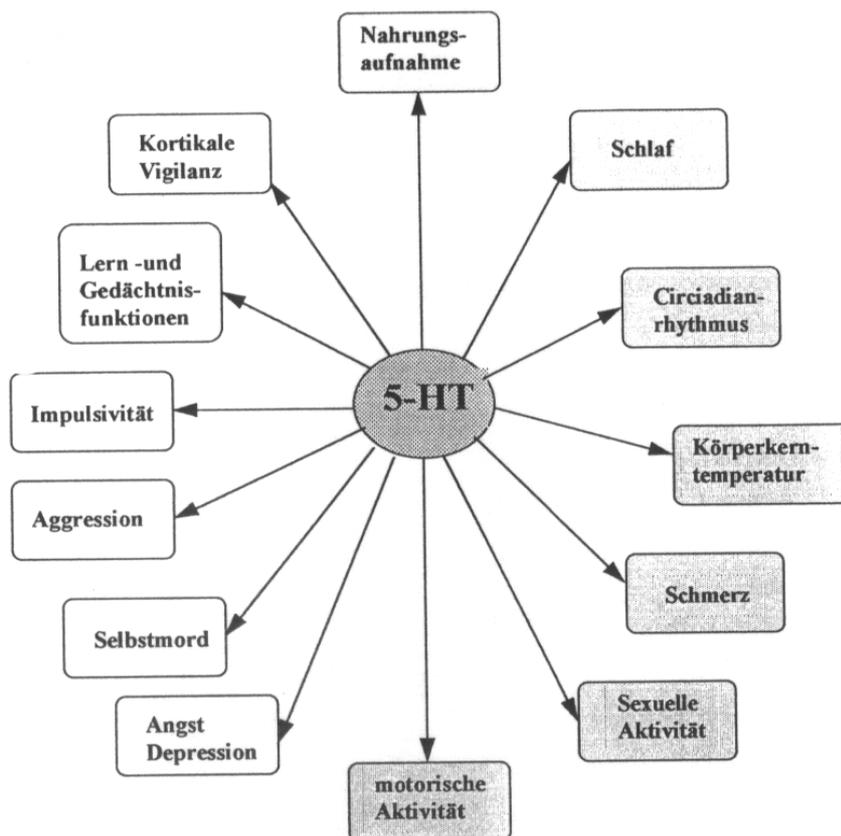


Abb. 16 : Serotonin und psychische bzw. somatische Reaktionen

2.2.5 Indikatoren serotonerger Ansprechbarkeit

Bei der Bestimmung des serotonergen Aktivitätszustandes im zentralen Nervensystem ist die psychobiologische Forschung gezwungen, mit indirekten Indikatoren zu arbeiten, da die direkte Bestimmung des zentralen Transmitters Serotonin bzw. auch Dopamin beim Menschen nicht möglich ist. In früheren Arbeiten verwendete man als Marker des zentralen Serotoninstoffwechsels den Metaboliten 5- Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) aus dem Liquor cerebrospinalis. Doch weiß man heute, daß 5-HIAA kein eindeutiger Indikator des Gehirnstoffwechsels von Serotonin ist, da auch serotonerge Neurone des Rückenmarks auf diesen Parameter Einfluß nehmen. Zudem ist zur Bestimmung dieses Parameters eine Lumbalpunktion nötig. Daher bestimmt man heute neuroendokrine Parameter im Blut, die über die Limbisch- Hypothalamisch- Hypophysäre- Achse ein spezifisches Antwortmuster auf zentrale serotonerge bzw. dopaminerge Stimulation ergeben.

Nach Coccaro und Kavoussi (1994, zit. nach Markowitz und Coccaro, 1995) reflektieren neuroendokrine Maße wesentlich besser die zentralen Aktivitätszustände monoaminerger Systeme, da diese über die Limbisch- Hypothalamisch- Hypophysäre- Achse mediiert werden.

So konnte in zahlreichen pharmakologischen Studien ein Zusammenhang zwischen zentraler Serotonin- bzw. Dopaminaktivität, d.h. oft nur der Rezeptorsensitivität und peripheren neuroendokrinen Antwortmustern gezeigt werden. Dieser Ansatz dient auch in dieser Studie als Methode zur Erfassung der serotonergen Aktivität im Gehirn.

(Zu Dopamin siehe Kap. 2.3.5.)

Serotonin beeinflusst verschiedene Hormone, wie CRF (Corticotropin- releasing- Faktor), ACTH, Cortisol, Somatostatin, Prolaktin und Wachstumshormon (Tuomisto & Männistö, 1985). Da in dieser Studie die Erhebung von Cortisol als hormonaler Parameter erfolgt, wird im folgenden Abschnitt nur auf den Einfluß von Serotonin auf die Hypothalamus- Hypophysen- Nebennieren- Achse (HHN- Achse) näher eingegangen.

Es zeigte sich, daß die circadiane Fluktuation von ACTH und Cortisol mit dem 5-HT-Gehalt im gesamten Gehirn und im limbischen System korreliert (Müller et al., 1977; Scapagnini et al., 1871; Simon & George, 1975; Weiner et al., 1978, alle zit. nach Tuomisto & Mannistö, 1985) und daß es bei einer akuten Streßreaktion zu einer speziesabhängigen Erhöhung der serotonergen Aktivität im Gehirn kommt. Dies läßt die Vermutung zu, daß die ACTH-

Freisetzung aufgrund von Streß u.a. über serotonerge Aktivität vermittelt wird (Thierry et al., zit. nach Tuomisto & Männistö, 1985).

Verschiedene Agonisten und 5-HT-Uptake-Hemmer bewirken eine Verstärkung der streßabhängigen ACTH- Erhöhung, die durch 5-HT-Rezeptorblocker verhindert wurde (Yehuda & Meyer, 1984; Plonk et al., 1974; Bruni et al., 1977; Cavagnini et al., 1976, alle zit. nach Tuomisto & Männistö, 1985). Zudem fand man beim Menschen heraus, daß L-Tryptophan (ein 5-HT Vorläufer) die Cortisolkonzentration im Plasma reduziert (Woolf & Lee, 1977, zit. nach Tuomisto & Männistö, 1985).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, daß die Beeinflussung des Cortisolspiegels durch 5-HT über die Modulation an verschiedenen Stellen der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenachse erfolgt:

a) Freisetzung von CRF

CRF wird von Neuronen synthetisiert, deren Zellkörper im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus (PVN) liegen (Swanson et al., 1987, zit. nach Fuller, 1992). Die serotonergen Nervenfasern ziehen vom dorsalen und medialen Nucleus raphe und dem Lemniscus medialis zum PVN, wo sie Synapsen mit CRF-haltigen Fasern bilden (Liposits et al., 1987, zit. nach Lesch et al., 1990b). CRF wird dann, durch entsprechende Reize, in die portale Zirkulation freigesetzt.

Nach Gabe von 5-HT oder 5-HT Agonisten beobachtete man eine dosisabhängige vermehrte Freisetzung von CRF (Buckingham & Hodges, 1979; Calogero et al., 1989; Gibbs & Vale, 1983; Holmes et al., 1982; Jones et al., 1976; Nakagami et al., 1986; Nash & Meltzer, 1991; van de Kar et al., 1982, zit. nach Chaouloff, 1992).

Zudem fand sich auch nach lokaler Applikation von 5-HT- Agonisten an hypothalamischem Gewebe eine erhöhte CRF Freisetzung (Holmes et al., zit. nach Chaouloff, 1992). Die Applikation von nichtselektiven 5-HT Agonisten wie Quipazin oder m-CPP führte bei Ratten zu einer erhöhten Corticosteronkonzentration im Plasma und beim Menschen zu einer erhöhten Cortisolkonzentration im Plasma, die durch selektive 5-HT_{2a/b} Antagonisten Ketanserin oder Ritanserin antagonisiert werden konnten. (Tuomisto & Männistö, 1985; König et al., 1987; Lowy & Meltzer, 1988; Mueller et al., 1985, alle zit. nach Lesch et al., 1990b).

Nach Calogero et al., 1989 und 1990 (zit. nach Chaouloff, 1992) handelt es sich bei den Rezeptoren, die die Freisetzung von CRF durch 5-HT beeinflussen, hauptsächlich um 5-HT₂ Rezeptoren. Allerdings geht er zusätzlich von einer möglichen Einflußmöglichkeit über 5-HT_{1a} und 5-HT_{2c} Rezeptoren aus.

Dies wird bestätigt durch Lesch et al., 1989 und Netter et al., 1999: Ipsapiron, ein 5-HT_{1a} Agonist, stimuliert in dosisabhängiger Weise die Cortisolsekretion beim Menschen.

Diese Studien, mit direkter Rezeptorstimulation, deuten darauf hin, daß 5-HT_{1a}, 5-HT₂ und 5-HT_{1c} Rezeptorsubtypen an der CRF- Sekretion beteiligt sind.

b) Freisetzung von ACTH

Da 5-HT₂ Rezeptorbindungsstellen im Hypophysenvorderlappen gefunden wurden (De Souza, 1986, zit. nach Lesch et al., 1990a), liegt die Vermutung einer direkten ACTH Freisetzung durch 5-HT nahe. In Untersuchungen von Spinendi et al., 1983 (zit. nach Calogero et al., 1990) führte 5-HT zu ACTH Ausschüttung aus in-vitro kultivierten Zellen des Hypophysenvorderlappens. m-CPP erhöht bei Menschen und Ratten die ACTH- und Corticosteron- bzw. Cortisolwerte im Plasma und dies konnte durch Ketanserin oder Ritanserin (selektiver 5-HT₂ Rezeptor-blocker) antagonisiert werden (Toumisto & Männistö, 1985; König et al., 1987; Lowy & Meltzer, 1988, Mueller et al., 1985, alle zit. nach Lesch, 1990b).

Auch andere pharmakologische Studien stützen die Annahme, daß 5-HT_{1a} und 5-HT₂ Rezeptoren direkt die ACTH- Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen induzieren (Calogero et al., 1989; De Souza, 1986, zit. nach Chaouloff, 1992).

c) Freisetzung von Cortisol (auf der Ebene der Nebennierenrinde)

Alper (1990, zit. nach Dinan, 1996) untersuchte den zentralen und peripheren Einfluß von DOI (5-HT_{2a/2c} Agonist) auf die Cortisolsekretion. Dabei fand er im Tierversuch eine sechs- bis siebenfache Erhöhung des Cortisolspiegels nach i.v. Applikation von DOI, die durch den zentral wirkenden 5-HT₂ Antagonisten LY 53857 vollständig unterdrückt wird. Der peripher wirkende Antagonist Xylamidin schwächt die Cortisolantwort 15 min nach der DOI- Injektion ab, zeigt aber 60 Minuten nach der DOI Injektion keine Wirkung mehr. Im Gegensatz dazu schwächt Dexamethason die Cortisolantwort 15 min nach DOI- Injektion ab und unterdrückt sie vollständig 60 min nach der Injektion. Diese Daten lassen vermuten, daß 5-HT₂ Agonisten

die Cortisolsekretion anfänglich durch einen direkt an der Nebennierenrinde (d.h. peripher) wirksamen Mechanismus beeinflussen, der weitgehend unabhängig von der HHN- Achse ist, während zu einem späteren Zeitpunkt ein zentraler Mechanismus vorherrscht, der durch Dexamethason mit Hilfe der zentralen Rückkopplung, gehemmt wird.

Dies deutet auf eine lokale Funktion des 5-HT an 5-HT₂ Rezeptoren in der Nebenniere hin.

Ein peripherer Effekt von 5-HT_{1a} scheint verschiedenen Autoren unwahrscheinlich (Lesch et al., 1990a).

Um eine Stimulation des serotonergen Systems beim Menschen zu erreichen und damit die Wirkungsmechanismen und Rezeptortypen bei der Hormonausschüttung zu identifizieren, kann man verschiedene Substanzen applizieren. Die folgende Tabelle 8 zeigt einige serotonerg wirksame Substanzen hinsichtlich ihres Wirkmechanismus und der Sekretion der neuroendokrinen Parameter Prolaktin, Cortisol und Wachstumshormon.

Tab.8: Freisetzung von Hormonen durch serotonerg wirksame Substanzen (Cowen & Anderson, 1991; ^{2]} Seifritz et al., 1996)

Neuroendokrine Stimulation mit serotonerg wirksamen Substanzen		
Medikament	Mechanismus	Hormonantwort
Tryptophan	5-HT Vorstufe	PRL, CORT
5-HTP	5-HT Vorstufe	PRL, CORT, GH
Fenfluramin	5-HT- Releaser/ Reuptake Hemmer	PRL, CORT
Clomipramin	5-HT-Releaser/Reuptake Hemmer	PRL, CORT
Citalopram ^{2]}	5-HT- Releaser/Reuptake Hemmer	PRL, CORT, GH
Gepiron	5-HT _{1a} -Agonist	PRL, CORT, GH
Isapiron	5-HT _{1a} -Agonist	PRL, CORT
Buspiron	5-HT _{1a} -Agonist	PRL, CORT, GH
m-CPP	5-HT _{1c} -Agonist	PRL, CORT
MK 212	5-HT _{1c} -Agonist	PRL, CORT
PRL: Prolaktin, CORT: Cortisol, GH: Growth Hormon		
m-CPP: m- Chlorophenylpiperazin, MK 212: 6-Chloro-2-(1 piperazinyl)-pyrazin		

2.2.6 Serotonin und Impulsivität

Man geht von der Existenz zweier fundamentaler Gehirnsysteme aus, die miteinander interagieren. Das behaviorale Aktivierungssystem ermöglicht ein aktives Reagieren auf Umweltreize, das behaviorale Inhibitionssystem ist hingegen für die Verhaltenshemmung zuständig (siehe Kap. 2.1.3.2 und S. 11)

So fand Soubrie (1986), daß eine verminderte serotonerge Aktivität im Gehirn mit der Abnahme passiver oder abwartender Einstellungen einhergeht und mit einer verminderten Fähigkeit, sich an Situationen anzupassen, die hemmende Tendenzen erfordern. In Tierstudien konnte gezeigt werden, daß Serotonin im Zusammenhang steht mit der hemmenden Wirkung drohender Bestrafung und daß diese Reaktion durch Serotoninantagonisten aufgehoben werden kann (Stein et al., 1993).

Zu den impulsiven Verhaltensweisen, die mit einem verminderten Serotoninmetabolismus in Verbindung stehen, zählen suizidale Handlungen (Asberg, Schalling, Träskman- Bendz & Wagner, 1987), Alkohol- und Drogenmißbrauch (Linnoila, 1983), impulsives Verhalten und Aggression (Linnoila, 1983), Impulskontrollstörungen, pathologisches Spielen, Hyperaktivität und Bulimie (Carrasco, Saiz-Ruiz, Hollander, Cesar, 1994; Fowler et al., 1980, zit. nach Carrasco et al., 1994; Soubrie, 1986).

Bei impulsiv- aggressiven Personen , Selbstmördern und solchen, die einen Selbstmordversuch mit aggressiven Mitteln begangen hatten, fand sich in Studien nach Asberg et al. (1987) ein verminderter 5-HIAA Spiegel im Liquor. Auf der postsynaptischen Seite fanden sich hingegen Anzeichen einer vermehrten Anzahl an 5-HT₂ Bindungsstellen, was für eine mögliche Kompensation der verminderten präsynaptischen serotonergen Aktivität spricht (Stanley & Mann, 1983; Aurora & Meltzer, 1989; Ferrier et al. 1986; zit. nach Coccaro, 1989).

Für einen Kompensationsmechanismus, spricht auch eine Studie von Fishbein et al. (1989). Hoch impulsive und aggressive Drogenabhängige wiesen nach Fenfluraminapplikation erhöhte Cortisol und Prolaktinantworten auf. Dies erklärte Fishbein so, daß es durch die verminderte Serotoninfreisetzung eine erhöhte Ansprechbarkeit auf serotonerge Stimulierung mit Fenfluramin gegeben ist. Außerdem deutet er die Befunde dahingehend, daß die

reduzierte Serotoninaktivität der Persönlichkeitseigenschaft Impulsivität zugrunde liegt und nicht der Dimension Aggressivität. Allerdings ist Fishbein der einzige, der Prolaktin vermehrt findet, da es in anderen Studien nach serotonerger Stimulation bei hoch Impulsiven mit eher geringen Prolaktinreserven auch eher zu dem viel beschriebenen „blunted response“ mit erniedrigter Prolaktinantwort kommt (Coccaro, 1992).

Nach Coccaro (1989) ist die behaviorale Manifestation einer zentral reduzierten Serotoninfunktion die impulsive Aggression, die gegen sich selbst (suizidale Handlung) oder gegen andere gerichtet sein kann.

Auch in pharmakologischen Studien zur therapeutischen Beeinflussung von impulsivem bzw. aggressiv- impulsivem Verhalten, erzeugen serotonerg wirksame Substanzen eine Verringerung von Aggression bzw. Impulsivität. Als Beispiele wären hier zu nennen:

- der Serotoninwiederaufnahmemhemmer Fluoxetin (Coccaro et al. 1990; Markowitz et al., 1990, zit. nach Stein et al. 1995)
- der 5-HT 1a Agonist Buspiron (Stark et al., 1985, zit. nach Coccaro, 1989)
- die Serotoninvorstufe Tryptophan (Bioulac et al., 1980, zit. nach Stein et al., 1995)

Andere Studien legen nahe, daß diese überwiegend klinischen Befunde auch in den normalen Persönlichkeitsbereich übertragbar sind.

Depue, 1995 und Netter et al., 1999 zeigten, daß nach Stimulation mit d- Fenfluramin eine negative Korrelation zwischen Prolaktinanstieg und Impulsivität und Aggression auch bei gesunden Probanden besteht. Zudem schreibt Depue einer reduzierten Serotoninaktivität drei Charakteristika zu:

Emotionale Instabilität, übertriebene Antwort auf Reize und Irritabilität- Hypersensitivität.

So sei durch Serotonin vermitteltes impulsives Verhalten durch einen besonders starken motivationalen Imperativ geprägt. Die reduzierte Prolaktinantwort bei impulsiven und aggressiven Gesunden scheint ein weit gesichertes Phänomen zu sein.

Allerdings kann nicht jedes aggressive oder autoaggressive Verhalten als impulsiv eingestuft werden, und es steht auch nicht notwendigerweise nur mit verminderter serotonerger Aktivität in Verbindung.

So gibt es verschiedene Studien (siehe Kap. 2.3.6), die auch eine Beteiligung anderer Transmittersysteme an der Ausprägung impulsiven Verhaltens postulieren (Stein et al.,

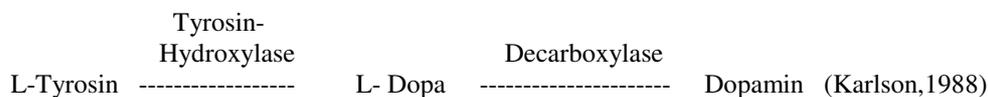
1993). Und auch Medikamente, die nicht in den Serotoninstoffwechsel eingreifen, wie Neuroleptika, Antidepressiva und Antikonvulsiva, bewirken eine Abschwächung von impulsivem und aggressivem Verhalten.

Zusammenfassend ist hier wohl festzuhalten, dass Impulsivität mit geringer 5-HT Produktion verbunden ist, was wiederum eine Hochregulation postsynaptischer Rezeptoren und damit eine starke Cortisolantwort, aber blunted Prolaktinresponse wegen gering verfügbarer Menge zur Folge hat. Möglicherweise wird dieser geringe Prolaktinanstieg auch noch zusätzlich durch einen Wegfall der serotonergen Hemmung des Dopaminstoffwechsel bedingt.

2.3 Dopaminerges System

2.3.1 Physiologische und biochemische Grundlagen

Dopamin ist ein Monoamin und ein Transmitter im Gehirn. Es ist eine Vorstufe des Noradrenalins und damit des Adrenalins. Es wird in Nervenendigungen aus der Aminosäure L-Tyrosin synthetisiert.



Die Verfügbarkeit aller Katecholamine kann damit über Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase gewährleistet werden (z.B. mit α -Methylpara-Tyrosin)

Ist Dopamin synthetisiert, wird es in Vesikeln der Nervenendigungen gespeichert und so vor dem Abbau geschützt. Erreicht dann ein Aktionspotential diese Nervenendigungen, so kommt es zu einem Calciumioneneinstrom ins Axoplasma. Dies führt zur Dopaminfreisetzung in den synaptischen Spalt und ermöglicht die Auslösung eines Aktionspotentials an postsynaptischen Rezeptoren (Schmidt & Thews, 1995).

Nach der Freisetzung des Dopamins wird es entweder

- 1.) in die präsynaptische Nervenendigung wiederaufgenommen und enzymatisch durch die Monoaminoxidase (MAO-B) abgebaut,
- 2.) erneut in Vesikeln gespeichert
oder
- 3.) extrazellulär an der postsynaptischen Membran durch die Catechol-O-methyltransferase (COMT) abgebaut.

Die folgende Abbildung 17 zeigt den synaptischen Abbau von Dopamin.

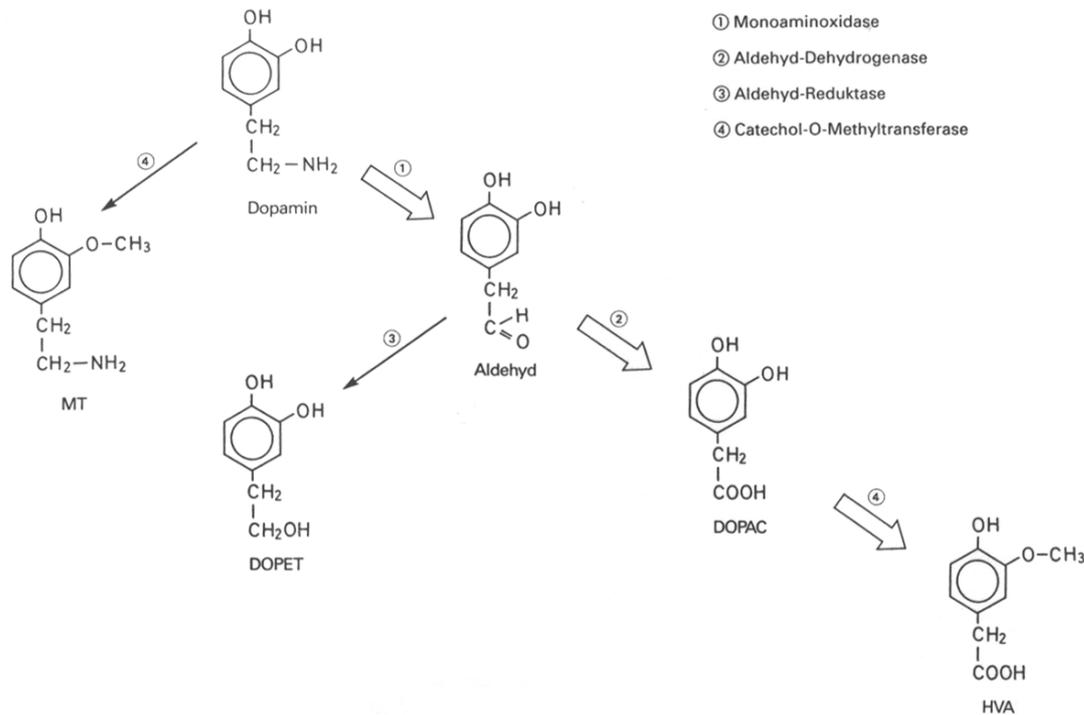


Abb.17: Der Hauptweg führt von links oben nach rechts unten. DOPAC = 3,4 Dihydroxyphenylethylsäure, DOPET = 3,4 Dihydroxyphenylethanol, MT = 3-Methoxytyramin, HVA = Homovanillinsäure, DOPAC und HVA sind die Hauptabbauprodukte des Dopamins im Gehirn (aus Forth- Henschler, 1996, s. 117)

Da Messungen von Neurotransmittern im ZNS nach Stimulation infolge ihres ebenfalls erhöhten Katabolismus nur wenige Veränderungen zeigen, spielen Metaboliten in der Schätzung der Neurotransmitteraktivität eine größere Rolle.

Für das dopaminerge System werden meist 3,4- Dihydroxyphenylazetatsäure bzw. Homovanillinsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit herangezogen.

Abbildung 18 zeigt die synaptische Übertragung durch Dopamin.

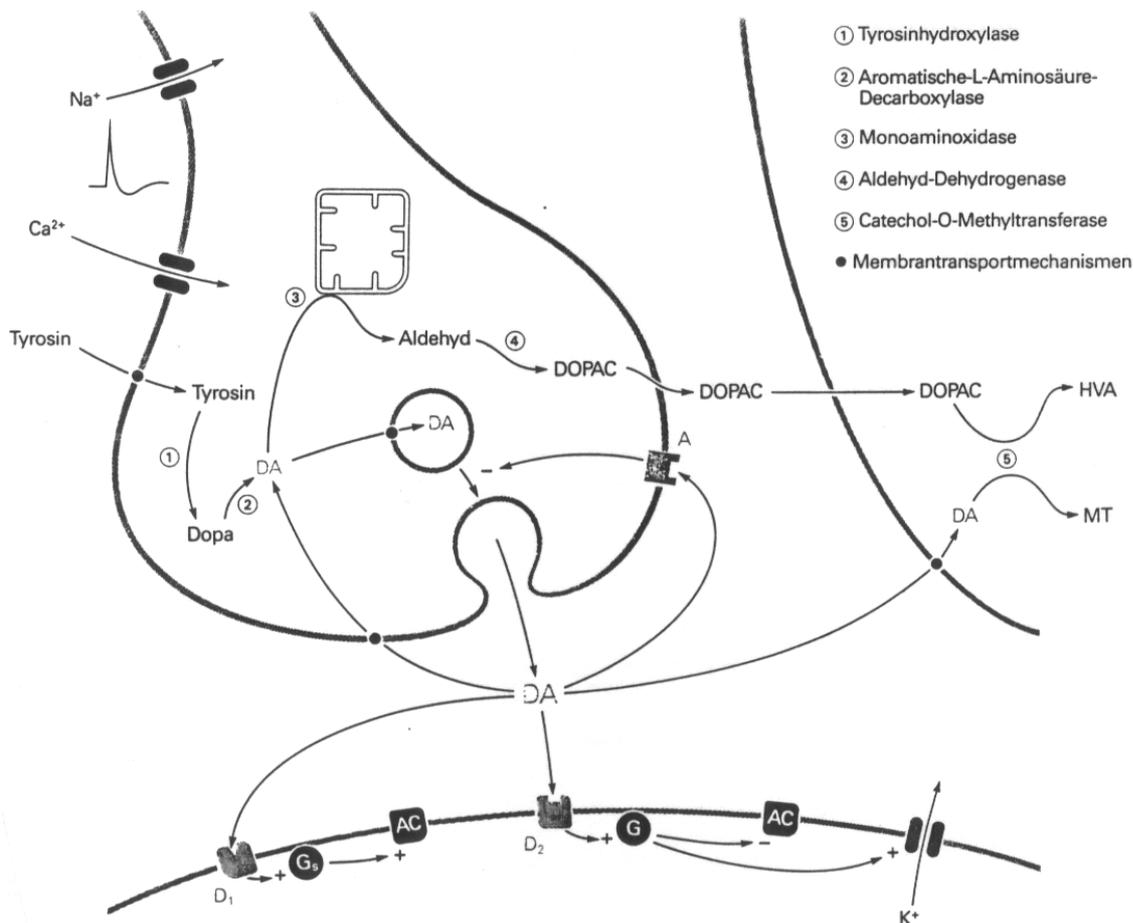


Abb.18: Synaptische Übertragung durch Dopamin. (aus Forth- Henschler, 1996, s. 115)

Pfeile bedeuten Stoffwechselbewegungen, Stoffumwandlungen oder Beeinflussungen, + Aktivierung, - Hemmung. Im Bild besitzt die post-synaptische Zelle D1-, D2-, D3-, D4- und D5- Rezeptoren.

Dopamin kann seine eigene Freisetzung über präsynaptische D2-Autorezeptoren hemmen.

Eine zentrale Rolle bei der Regulierung des synaptischen Dopaminspiegels kommt einem Dopamintransporter in der Nervenzellmembran zu. (Schmidt Thews,1995).Bei einer Studie von Giros et al.(1996) konnte dieser Transporter bei Mäusen genetisch ausgeschaltet werden. Danach zeigten diese Tiere motorische Überaktivität. Zwar kam es zu Kompensationsmechanismen (verminderte Synthese und Ausschüttung von Dopamin und Rezeptoranzahlreduktion). Trotzdem fand sich eine bis zu 100fach verlängerte Dopaminwirkdauer.

2.3.2 Bahnen des dopaminergen Systems

Dopaminerge Bahnen ziehen vom Mittelhirn in das Striatum, das limbische System und in den Cortex. Man unterscheidet drei wichtige Systeme, auf die in Tabelle 8 näher eingegangen wird.

Tab. 8 : Dopaminerge Bahnen und deren Funktionen (nach Forth-Henschler,1996 & Kandel,1991)

	Ursprung , Verlauf	Funktion
Nigrostriales System	Pars compacta,Substantia nigra zum Ncl. Caudatus/ Putamen	- Hemmung cholinерger Interneurone im Corpus striatum über D2 Rez. - Steuerung der Willkürmotorik - Degeneration führt zum M. Parkinson
Mesolimbisches System	Mittelhirn, nah Subst. nigra zum Ncl.accumbens Tuberculum olfactorium Corpus amygdaloideum frontalen Cortex	- aktiv beim Empfinden von Lust, Freude, Essen - abhängigkeiterzeugende Stoffe wie Ethanol oder Nikotin steigern hier die Dopaminfreisetzung - die antipsychotische Wirkung von Dopamin- rezeptorantagonisten wird der Blockade von Rezeptoren in diesem Gebiet zugeschrieben
Tuberoinfundibuläres System	Ncl.infundibularis zur Eminentia mediana Freigesetztes Dopamin gelangt über die Portalgefäße in die Adenohypophyse	- Hemmung der Prolaktin- sekretion über D2 Rezeptoren

2.3.3 Rezeptoren

Im ZNS gibt es 5 verschiedene Dopaminrezeptortypen. Die folgende Tabelle 9 gibt einen Überblick von den wichtigsten Rezeptoren und ihrer Klassifikationen und gibt Beispiele wichtiger Agonisten bzw. Antagonisten.

Tab. 9: Dopaminrezeptorklassifikation (nach Vallar & Meldolesi, 1989; Schmidt & Thews 1995)

Hauptgruppen	D-1 Rezeptortyp		D-2 Rezeptortyp		
Transduktionsmechanismus	Aktivierung der Adenylatzyklase		Hemmung der Adenylatzyklase	Hemmung der Adenylatzyklase	Öffnung von Kalium-Kanälen
Untergruppen der Rezeptortypen	D 1	D 5	D 2 (2a/ 2b)	D 3	D 4
Wichtige Agonisten	Dopamin Apomorphin	Dopamin Apomorphin	Bromocriptin Apomorphin	Bromocriptin Apomorphin	Bromocriptin Apomorphin
Wichtige Antagonisten			Haloperidol Thioridazin	Haloperidol Thioridazin	Haloperidol Thioridazin Clozapin

Die unterschiedlichen Rezeptortypen haben eine verschiedene Verteilung im ZNS. Am häufigsten findet man den D-2 Rezeptor im ZNS-Bereich.

Vorkommen der unterschiedlichen zentralen Dopaminrezeptortypen (nach Jaber et al. 1996)

D-1 : Häufig im Kortex, aber auch im Mesolimbischen System, Hippocampus und Thalamus

D-2 : Hohe Dichte im Nucleus accumbens, Substantia nigra, Striatum, Ncl. infundibularis des tuberoinfundibulären Systems und in niedrigerer Dichte im Kortex.

D-3 : Vor allem im limbischen System und in der Substantia nigra,

D-4 : Insgesamt seltener; im frontalen Kortex, Basalganglien und im limbischen System

D-5 : Im Limbischen System, Hippocampus, Striatum

D1- und D5- Rezeptoren kommen überwiegend als postsynaptische Rezeptoren vor, D2- und D3- Rezeptoren sowohl als prä- als auch als postsynaptisch Rezeptoren vor (Jaber et al. 1996). Solche präsynaptischen Rezeptoren können bei Stimulation sowohl die Synthese als auch die Freisetzung von Dopamin hemmen.

2.3.4 Einfluß auf Hormone, Krankheiten und Verhalten

a) Beeinflussung der Milchsekretion

Prolaktin ist ein Hormon, das in den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet wird. Sein Zielorgan ist beim Menschen die Brustdrüse, wo Prolactin für die Galactogenese und Galactopoese zuständig ist. Prolaktinrezeptoren werden aber auch in fast allen anderen Organen des Körpers gefunden.

Durch Dopamin aus Neuronen des tuberoinfundibulären Hypothalamus kommt es zu einer tonischen Hemmung der Prolaktinsekretion. Dabei wirkt Dopamin auf die mammotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens über D2- Rezeptoren, die das cAMP-System hemmen (Klinke & Silbernagel, 1996). So werden zum Abstillen, bei Prolaktin bedingter Amenorrhoe oder beim Prolaktinom D2-Agonisten wie Bromocriptin oder Lisurid gegeben.

Auch kommt es so unter Neuroleptikatherapie (bei Schizophreniebehandlung) durch D2-Blockade im Hypophysenvorderlappen zu vermehrter Prolaktinausschüttung.

b) Schizophrenie

Störungen des dopaminergen Systems werden auch mit dem Auftreten von Schizophrenie und halluzinatorischen Psychosen in Verbindung gebracht. So ergaben post-mortem Untersuchungen an Schizophrenen mit Plus-Symptomatik, daß die Zahl der D2- Rezeptoren im Ncl. caudatus, Ncl. accumbens und Tuberculum olfactorium verringert ist (Kandel, 1991)

Obwohl man heute weiß, dass auch nicht antidopaminerg wirksame Substanzen bei der Schizophrenietherapie wirken, besagt auch heute noch eine wichtige Hypothese zur Pathogenese von Schizophrenien, daß ihnen eine Überaktivität dopaminergere Neuronensysteme, speziell der mesolimbischen/ mesokortikalen Dopaminneurone, zugrundeliegt. So kann z.B. Amphetamin, das im ZNS Dopamin freisetzt, bei Gesunden eine Psychose auslösen, die der produktiven Symptomatik einer Schizophrenie ähnelt (Forth-Henschler, 1996).

Eine verringerte Aktivität in präfrontalen dopaminergen Arealen ist möglicherweise Mitverursacher der Negativ- Symptomatik (Kandel.1991).

c) Gilles-de-la-Tourette Syndrom

Das Tourette Syndrom ist eine autosomal dominant vererbare Erkrankung mit einer Störung im Bereich der Basalganglien und frontalem und limbischen Kortex.

Klinisch zeigen sich multiple motorische Tics (Augenzwinkern, Mundzuckungen), vokale Tics (Koprolalie), Hyperaktivität und Zwangsstörungen.

Die Beschwerden können durch eine symptomatische Therapie mit Dopaminantagonisten wie z.B. Haloperidol deutlich gemindert werden (Gleixner & Müller, 1998)

d) Morbus Parkinson

Die Degeneration des dopaminergen nigrostriatalen Systems wird als ursächlich für das Symptom der Akinese und z.t. auch des Tremors bei M. Parkinson angesehen. Bestätigt wird dies durch pharmakologische Beobachtungen. Reserpin, das u.a. die Dopaminspeicher entleert, erzeugt ein Parkinsonsyndrom, und Dopamin- Rezeptoragonisten wie Bromocriptin, Lisurid oder die Vorstufe L- Dopa bessern die Parkinson- Symptomatik. (Forth-Henschler, 1996)

e) Depression

Als Ursache von Depressionen geht man in erster Linie von einem gestörten Noradrenalin und Serotoninstoffwechsel aus. Doch unterstützen inzwischen verschiedene klinische Studien die Hypothese, daß ein zentrales dopaminerges Defizit für einen Teil der Symptome einer Depression verantwortlich sein könnte.

So können Medikamente, die den Dopaminumsatz im ZNS reduzieren, wie z.B. Neuroleptika oder Reserpin, zu einer Provokation depressiver Episoden führen. (Alarcon & de Carney, 1969, zit. nach Swerdlow & Koob, 1987)

Der Dopaminagonist Bromocriptin zeigte in einigen Studien antidepressive Eigenschaften (Colonna et al. 1979, Nordin et al. 1981, Waehrens & Gerlach 1981, zit. nach Zacharko & Anisman, 1991). Vor allem aber weiß man aus Tierstudien, dass chronischer milder Stress, der als Depressionsmodell bei Tieren genutzt wird, mit einer Dopamin Verarmung im Gehirn einhergeht und mit dopaminerg wirksamen Substanzen therapierbar ist (Willner et al., 1994).

f) Rewardmechanismus und Dopamin

Eine Verbindung zwischen Belohnungseffekten und Verstärkungsmechanismen verschiedener Drogen und dem Neurotransmitter Dopamin ist seit längerem bekannt. (Koop, 1992)

Eine zentrale Rolle spielt dabei das mesolimbische Dopaminsystem. Es dient als eine Art Filter für Signale aus limbischen Regionen zur Regulation von Stimmung und Antrieb.

Den anatomischen Ursprung hat dieses System in der Area tegmentalis ventralis. Es projiziert zum Ncl. accumbens und dem medialen präfrontalen Cortex.

Abhängigkeitserzeugende Stoffe wie Kokain, Opioide, Ethanol, Amphetamine und Nikotin steigern die dopaminerge Erregungsübertragung in der Area tegmentalis über verschiedene Mechanismen. (Zilles & Rehkämper, 1994)

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß die intravenöse Selbstapplikation von Amphetamin und Kokain durch vorherige Gabe eines Dopaminrezeptorantagonisten deutlich reduziert wird. Amphetamin und Kokain sind für das Tier nicht mehr länger attraktiv. Auch durch Zerstörung von Dopaminneuronen (mit 6-OH-Dopamin) im Bereich des Ncl. accumbens und der Area tegmentalis ventralis, geht der Belohnungseffekt durch i.v. Selbstapplikation deutlich zurück. (Koop, 1992)

2.3.5 Indikatoren dopaminerger Ansprechbarkeit

Wie schon in Kapitel 2.2.5 beschrieben, konnte in zahlreichen pharmakologischen Studien gezeigt werden, daß ein Zusammenhang zwischen zentralem Dopamin-Spiegel und peripheren neuroendokrinen Antworten besteht, welche auch in dieser Studie als Bezugsgröße für die dopaminerge Aktivität im Gehirn dienen sollen.

Dopamin beeinflusst verschiedene Hormone: Prolaktin, Wachstumshormon, TRH (thyreo-Tropin releasing hormone), CRF, Cortisol und indirekt ACTH, was durch folgende Neurotransmitter-challenge-Tests belegt wird:

Swerdlow et al. (1993) führten Versuche mit Amphetamin durch. Dies ist ein zentrales Stimulans, das im zentralen Nervensystem Dopamin freisetzt. Er beschreibt einen ACTH und Cortisol Anstieg auf Amphetamin-Gabe.

Auf die Applikation des Neuroleptikums Pimozid (ein Dopaminantagonisten) zeigte sich in einer Studie von Insel et al. (1981) eine Abnahme der Plasmakonzentration von TSH.

Außerdem wurde eine verminderte Reaktion von TSH auf TRH nach einer Dopamininfusion nachgewiesen.

Die folgende Tabelle 10 zeigt einige dopaminerg wirksame Substanzen hinsichtlich ihres Wirkmechanismus auf die Sekretion der neuroendokrinen Parameter Prolaktin und Wachstumshormon (GH) bei gesunden Probanden:

Tab. 10: Freisetzung von Hormonen durch dopaminerg wirksame Substanzen (nach Insel & Siever, 1981)

Neuroendokrine Stimulation mit dopaminerg wirksamen Substanzen		
Medikament	Wirkmechanismus	Hormonantwort
L-Dopa	Dopaminagonist am postsynaptischen Rezeptor	Prolactin ↓ ; GH ↑
Apomorphin	Dopaminagonist Niedrige Dosis – am präsyn. Rezeptor Höhere Dosis – am postsyn. Rezeptor	Prolactin ↓ ; GH ↑
Piribedil	Dopaminagonist Niedrige Dosis- am präsyn. Rezeptor Höhere Dosis- am postsy. Rezeptor	Prolactin ↓ ; GH ↑
Neuroleptika	Dopaminantagonisten am postsyn.-Rezeptor	Prolactin ↑
Carbidopa	Dopaminantagonist durch periphere Decarboxylase-Hemmung	Prolactin ↑

In diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse einer Studie von Harfstrand et al., 1986, interessant. Sie fanden mit Hilfe monoklonaler Antikörper, die gegen Glucocorticoid Rezeptoren gerichtet waren, daß sich auf zahlreichen dopaminergen Zellen des Mittelhirns und des Hypothalamus Glucocorticoidrezeptoren befinden.

Dies wurde von Fuxe et al., 1990, verifiziert. Er postuliert, daß Cortisol die Dopaminfreisetzung in den Basalganglien und in nigrostriatalen und mesolimbischen Pfaden beeinflussen könne. So ist von einem gegenseitigen Wechselspiel zwischen Dopamin und Cortisolfreisetzung auszugehen.

Spezielle Hormonantworten, z.B. auf die in dieser Studie genutzten Neurotransmitter-Challenge-Substanz „Mazindol“ (ein Dopamin-Wiederaufnahmehemmer), sind in Versuchen von Thompson et al., 1981 und Sekiya et al., 1984 näher erforscht worden.

Eine durch 2-deoxy-D-glucose induzierte Hypoglykämie führt zu einem Anstieg von Prolaktin und Wachstumshormon. Thompson et al., 1981 untersuchten den Einfluß von Mazindol auf diese Prolaktin und GH- Stimulation. Das Ergebnis war ein deutlich reduzierter Prolaktin-, als auch Wachstumshormonanstieg durch Mazindol.

Sekiya et al., 1984 postulieren einen signifikanten Anstieg von ACTH, Beta-Endorphin, Beta-Lipotropin, Wachstumshormon und Cortisol im Plasma nach Mazindolgabe. Keine Konzentrationsveränderungen fanden sie für FSH, Prolactin oder Aldosteron im Plasma.

2.3.6 Dopamin und Impulsivität

Im folgenden werden verschiedene Studien aufgeführt, die Impulsivität mit dem Transmitter Dopamin in Verbindung bringen:

Depue, 1995, postuliert eine hohe Korrelation zwischen einer Dopamin- induzierten Prolaktinantwort und den Skalen von Eysenck „Venturesomeness“ und „Risk taking“. Dabei sei die durch Dopamin vermittelte impulsive Verhaltensweise durch positive Emotionalität, verstärkte Motivation, erfolgreich ein Ziel zu erreichen, hohe Risikobereitschaft und Abenteuersuche geprägt.

Rogeness et al. untersuchten 1982 20 Kinder mit Verhaltensstörungen, die sich gesellschaftlich angepaßt zeigten und verglichen diese mit 20 Kindern, deren

Verhaltensstörung sich in unsozialisiertem impulsivem Verhalten äußerte, im Vergleich zu 20 normalen Kindern. Dabei zeigten solche mit unsozialisiertem Verhalten signifikant niedrigere Dopamin beta-Hydroxylase Aktivität, als die beiden anderen Gruppen. Dopamin-beta-Hydroxylase ist das Enzym, das den Stoffwechselschritt von Dopamin zu Noradrenalin in Noradrenalin Neuronen katalysiert.

Auch zahlreiche neuere Studien (Wender et al., 2001; Cherek et al., 2000) bestätigen, daß ein Defizit im dopaminergen System eine wesentliche Rolle in der Ausprägung von Impulsivität bei Personen mit Aufmerksamkeitsdefizit - Syndrom spielt. Zudem werden in diesen Fällen dopaminagonistisch wirksame Stoffe (z.B. Methylphenidat), als die am wirksamsten Medikamente beschrieben.

Dellu, Piazza und Le Moal (1996) versuchten im Tierversuch High-Sensation-Seeker Eigenschaften mit Dopamin-Aktivität in Verbindung zu bringen. „High Responder“ (HR) Ratten wurden von ihnen definiert als solche Tiere mit starken Reaktionen auf neue Reize, im Gegensatz zu „low Responder“ (LR) Tieren.

HR zeigten im Gegensatz zu LR eine Prädisposition zur Selbstapplikation der dopaminerg wirksamen Substanz und eine deutlich höhere Dopaminaktivität im Nucleus accumbens (sowohl in Ruhe, als auch unter Stress-Bedingungen).

2.4 Interaktionen von Dopamin und Serotonin

Kelland & Chiodo (1996) fassen eine Vielzahl an Befunden zusammen, die eine Interaktion zwischen serotonergen und dopaminergen Neuronen belegen:

Aus anatomischen Daten geht hervor, daß ausgedehnte Verbindungen serotonerger Neurone zu dopaminergen Zellkörper-Gebieten bestehen. Elektrophysiologische Studien zeigen, daß die elektrische Stimulation der dorsalen Ncll. Raphe eine Subgruppe langsamfeuernder nigrostriataler Neurone praktisch die gesamte dopaminerge Aktivität des Mesoaccumbens hemmt (Kelland et al., 1990, 1993a, beide zit. nach Kelland & Chiodo, 1996).

5-HT_{1a}-Agonisten üben einen exzitatorischen Effekt auf die Feuerrate langsamer dopaminerg Neurone aus, der z.T. auf eine Disinhibition infolge serotonerger über 5-HT_{1a}-Autorezeptoren vermittelte Hemmung zurückzuführen ist. 5-HT_{1b}-Agonisten werden mit

einem schwachen, jedoch reliablen inhibitorischen Effekt auf die Feuerrate dopaminerger Neurone des Mittelhirns in Verbindung gebracht. Da die Verringerung des 5-HT-Spiegels durch p-Chlor-phenylalanin (PCPA) nur einen geringen Einfluß auf die Grundaktivität serotonerger Neurone ausübt, wird von einem eher phasischen als tonischen serotonergen Einfluß auf die Aktivität dopaminerger Neurone ausgegangen. Zudem wird angenommen, daß serotonerge Inputs aus den dorsalen Ncll. Raphe die dendritische Freisetzung von Dopamin und damit die Autorezeptor-Regulation der dopaminergen Zellresponsivität beeinflussen (nach Kelland & Chiodo, 1996).

5-HT_{2a}- und 5-HT₃-Agonisten bewirken eine Hemmung der Spontanaktivität der Neurone des medialen präfrontalen Cortex. Als Mechanismen der serotonergen Modulation der Dopaminfreisetzung nennen Kellan und Chiodo zusammenfassend eine 5-HT_{2a}- und 5-HT₃-induzierte Hemmung der Dopaminfreisetzung. Dabei sollen 5-HT_{2a}-Antagonisten die 5-HT-induzierte Hemmung der Dopaminfreisetzung blockieren (Blandina et al., 1989; Muramatsu et al., 1988; Parsons & Justice, 1993; alle zit. nach Kelland & Chiodo, 1996), während 5HT-Agonisten unter Beteiligung von 5-HT₁-, 5-HT_{2a}-, und 5-HT₃- Rezeptoren die Dopaminfreisetzung erleichtern.

Im Striatum und Ncl. accumbens wurden präsynaptische 5-HT-Rezeptoren an dopaminergen Neuronen nachgewiesen. Hierbei handelt es sich um inhibitorische 5-HT-Rezeptoren mit geringer 5-HT-Affinität (Göthert, 1990). Aber auch dopaminsekretion-induzierende, d.h. aktivierende 5-HT₃-Heterorezeptoren wurden an dopaminergen Nervenzellen im Striatum nachgewiesen (Richardson & Engel, 1986, zit. nach Göthert, 1990).

Eine Regulation dopaminerger Aktivität durch präsynaptische 5-HT₃- Heterorezeptoren wäre auch konsistent mit der von Van de Kar et al. (1996) berichteten Erhöhung der Prolaktinsekretion infolge einer Aktivierung von 5-HT₃-Rezeptoren, die dann über eine Hemmung der dopaminergen Aktivität zu erklären wäre.

Weitere Evidenz für eine Interaktion zwischen serotonergen Neuronen und Dopaminstoffwechsel ergeben sich aus der Beobachtung, daß eine Blockade von 5-HT₂-Rezeptoren (z.B. durch Risperidon, einem potenten 5-HT_{2a}-Rezeptorblocker mit schwachen D₂- antagonistischen Eigenschaften) gleichzeitig eine Stimulation von 5-HT_{1a}-Rezeptoren bewirkt, die zu einer Aktivierung des Dopamin-Stoffwechsels, vor allem im frontalen Kortex, führt (Reinbold, 1995).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine Interaktion zwischen dem serotonergen und dopaminergen System als gesichert gilt und einige scheinbare Widersprüche pharmakologischer Challenge-Studien theoretisch aufzulösen vermag.

2.5 Fragestellung und Hypothesen

C.R. Cloninger und M. Zuckerman verbinden Persönlichkeitseigenschaften, wie die Impulsivität, mit zentraler dopaminergem und serotonerger Transmitteraktivität. Subskalen der Persönlichkeitsfragebögen, nach denen C.R. Cloninger bzw. M. Zuckerman ihre Persönlichkeitstheorien aufstellten, dienen auch in dieser Arbeit als Impulsivitätsmaße.

Da sich bisher als Charakteristikum von Impulsivität eine Unterfunktion des serotonergen Systems und eine hohe Affinität zum dopaminergen System herauskristallisierte, lag es nahe, diese Beziehung am gleichen Kollektiv zu betrachten. Damit eröffnete sich auch die Möglichkeit die intraindividuelle Konstellation dieser Transmitter-Ansprechbarkeiten zu ermitteln. Ferner schien beim Vergleich der Theorien von C.R. Cloninger und M. Zuckerman unklar, ob es sich bei der Beziehung zu den Transmittersystemen um eine veränderte Produktion oder Reaktivität handelt. Schließlich boten die Theorien von Cloninger und Zuckerman die Möglichkeit zu bestimmen, ob die Affinität lediglich zur Impulsivität oder zu dem generellen Faktor des unsozialisierten Abwechslungshungers gegeben ist, in welchem Impulsivität als Teilkomponente eingebettet ist. Wenn also verschiedene Reaktionen auf Impulsivität nach Cloninger und Impulsivität nach Zuckermann beobachtbar wären, ließe dies auf die Differenzierbarkeit der Impulsivität als Teil von Novelty seeking und Impulsivität als Teil von Aggressivität und unsozialisiertem Verhalten schließen.

Zur Testung der dopaminergen und serotonergen Responsivität sollten daher Substanzen gewählt werden, die

- a) den gleichen Wirkmechanismus (Wiederaufnahmehemmer) hatten und
- b) zur Stimulation des gleichen Hormons genutzt werden konnten (in diesem Fall Cortisol).

Die folgende Tabelle 11 faßt nochmal die grundlegenden Unterschiede der Theorien nach Cloninger und Zuckerman im Hinblick auf Impulsivität zusammen (siehe Kap. 2.1.3) .

Vor diesem Hintergrund lassen sich dann Fragen und Hypothesen ableiten.

Tab. 11: Unterschiede der Theorien von C.R. Cloninger und M. Zuckerman

(nach Cloninger, 1987, 1988; Zuckerman, 1991, 1993, 1996)

HA = Harm avoidance / NS = Novelty Seeking

Theorie nach Cloninger	Theorie nach Zuckerman
-Impulsivitätsmaß sind die 8 Items der 2. Subskala des Novelty Seeking des Tridimensionalen Persönlichkeitsfragebogen	-Bei Zuckerman stellt sich das Problem, daß Impulsivität ein Subkonstrukt des P-ImpUSS Faktors ist, das durch keine eigene Skala von Zuckerman meßbar ist, sich aber durch die P Skala des EPQ nach Eysenck, die Sensation Seeking Scale nach Zuckerman und die I7 Skala - Impulsivness von Eysenck erfassen läßt. -Zum anderen besteht die Möglichkeit, nur mit der Disinhibition-Subskala der Sensation Seeking Scale V nach Zuckerman zu arbeiten.
-Cloninger trennt deutlich zwischen zentraler Transmitter-Grundaktivität und Responsivität	-Zuckerman legt sich dahingehend nicht fest und spricht nur von der allgemeinen Transmitter-Aktivität: <i>„The precise mechanism of a personality-behavioral-neurochemical relationship cannot be specified with much confidence, so we must stay with the explanation ... : High or reactive dopaminergic activity in high ImpUSS types“.</i>
-Nach Cloninger haben Personen mit hoher Ausprägung des NS einen niedrigen Dopamingrundspiegel mit hoher Responsivität des Systems, wobei er nichts <u>direkt</u> über den Einfluß des serotonergen Systems auf die Eigenschaft des NS aussagt. Personen mit niedrigen Werten auf der „Schadenvermeidungsdimension“ HA haben niedrige Serotoningrundspiegel mit hoher Responsivität, und sind geprägt von ungehemmtem und furchtlosem Verhalten, was sich allerdings bei impulsiven Personen regelmäßig findet.	-Zuckerman spricht von hoher dopaminergem und niedriger serotonerger Aktivität bei Personen mit hoher Ausprägung der P-ImpUSS Dimension.

Die im folgenden formulierten Fragen / Hypothesen werden im Kapitel „Methoden; 3.6“ weiter spezifiziert. Zunächst erfolgt die Einteilung in 2 Bereiche (A und B):

A) Citalopram- bzw. Mazindoleffekt auf Cortisol

- 1) Lassen sich die Substanzeffekte von Citalopram und Mazindol an der Cortisolreaktion nachweisen?

B) Die Beziehung der Impulsivität zur Transmitteransprechbarkeit

Interindividuelle Betrachtungsweise

2) Stimmt die Aussage (nach Zuckermann):

Hoch- Impulsive haben eine schwächere Hormonantwort auf serotonerge Stimulation als
Niedrig- Impulsive.

oder stimmt (nach Cloninger):

Hoch- Impulsive haben eine stärkere Hormonantwort auf serotonerge Stimulation als
Niedrig- Impulsive.

3) Stimmt die Aussage (nach Zuckermann und Cloninger):

Hoch- Impulsive haben eine stärkere Hormonantwort auf dopaminerge Stimulation als
Niedrig- Impulsive.

Intraindividuelle Betrachtungsweise

4) Ergibt die Konstellation von serotonergen und dopaminergen Aktivitätsmaßen hinsichtlich
der Impulsivität bei der Konstellation hohe Responsivität des dopaminergen und niedrige
Responsivität des serotonergen Systems höhere Impulsivitätswerte bei Zuckerman bzw.
keine Interaktion bei Cloninger?

5) Unterscheiden sich intraindividuelle Differenzwerte dopaminerner und serotonerger
Reaktionen zwischen Hoch- und Niedrig- Impulsiven nach Zuckerman deutlich oder wie
nach Cloninger nicht?

3. Methoden

3.1 Versuchspersonen

Am Versuch nahmen 48 Männer im Alter von 18 bis 35 Jahren teil. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch Aushänge (siehe Anhang, Seite I) in Universitätsgebäuden und durch eine Anzeige in einer lokalen Zeitung. Die Aufwandsentschädigung für die Teilnahme am gesamten Versuch betrug 400,- DM. Es wurden telefonisch Termine für eine Voruntersuchung vereinbart. Kriterien für die Teilnahme am Versuch waren:

Männliches Geschlecht, Alter zwischen 18 und 35 Jahren und Abitur oder Fachhochschulreife (vergl. Anhang, Seite I).

Tabelle 12 zeigt durchschnittliches Alter, Größe und Gewicht der Versuchspersonen.

Tab. 12: Probandenbeschreibung. SD = Standardabweichung

	Mittelwert	SD
Alter	26	3,75
Größe	181 cm	12,32
Gewicht	76 kg	6,76

Während des Vorgesprächs erhielten die Bewerber ein Informationsblatt, das den Ablauf des Versuchs und die einzunehmenden Medikamente mit möglichen Nebenwirkungen näher beschrieb (vergl. Anhang, Seite IV und V). Auf Grundlage eines Gesundheitsfragebogens (siehe Anhang, Seite II und III) erfolgte dann die Rekrutierung der Probanden. Chronische oder akute Erkrankungen, regelmäßiges Zigarettenrauchen, Einnahme von Medikamenten oder Drogenabusus schloß von der Teilnahme an dem Versuch aus.

Dann mußte von den Versuchspersonen noch eine Einverständniserklärung unterschrieben werden (siehe Anhang, Seite VI und VII) auf der sie sich auch verpflichteten, am Abend der Versuchstage nicht mit dem eigenen Fahrzeug nach Hause zu fahren. Zum Abschluß des Gesprächs wurden die 4 Termine für die Versuchstage festgelegt, wobei zwischen den einzelnen Terminen exakt 7 Tage lagen. Diese Zeit war notwendig, damit die eingenommenen Substanzen vor dem nächsten Versuch vollständig vom Körper abgebaut waren.

Natürlich war es den Männern freigestellt, jederzeit die Versuche abubrechen (siehe Einverständniserklärung, Anhang, Seite VII). Die Studie ist von der Ethikkommission der Deutschen Psychologischen Gesellschaft genehmigt worden.

3.2 Versuchsplan

Da die interindividuelle Variabilität in der Reaktion auf psychotrope Substanzen sehr groß sein kann, wurde bei diesem Versuch mit einem Meßwiederholungsplan gearbeitet. Jeder Proband mußte also den Versuch unter jeder der vier Medikamentenbedingungen (Citalopram, Mazindol, Reboxetin, Placebo) durchlaufen. Effekte der Medikamentenreihenfolge wurden durch vollständige Permutation der Reihenfolge kontrolliert. Tabelle 13 stellt den Permutationsplan der Medikamente dar.

Dabei wurde jede der 24 Permutationen von je zwei Versuchspersonen durchlaufen.

Tab. 13: Permutationsplan der 4 Medikamentenbedingungen

1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	n
Cit	Maz	Reb	Pla	2
Cit	Maz	Pla	Reb	2
Cit	Reb	Maz	Pla	2
Cit	Reb	Pla	Maz	2
Cit	Pla	Maz	Reb	2
Cit	Pla	Reb	Maz	2
Maz	Cit	Reb	Pla	2
Maz	Cit	Pla	Reb	2
Maz	Reb	Cit	Pla	2
Maz	Reb	Pla	Cit	2
Maz	Pla	Cit	Reb	2
Maz	Pla	Reb	Cit	2
Reb	Cit	Maz	Pla	2
Reb	Cit	Pla	Maz	2
Reb	Maz	Cit	Pla	2
Reb	Maz	Pla	Cit	2
Reb	Pla	Cit	Maz	2
Reb	Pla	Maz	Cit	2
Pla	Cit	Maz	Reb	2
Pla	Cit	Reb	Maz	2
Pla	Maz	Cit	Reb	2
Pla	Maz	Reb	Cit	2
Pla	Reb	Cit	Maz	2
Pla	Reb	Maz	Cit	2

Legende zu Tab. 13:

Cit = Citalopram
 Maz = Mazindol
 Reb = Reboxetin
 Pla = Placebo
 n = Probandenanzahl

Die Versuchspersonen wurden posthoc in hoch- und niedrig Impulsive eingeteilt (nacheinander für jedes der drei Impulsivitätsmaße). Siehe folgende Tabelle 14:

Tab. 14: Fallzahlen für die Unterscheidung der Persönlichkeitsgruppen (Teilung nach der unabhängigen Persönlichkeitsvariablen, Impulsivität)

Ausprägung	Disinhibition		P-ImpUSS		NS2	
	Fallzahl - n	Cut-off Punkt	Fallzahl - n	Cut-off Punkt	Fallzahl - n	Cut-off Punkt
niedrig	24	≤ 5	22	≤ - 0,51	25	≤ 3
hoch	26	> 6	24	> - 0,41	24	> 4

Es waren drei Versuchsleiter für den psychologischen Teil und zwei Versuchsleiter für den medizinischen Teil beteiligt, die ebenfalls gleichmäßig über die Medikamentenreihenfolge verteilt waren. Eine weitere ausbalancierte Größe war der Versuchsraum (508 und 510), da jeweils zwei Versuche parallel stattfanden.

Auch die Räume waren gleichmäßig über die Bedingungen verteilt. Eine Versuchsperson durchlief alle Bedingungen im gleichen Versuchsraum und mit den gleichen Versuchsleitern.

3.3 Versuchsdurchführung

Der Versuch fand am Fachbereich 06 (Psychologie) im Philosophikum I (Haus F, Raum 508/ 510) der Justus- Liebig- Universität Gießen statt. Die Probanden durften am Versuchstag keine Schokolade, Nüsse oder Bananen zu sich genommen haben (aufgrund des Tryptophan-gehalts), mußten bis 13 Uhr zu mittag gegessen haben und sollten am Tag vorher spätestens ab 24 Uhr geschlafen haben. Nach dem Eintreffen der Versuchsperson, zu jedem Termin um 15 Uhr, wurde diese zunächst gebeten, zur Toilette zu gehen, damit eine Unterbrechung des Versuchs und Abstöpseln der Verweilbraunüle vermieden werden konnte. Am ersten Termin wurde anschließend Größe und Gewicht der Person bestimmt.

Daraufhin nahmen sie im Untersuchungsraum auf einem gepolsterten Untersuchungsstuhl mit hochklappbarem Fußteil platz. Blutdruck und Puls wurden gemessen, sie füllten einen Befindlichkeitsbogen BSKE aus (der im Rahmen dieser Arbeit nicht ausgewertet wird) und danach wurde auf der Seite ihrer nicht dominanten Hand eine Braunüle in eine Cubitalvene gelegt. Der undurchsichtige Perfusionsschlauch wurde an die Braunüle angeschlossen und durch die Wand in den Nachbarraum geführt. So konnten die Blutentnahmen erfolgen ohne daß es die Versuchsperson bemerkte.

Um 15.10 fand dann die erste Blutentnahme (baseline- Wert) statt. Um 15.20 Uhr bekamen die Versuchspersonen unter Doppel-blind-Bedingungen eine immer gleichaussehende Kapsel, die entweder Citalopram, Mazindol, Reboxetin oder Placebo enthielt.

Vor der Medikamenteneinnahme wurde die psychomotorische Reaktionszeit mittels LEEDS-Psychomotor-Tester und die Flimmerverschmelzungsfrequenz (beide im Rahmen dieser Arbeit nicht ausgewertet) gemessen. Während der Versuchsdauer von insgesamt knapp 4 Stunden erfolgte an 6 weiteren Zeitpunkten, nämlich um 15:30 und dann in 30 Minuten Abständen, eine Blutabnahme.

Weitere Befindlichkeitsbögen mußten um 17:00, 17:30 und 18:30 Uhr ausgefüllt werden. Gleich nach der Medikamenteneinnahme wurden die Probanden aufgefordert, verschiedene Persönlichkeitsfragebögen auszufüllen (zu jedem Termin die gleichen), unter ihnen auch Cloninger´s Tridimensionaler Persönlichkeitsfragebogen TPQ, die Sensation Seeking Scale V und den EPQ-PI.7.

Der Versuch endete um 18.30 mit dem Entfernen der Braunüle.

Zum Abschluß wurden nochmals die Flimmerverschmelzungsfrequenz und die psychomotorische Reaktionszeit bestimmt.

Eine detaillierte Darstellung mit zeitlichem Ablauf der Untersuchung findet sich in Abbildung 19.

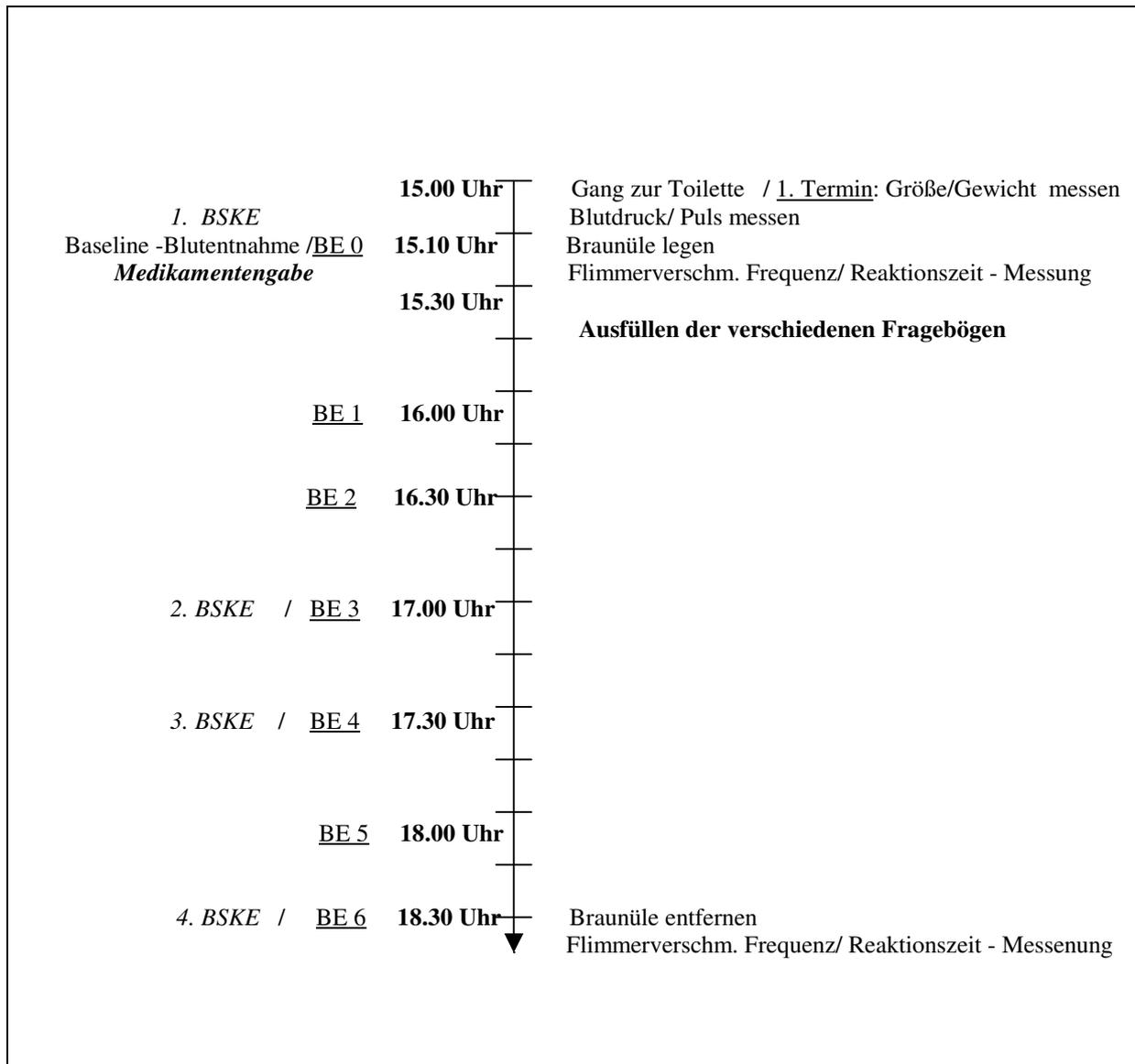


Abb. 19 : Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs

Legende zu Abb.19:

BE = Blutentnahme
 BSKE = Befindlichkeitsfragebogen

3.4 Unabhängige Variablen

Im Bereich der biologischen Psychiatrie wurden zahlreiche Arbeiten publiziert, die Hormonantworten auf **serotonerge Challenge- Tests** bei verschiedenen Patientengruppen aufzeigten (zur Übersicht siehe Power et al., 1992). Hingegen sind Ergebnisse an gesunden Probanden eher rar. Trotzdem liegt die Vermutung nahe, daß sich die Ergebnisse auch auf gesunde Probanden übertragen lassen.

Dabei wurde besonders der 5-HT Releaser d- Fenfluramin in der Vergangenheit als Challenge- Substanz des serotonergen Systems genutzt. Dieser führte nämlich regelmäßig zu deutlichen Anstiegen der Prolaktin-Konzentration (Coccaro, 1989; Depue, 1995; Netter et al., 1999). Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang, daß Personen mit impulsiv-aggressiven Persönlichkeitsstörungen reduzierte Prolaktin-Ausschüttungen nach d- Fenfluramingabe aufwiesen.

Dopaminerge Challenge Tests bei Gesunden wurden z.B. von Depue (Depue, 1995) in der Vergangenheit durchgeführt. Er nutzte als Challenge Substanz den Dopamin- Agonisten Bromocriptin. Der Wirkmechanismus ist bei beiden Substanzen jedoch grundsätzlich verschieden. Während d- Fenfluramin ein 5- HT Releaser ist, kann Bromocriptin als Dopamin- Agonist bezeichnet werden. Dieses unterschiedliche Wirkprinzip könnte der Interpretierbarkeit der Ergebnisse im Wege stehen. Desweiteren ist d- Fenfluramin aufgrund der aufgetretenen Herzklappenschäden nicht mehr auf dem Markt.

So bedurfte es einer Auswahl von Substanzen, die ein Wirkprinzip verfolgten, keine bzw. tolerierbare Nebenwirkungen hatten, einen rasch einsetzenden Einfluß auf die Konzentration direkt vergleichbarer Hormone ausübten, also im Akutversuch anwendbar waren und zudem keine chronischen oder mehrfachen Applikationen erforderten. Zusätzlich sollten sie für einen Neurotransmitter spezifisch sein.

Vor diesem Hintergrund wurden dann die Substanzen Citalopram und Mazindol (serotonerger bzw. dopaminerger Wiederaufnahmehemmer) mit Cortisol als Indikator des serotonergen bzw. dopaminergen Systems ausgewählt, da in der Literatur, bezüglich der Cortisolausschüttung nach serotonerger Stimulation mit Citalopram (Seifritz et al., 1996) und dopaminerger Stimulation mit Mazindol (Sekiya et al., 1984), signifikante Cortisolanstiege beschrieben werden.

3.4.1 Citalopram

Citalopram (Cipramil ®) ist eine racemische Verbindung

Abbildung 20 zeigt die chemische Struktur von Citalopram.

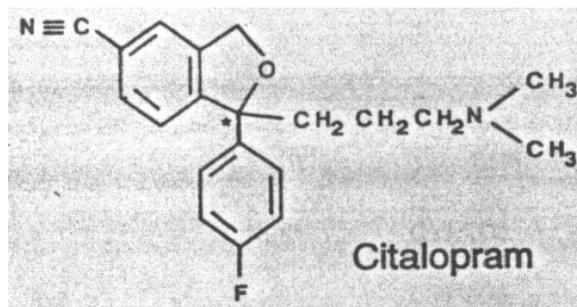


Abb. 20: Chemische Struktur von Citalopram (Bauman & Rochat, 1995)

Biochemisch wird Citalopram als der selektivste der gegenwärtig verfügbaren Serotoninwiederaufnahmehemmer eingestuft. (Bauman & Rochat, 1995).

Pharmakokinetik:

Die hochlipophile Verbindung wird nach oraler Gabe leicht aus dem Gastrointestinaltrakt entfernt. Die absolute Bioverfügbarkeit der Citalopram-Tablette beträgt ungefähr 80 % der intravenös applizierten Dosis. Die Zeit t-max. bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration beträgt ungefähr 3 Stunden.

Die Elimination erfolgt zu 75 % über die Niere und zu 10 % über die Leber, wobei die Eliminationshalbwertszeit etwa 1,5 Tage beträgt.

Klinisches Anwendungsgebiet des Präparates ist die Depressionsbehandlung.

Dosierung:

Als bevorzugte Einmaldosierung hat sich 20 mg der Substanz bewährt (Seifritz et al., 1996), wobei bei längerfristiger Depressionsbehandlung auch bis zu 60 mg Citalopram gegeben werden.

Die unter der Therapie mit Citalopram beobachteten Nebenwirkungen sind in der Regel mild und vorübergehend. Sie sind besonders in den ersten 2 Behandlungswochen zu beobachten und lassen mit Besserung der Depression gewöhnlich deutlich nach.

Häufige Beschwerden sind: Verstärkte Schweißneigung, Kopfschmerzen, Tremor, Somnolenz, Schlaflosigkeit, trockener Mund, Übelkeit und Verstopfung. Nebenwirkungen bei einmaliger Akutwirkung sind nicht bekannt. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung eines MAO-Hemmers, da dann ein „Serotonin-Syndrom“ ausgelöst werden kann. In der Studie von Seifritz et al. (1996) konnte ein signifikanter Cortisol-, Prolaktin- und Wachstumshormonanstieg nach Gabe einer 20 mg Citalopram- Infusion nachgewiesen werden. Maximale Hormonveränderungen fanden sich bei Prolaktin nach 2 Stunden und bei Cortisol nach 1,5 Stunden.

3.4.2 Mazindol

Mazindol (Teronac ®) ist eine Substanz, die chemisch mit den Amphetaminen verwandt ist. Abbildung 21 zeigt die chemische Struktur von Mazindol.

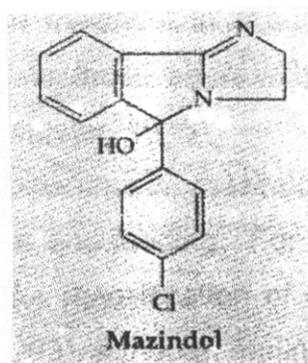


Abb. 21: Chemische Struktur von Mazindol (Delwaide, P.J. et al., 1983)

Biochemisch handelt es sich bei Mazindol um einen Wiederaufnahmehemmer von Dopamin in geringerem Ausmaß auch von Serotonin (Delwaide, P.J. et al, 1983; Feldman, Meyer, Quencer, 1997). Optimal wäre für dieses Experiment zwar ein reiner Dopaminwiederaufnahmehemmer gewesen, doch dieser existiert zu dem Zeitpunkt noch nicht.

Pharmakokinetik:

Die maximale Wirksamkeit (t-max) wird bei Mazindol nach etwa 3,6 Stunden erreicht. Die Elimination erfolgt praktisch vollständig über die Niere, wobei die Eliminationshalbwertszeit etwa 10 Stunden beträgt, aber stark individuell variieren kann. Nach oraler Einnahme dauert es eine halbe Stunde, bis das Medikament im Blut nachweisbar ist.

Anwendung findet Teronac ® im klinischen Bereich in der Gewichtsreduktion fettleibiger Patienten. In Verbindung mit einer Reduktionskost und Bewegung läßt sich eine Gewichtsreduktion von 10% des Ausgangsgewichts erreichen, die allerdings nach Absetzen des Medikaments innerhalb weniger Wochen wieder rückläufig ist. (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2001)

Die Dosierung während einer Kurzzeitbehandlung beträgt 0,5 bis 1 mg / Tag. Nach einer Woche ist auch die Gabe von 2 mg / Tag möglich.

Nebenwirkungen sind meist passagerer Natur und bilden sich zum Teil im Verlauf der Therapie wieder zurück: Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Nervosität, Schwindel, Müdigkeit, Herzklopfen (Husman, 1976)

Verschiedene Forschungsergebnisse zu Mazindol:

In einer Studie nach Griggs et al., 1990, wurde die Fähigkeit von Mazindol, die Wachstumshormonsekretion zu hemmen, genutzt, um zu testen, ob eine Spiegelerniedrigung dieses Hormons die Progression der Duchenne Muskeldystrophie bei Kindern verlangsamt. Nach Heikkila et al., 1981, zeigt sich nach Mazindolgabe eine verminderte Prolaktinsekretion. Auch ein Anstieg von Plasma – ACTH, - Beta-endorphin, - Beta-lipotropin und Cortisol durch Mazindol konnte von Sekiya et al., 1984 bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Delwaide et al.(1983) konnten zeigen, daß Mazindol als Dopaminwiederaufnahmehemmer wirksam gegen Symptome eines M. Parkinson hilft.

3.4.3 Impulsivität

Im Rahmen des durchgeführten Experiments wurde eine Vielzahl aktueller und habitueller Daten erfaßt.

Im folgenden werden jedoch nur jene Erhebungsverfahren der Persönlichkeitseigenschaft Impulsivität besprochen, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendet wurden.

I7 – aus der Fragebogenkombination EPQ und I7

Der hier verwendete Fragebogen wurde zusammengestellt aus den 17 Items der Subskala *Impulsiveness* der *Impulsiveness- Venturesomeness- Empathy-* Skala von Eysenck & Eysenck, 1978 (dt. Übersetzung von Eysenck, S.B.G. et al., 1990) sowie den 14 Items der

revidierten und gekürzten P-Skala (Eysenck, s.B.G., Eysenck, H.J. & Barratt, 1985a). Die Items sind im Ja/ Nein Format kodiert.

Es wurde die deutsche Übersetzung der P-Items des Instituts für Differentielle Psychologie, der JLU-Gießen, verwendet. Der eingesetzte Fragebogen ist im Anhang (Seite IX) abgebildet. Dort ist auch die jeweilige Verschlüsselung der Items gekennzeichnet.

Sensation Seeking Scale V (Zuckerman)

Dieser 40-Items beinhaltende Fragebogen enthält vier Subskalen a 10 Items, deren Punktwerte zu einem Gesamtwert der Sensation Seeking- Skala zusammengezogen werden können. Die Skalen sowie deren kurze inhaltliche Beschreibung ist in Tabelle 15 aufgeführt. Der Fragebogen liegt im Ja/Nein Format vor. Die verwendete deutsche Übersetzung („Fragebogen für Vorlieben“) der SSS V des Instituts für Differentielle Psychologie der JLU Giessen ist im Anhang (Seite VIII) zusammen mit dem Itemschlüssel abgebildet.

P- ,I7- und der **Sensation Seeking - Gesamtwert** wurden nach z- Transformation zur Definition des P-ImpUSS Faktors nach Zuckerman zusammengezogen.

Tab. 15: Skalen des SSS V und ihre inhaltliche Beschreibung

Skala	Beschreibung der Skala
Thrill and Adventure Seeking (TAS)	Wunsch, sich in Sportarten oder anderen Aktivitäten zu engagieren, die potentielle Verletzungsgefahren oder – risiken bergen.
Experience Seeking (EXP)	Wunsch nach neuen sinnlichen und kognitiven Erfahrungen, z.B. durch einen unkonventionellen Lebensstil
Disinhibition (DIS)	Bedürfnis nach ungehemmtem Verhalten in sozialen Situationen
Boredom Susceptibility (BS)	Aversion gegenüber jeglicher Art sich wiederholender Erfahrungen oder Eindrücke

Tridimensional Personality Questionnaire -TPQ (Cloninger)

Der TPQ enthält 100 Items. Die Items sind in Form von (Ich-) Aussagen formuliert, für die angegeben werden soll, ob die jeweilige Aussage zutrifft oder nicht. Der TPQ (Cloninger, 1987) wurde in der deutschen Übersetzung von Weyers, Krebs & Janke (Würzburg) verwendet. Auch dieser Fragebogen ist im Anhang (Seite X bis XIV) abgebildet. Die

Kodierung der Items ist kenntlich gemacht. Im TPQ sind insgesamt drei Skalen enthalten, die ihrerseits aus je vier Subskalen gebildet werden. Tabelle 16 zeigt eine Übersicht der Skalen und Subskalen des TPQ, der Anzahl der Items je Subskala sowie charakteristische Beispielitems der einzelnen Subskalen. Verwendet wurde einmal der Gesamtsummenwert und andererseits die Subskala NS2 = Impulsivität.

Tab. 16: Skalen und Subskalen des TPQ, Anzahl der jeweiligen Items sowie Beispiele charakteristischer Items.

Skala (Anzahl der Items)	Charakteristische Items
Novelty Seeking	
Exploratory excitability vs. Stoic rigidity (8 Items)	- Ich benötige gewöhnlich gute Gründe, meine Gewohnheiten zu ändern.
Impulsiveness vs. Reflection (8 Items) = NS2	- Auf Unerwartetes reagiere ich oft so stark, daß ich dann Dinge sage und tue, die ich nachher bereue
Extravagance vs. Reserve (10 Items)	- Oft gebe ich solange Geld aus, bis ich keins mehr habe oder ich mich sogar verschulde, indem ich mein Konto überziehe
Disorderliness vs. Regimentation (10 Items)	- Ich mag es, wenn man ohne strikte Regeln und Vorschriften tun kann, was man will
Harm Avoidance	
Anticipatory worry & Pessimism vs. Uninhibited Optimism (10 Items)	- Oft breche ich ab, was ich gerade tue, weil ich Bedenken kriege – auch wenn meine Freunde mir sagen, daß alles gut verlaufen wird
Fear of uncertainty (7 Items)	- Ich bleibe gewöhnlich ruhig und besonnen in Situationen, die die meisten für gesundheitsgefährdent halten.
Shyness with strangers (7 Items)	- Wenn ich mich mit einer Gruppe von Fremden treffen muß, bin ich schüchterner als die meisten anderen
Fatigability and Asthenia (10 Items)	- Ich habe weniger Energie als die meisten anderen und werde auch schneller müde
Reward Dependence	
Sentimentality (5 Items)	- Ich bin oft tief bewegt von einer guten Rede oder einem Gedicht
Persistence (9 Items)	- Ich treibe mich oft bis zur Erschöpfung oder versuche, mehr zu tun als ich tatsächlich tun kann.
Attachment (10 Items)	- Ich bespreche meine Erlebnisse und Gefühle gerne offen mit Freunden anstatt sie für mich zu behalten
Dependence (5 Items)	- Andere denken oft, ich sei zu unabhängig, weil ich nicht das tun will, was sie wollen

3.5 Abhängige Variablen

3.5.1 Cortisolreaktion auf Citalopram bzw. Mazindol

Wie schon in vorherigen Kapiteln erwähnt, lassen sich beim Menschen keine direkten Indikatoren der Neurotransmitteransprechbarkeit erfassen. Daher sind periphere Reaktionen auf eine entsprechende Stimulation des jeweiligen Neurotransmittersystems als Indikatoren erforderlich. Abhängig von der Dosis und der Empfindlichkeit des Probanden, lässt sich praktisch mit jeder Transmittersubstanz sowohl eine Cortisol-, Wachstumshormon-, als auch Prolaktinreaktion auslösen. Für Citalopram ist zweifellos das Cortisol der sensibelste und reproduzierbarste Indikator. Obwohl für das dopaminerge System eher Wachstumshormon und Prolaktin relevant sind, wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse in dieser Arbeit nur ein Indikator, nämlich Cortisol, für sowohl das dopaminerge, als auch für das serotonerge Transmittersystem gewählt.

3.5.2 Biochemische Bestimmung von Cortisol

Die Cortisolbestimmung erfolgte im Serum. Nach Entnahme der Blutproben wurden diese über 10 Minuten, bei maximaler Geschwindigkeit zentrifugiert und das anschließend abpipettierte Serum für die spätere Analyse bei -80°C tiefgefroren.

Die Analyse des Cortisolspiegels erfolgte nach Abschluß aller Versuche, komplett für alle Probanden mit Hilfe eines commercial solid phase monoclonal antibody-based enzyme-linked immunoassay test kits (ELISA: DRG Instruments GmbH, Germany) zur quantitativen Cortisolbestimmung im Serum. Sie wurde in Unkenntnis der der Probeentnahme zugrundeliegenden jeweiligen Versuchsbedingungen (Placebo oder Verum) durchgeführt.

3.6 Spezifizierung der Hypothesen

Die Fragestellung teilt sich in 3 Bereiche (A – C) ein. Die jeweiligen Hypothesen werden gleich nach den einzelnen Fragen aufgeführt: Die Legende ist auf Seite 82 dargestellt.

A) Citalopram- bzw. Mazindoleffekt auf Cortisol

- 6) Lassen sich die Substanzeffekte von Citalopram und Mazindol an der Cortisolreaktion nachweisen?

B1 / B2) Die Beziehung der Impulsivität (nach Zuckerman) zur Transmitteransprechbarkeit

B1) Impulsivitätsmaß = Disinhibition - Unterskala der Sensation Seeking Scale V

Interindividuelle Betrachtungsweise

- 7) Wie unterscheiden sich Hoch- Impulsive/ Niedrig- Impulsive hinsichtlich des Verlaufes der peripheren Cortisolantwort auf Citalopram und Placebo ?

Hypothese zu Frage 2: DIS / Imp+ / Cit \Rightarrow Cort (\uparrow)

DIS / Imp+ / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

DIS / Imp- / Cit \Rightarrow Cort \uparrow

DIS / Imp- / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

- 8) Wie unterscheiden sich Hoch- Impulsive/ Niedrig- Impulsive hinsichtlich des Verlaufes der peripheren Cortisolantwort auf Mazindol und Placebo ?

Hypothese zu Frage 3: DIS / Imp+ / Maz \Rightarrow Cort $\uparrow \uparrow$

DIS / Imp+ / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

$$\text{DIS / Imp- / Maz} \Rightarrow \text{Cort } \uparrow$$

$$\text{DIS / Imp- / Pla} \Rightarrow \text{Cort } \leftrightarrow$$

Intraindividuelle Betrachtungsweise

- 9) Existieren unterschiedliche Ausprägungen von DIS, bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Responsivitäten von Citalopram und Mazindol ?

Hypothese zu Frage 4: Die Interaktion „DIS x Cort - Maz x Cort - Cit“ ist signifikant

- 10) Existieren unterschiedliche Konstellationen der Mazindol- und Citalopramantworten bei hoch bzw. niedriger Ausprägung von DIS ?

Hypothese zu Frage 5: DIS / Imp+ \Rightarrow Cort – Maz > Cort - Cit

DIS / Imp- \Rightarrow Cort – Maz < Cort - Cit

B2) Impulsivitätsmaß = P- ImpUSS Faktor

Interindividuelle Betrachtungsweise

- 11) Wie unterscheiden sich Hoch- Impulsive/ Niedrig- Impulsive hinsichtlich des Verlaufes der peripheren Cortisolantwort auf Citalopram und Placebo ?

Hypothese zu Frage 6: P- ImpUSS / Imp+ / Cit \Rightarrow Cort (\uparrow)

P- ImpUSS / Imp+ / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

P- ImpUSS / Imp- / Cit \Rightarrow Cort \uparrow

P- ImpUSS / Imp- / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

- 12) Wie unterscheiden sich Hoch- Impulsive/ Niedrig- Impulsive hinsichtlich der peripheren Cortisolantwort (bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte) auf Mazindol und Placebo ?

Hypothese zu Frage 7: P- ImpUSS / Imp+ / Maz \Rightarrow Cort $\uparrow \uparrow$

P- ImpUSS / Imp+ / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

P- ImpUSS / Imp- / Maz \Rightarrow Cort \uparrow

P- ImpUSS / Imp- / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

Intraindividuelle Betrachtungsweise

- 13) Existieren unterschiedliche Ausprägungen von P-ImpUSS, bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Responsivitäten von Citalopram und Mazindol ?

Hypothese zu Frage 8: Die Interaktion „P-ImpUSS x Cort - Maz x Cort - Cit“ ist signifikant

- 14) Existieren unterschiedliche Konstellationen der Mazindol- und Citalopramantworten bei hoch bzw. niedriger Ausprägung von P-ImpUSS ?

Hypothese zu Frage 9: P-ImpUSS / Imp+ \Rightarrow Cort - Maz $>$ Cort - Cit

P-ImpUSS / Imp- \Rightarrow Cort - Maz $<$ Cort - Cit

C) Die Beziehung der Impulsivität (nach Cloninger) zur Transmitter- Ansprechbarkeit

Impulsivitätsmaß = NS2 Subskala des TPQ

Interindividuelle Betrachtungsweise

15) Wie unterscheiden sich Hoch- Impulsive/ Niedrig- Impulsive hinsichtlich des Verlaufes der peripheren Cortisolantwort auf Citalopram und Placebo ?

Hypothese zu Frage 10: NS2 / Imp+ / Cit \Rightarrow Cort $\uparrow\uparrow$

NS2 / Imp+ / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

NS2 / Imp- / Cit \Rightarrow Cort \uparrow

NS2 / Imp- / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

16) Wie unterscheiden sich Hoch- Impulsive/ Niedrig- Impulsive hinsichtlich des Verlaufes der peripheren Cortisolantwort auf Mazindol und Placebo ?

Hypothese zu Frage 11: NS2 / Imp+ / Maz \Rightarrow Cort $\uparrow\uparrow$

NS2 / Imp+ / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

NS2 / Imp- / Maz \Rightarrow Cort \uparrow

NS2 / Imp- / Pla \Rightarrow Cort \leftrightarrow

Intraindividuelle Betrachtungsweise

17) Existieren unterschiedliche Ausprägungen von NS2, bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Responsivitäten von Citalopram und Mazindol ?

Hypothese zu Frage 12: Der Haupteffekt „Impulsivität“ ist signifikant

18) Existieren unterschiedliche Konstellationen der Mazindol- und Citalopramantworten bei hoch bzw. niedriger Ausprägung von NS2 ?

Hypothese zu Frage 13: NS2 / Imp+ \Rightarrow Cort – Maz = Cort - Cit

NS2 / Imp- \Rightarrow Cort – Maz = Cort - Cit

Legende zu den Hypothesen:

DIS = Disinhibition-Subskala des SSS V nach Zuckerman (siehe Kap. 3.4.3)

EPQ-PI.7 = Fragebogen nach Eysenck (siehe Kap. 3.4.3)

NS2 = NS 2 Subskala des TPQ nach Cloninger (siehe Kap. 3.4.3)

Imp+ = Hochimpulsive

Imp- = Niegrigimpulsive

Cit = Citalopram (siehe Kap. 3.4.1)

Maz = Mazindol (siehe Kap. 3.4.2)

Pla = Placebo

Cort ↑↑ = vermehrte periphere Cortisolwert Erhöhung (siehe Kap. 3.5)

Cort (↑)= verminderte periphere Cortisolwert Erhöhung (siehe Kap. 3.5)

Cort ↑ = normale periphere Cortisolwert Erhöhung (siehe Kap. 3.5)

Cort ↔ = keine Veränderung des zirkadianen Cortisolabfalls (siehe Kap. 3.5)

Cort - Maz = Cortisolresponse auf Mazindol

Cort - Cit = Cortisolresponse auf Citalopram

3.7 Statistische Auswertung

3.7.1 Aufbereitung der Daten für die Bildung der Persönlichkeitsmaße

1.1 Um die drei Definitionen der Impulsivität zu gewinnen, nach denen die Personen eingeteilt werden sollten, wurde

- a) für die Subskala Disinhibition aus der Sensation- Seeking- Skala von Zuckerman eine Mediandichotomierung mit dem Median ≤ 5 ; > 6 durchgeführt.
- b) Für die Überprüfung des Konzepts P-ImpUSS nach Zuckerman wurde folgendermaßen verfahren:

Die Psychotizismusskala P aus dem EPQ-R von Eysenck (14 Items) wurde summiert und durch die Zahl der Items geteilt. Dieses Ergebnis wurde z-transformiert.

Dasselbe wurde für die Skala I 7 (18 Items) von Eysenck durchgeführt und für die Sensation- Seeking- Summenskala (40 Items) von Zuckerman. Die z- Werte wurden aufaddiert zu einem Gesamtwert der P-ImpUSS- Tendenz. Diese wurde am Median geteilt, wobei hier z- Werte < 0 und > 0 die Gruppenbildung in niedrig und hoch P-ImpUSS- Personen definierte.

- c) Für die Definition der Impulsivität nach Cloninger wurde die Subskala der Novelty- Seeking- Gesamtskala NS2 verwendet, mit der Mediandichotomierung ≤ 3 ; ≥ 4 .

1.2 Zur Gewinnung der Reaktionswerte auf die Substanzen wurde folgendermaßen verfahren:

Als Basiswert wurde der Zeitpunkt festgelegt, an dem frühestens eine Substanzreaktion zu erwarten ist, d.h. der Wert um 16.30 Uhr (70 Minuten nach Medikamentenapplikation).

Bei diesem waren, wie auch später die Ergebnisse zeigten, die Reaktionen aller Personen bei Placebo- und Medikamentengabe noch identisch. Bei den verbleibenden 5 Werten wurden die jeweils am Placebotag erzielten korrespondierenden Werte von unter Medikament erzielten Werten subtrahiert. Dies geschah für Mazindol bzw. Citalopram mit den Cortisolreaktionen. Diese so gebildeten, pro Zeitpunkt gewonnenen Differenzen gingen in die späteren Berechnungen für die Persönlichkeitseffekte ein.

1.3 Für die Bildung von Responsemaßen, die als unabhängige Variablen verwendet werden sollten, wurden die unter Punkt 1.2 beschriebenen Differenzwerte aufaddiert und durch 5 geteilt (Zeitpunkte 3 + 4 + 5 + 6 + 7). Damit war ein pauschales Reaktionsmaß sowohl für die Citalopram-, als auch für die Mazindol- Cortisolreaktion gewonnen.

1.4 Für eine weitere Analyse, in welcher intraindividuelle Differenzen zwischen der Ansprechbarkeit auf Mazindol und Citalopram verglichen werden sollten, wurde eine z-Transformation der zu jedem Zeitpunkt gebildeten Rohwertdifferenzen (Verum minus Placebo) vorgenommen, getrennt für Citalopram und Mazindol. Diese beiden Placebo-korrigierten Werte wurden pro Zeitpunkt voneinander subtrahiert. Damit war ein intraindividueller Vergleich der Ansprechbarkeit auf die beiden Substanzen gewährleistet. Die Berechnung erfolgte für die Werte 3 – 7 als $(M - P) - (C - P)$, so dass z- Werte > 0 ein Überwiegen der dopaminergen Reaktion und z- Werte < 0 ein Überwiegen der serotonergen Reaktion bedeutet.

3.7.2 *Statistische Auswertung*

2.1 Zunächst wurden Mittelwertvergleiche der Ausgangswertkorrekturen vorgenommen (Zeitpunkt 16.30 Uhr), um festzustellen, ob Ausgangswertkorrekturen für die Gruppenvergleiche erforderlich sind. Wenn keine signifikanten Ausgangswertunterschiede vorlagen, wurden einfache Varianzanalysen mit den Einflußfaktoren Citalopram gegen Placebo und Mazindol gegen Placebo von den Rohwerten durchgeführt, wobei der Zeitpunkt als Meßwiederholungsfaktor (Zeitpunkte von 16.30 – 18.30 = 70 – 190 Min. nach Medikamentengabe) in die Analyse einging. Bei unterschiedlichen Ausgangswerten war vorgesehen, eine Kovarianzanalyse unter Einbeziehung des als Baseline festgesetzten 16.30 Uhr- Wertes (= 70 Minuten nach Medikamentengabe) zu verwenden.

2.2 Eine Varianzanalyse, in welcher zusätzlich der Einfluß der Impulsivitätsmaße erfolgen sollte, wurde als zweifaktorielle Varianzanalyse vorgesehen, wobei sukzessiv als unabhängiger Faktor die Gruppendefinition nach Mediandichotomisierung der drei Skalen DIS, NS2 und P-ImpUSS einging und als erster Meßwiederholungsfaktor Verum gegen

Placebo, als zweiter Meßwiederholungsfaktor die Zeitpunkte 16.30 – 18.30
(= 70 und 190 Minuten nach Medikamentengabe).

2.3 Für die intraindividuelle Betrachtungsweise wurden die entsprechenden Reaktionswerte auf Mazindol resp. Citalopram als pauschale Responsemaße (siehe 1.3) verwendet, wobei hier eine zweifaktorielle Varianzanalyse gerechnet wurde mit den beiden unabhängigen Faktoren Responsemaß auf jede der beiden Substanzen (niedrig / hoch) und der jeweiligen Impulsivitätsausprägung (DIS, P-ImpUSS, NS2) als abhängiger Variable.

2.4 Zur Prüfung der intraindividuellen Differenzen der Reaktion auf Mazindol und Citalopram bei den verschiedenen Persönlichkeitsgruppen unter Einbeziehung der Verlaufswerte wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse gerechnet mit dem unabhängigen Faktor hohe/ niedrige Persönlichkeitsausprägung und dem Meßwiederholungsfaktor Zeitpunkt und den Mazindol- minus Citalopram- Differenzen (in Form von z- Werten) (5 Meßwiederholungen) als abhängiger Variablen. Diese Vorgehensweise (2.2 – 2.4) wurde getrennt für jede Impulsivitätsdefinition sukzessive vorgenommen, wobei jeweils zuerst die Mazindol- Ansprechbarkeit, dann die Citalopram- Ansprechbarkeit verglichen wurden und anschließend die intraindividuelle Gegenüberstellung erfolgte.

2.5 Um die intraindividuelle Konstellation der Reaktion auch noch einmal als korrelative Auswertung mit ihrer Verteilung der Fälle ansehen zu können, wurde die Frage nach der intraindividuellen Konstellation der Merkmale nicht nur durch Mittelwertsvergleich mit Hilfe der Varianzanalyse, sondern auch als Korrelationsdiagramm dargestellt, bei welchem der z- transformierte Reaktionswert auf Mazindol und der auf Citalopram als Variable einging und in den Scattergrammen die Kennzeichnung der Personen nach hoher und niedriger Persönlichkeitsausprägung erfolgte.

2.6 Um zu überprüfen, ob außer der Impulsivitätskomponente die reine Abwechslungssuche (Novelty Seeking) einen Beitrag zur Differenz der Transmitteransprechbarkeiten liefert, da diese im P-ImpUSS versteckt enthalten ist, wurde die Experience Seeking Skala von

Cloninger (NS1) in der gleichen Weise analysiert, wie zuvor die NS2 Skala.

2.7 Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0.5$ festgesetzt. Ergebnisse auf dem 10 % Niveau der Signifikanz wurden aber in den Abbildungen des Ergebnisteils trotzdem gekennzeichnet und kommentiert, da der vorgesehene Auswertungsansatz in gewissem Sinne einen explorativen Charakter hat.

4. Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Form von Graphiken, analog zu den einzelnen Fragestellungen. Die Signifikanzergebnisse erscheinen direkt unterhalb der einzelnen Darstellungen. Die Graphiken enthalten die Mittelwerte und die Standardabweichung des Mittelwerts (SEM) in Form von Fehlerbalken.

Die numerischen Werte finden sich im Anhang auf Seite XV bis XIX.

Die Signifikanztests beziehen sich auf den Vergleich der beiden Medikamentenbedingungen gegen Placebo (jeweils separate Varianzanalysen mit Meßwiederholungen; Zeit = 6 Zeitpunkte).

4.1 Der Effekt von Citalopram bzw. Mazindol auf Cortisol

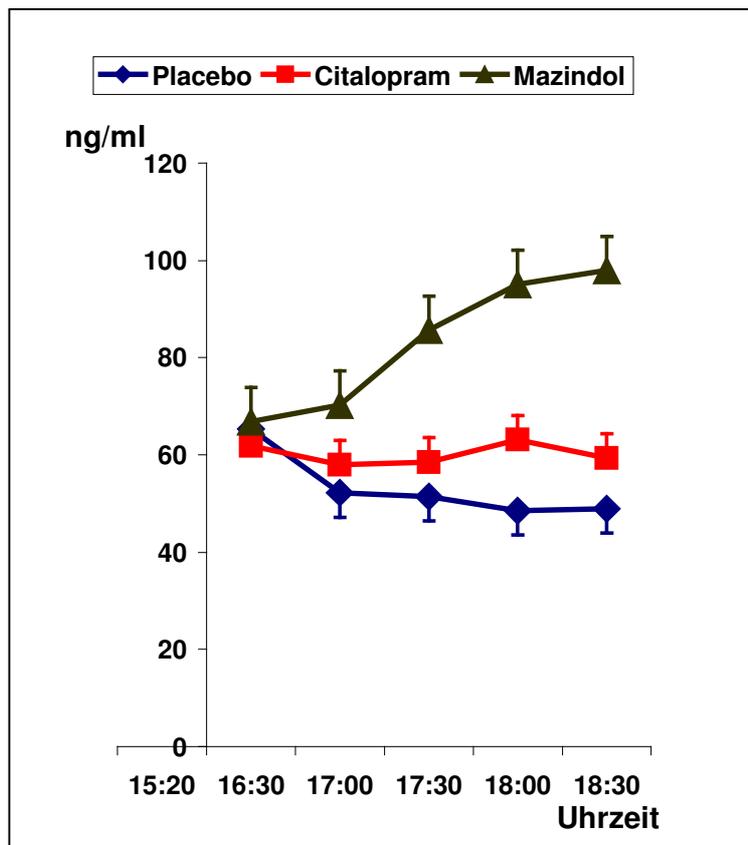


Abb. 22: Cortisolverläufe (ng/ml) unter Citalopram, Mazindol und Placebo

Ergebnisse der getrennten Varianzanalysen:

Haupteffekt Citalopram / Placebo:	$F(1; 45) = 5,49$	$p = 0,03^*$
Haupteffekt Mazindol/ Placebo:	$F(1; 44) = 84,96$	$p < 0,01^*$
Interaktion Citalopram x Zeit:	$F(4; 180) = 3,614$	$p = 0,047^*$
Interaktion Mazindol x Zeit:	$F(1; 44) = 23,411$	$p < 0,001^*$

Wie in Abb. 22 gezeigt, kommt es sowohl durch Citalopram, als auch durch Mazindol zu einem signifikanten Cortisolanstieg. Dabei ist die Medikamentenwirkung durch Mazindol (im Vergleich zu Placebo) deutlich stärker, als die durch Citalopram. Weiterhin findet sich eine signifikante Interaktion von Citalopram und Zeit, als auch von Mazindol und Zeit. Dies besagt, daß die Verläufe gegenüber Placebo Veränderungen zeigen, die bei Mazindol zu einem Cortisolanstieg 2 Stunden nach Medikamentengabe und bei Citalopram zu einem Cortisolanstieg erst 2,5 Stunden nach Medikamentengabe führten. Bei Citalopram ist der Gipfel bereits 3 Stunden nach Gabe überschritten. Bei Mazindol ist der Wirkgipfel gerade erst oder noch nicht bei Ende des Versuchs erreicht.

4.2 Impulsivitätskonzept nach Zuckerman („DIS“)**4.2.1 Interindividuelle Betrachtungsweise****a) Cortisolantwort bei Hoch-/ Niedrigimpulsiven auf Citalopram und Placebo**

Zur Prüfung des Einflusses der nach Zuckerman definierten Impulsivität wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung durchgeführt. Deren Ergebnis ist in Abbildung 23 dargestellt.

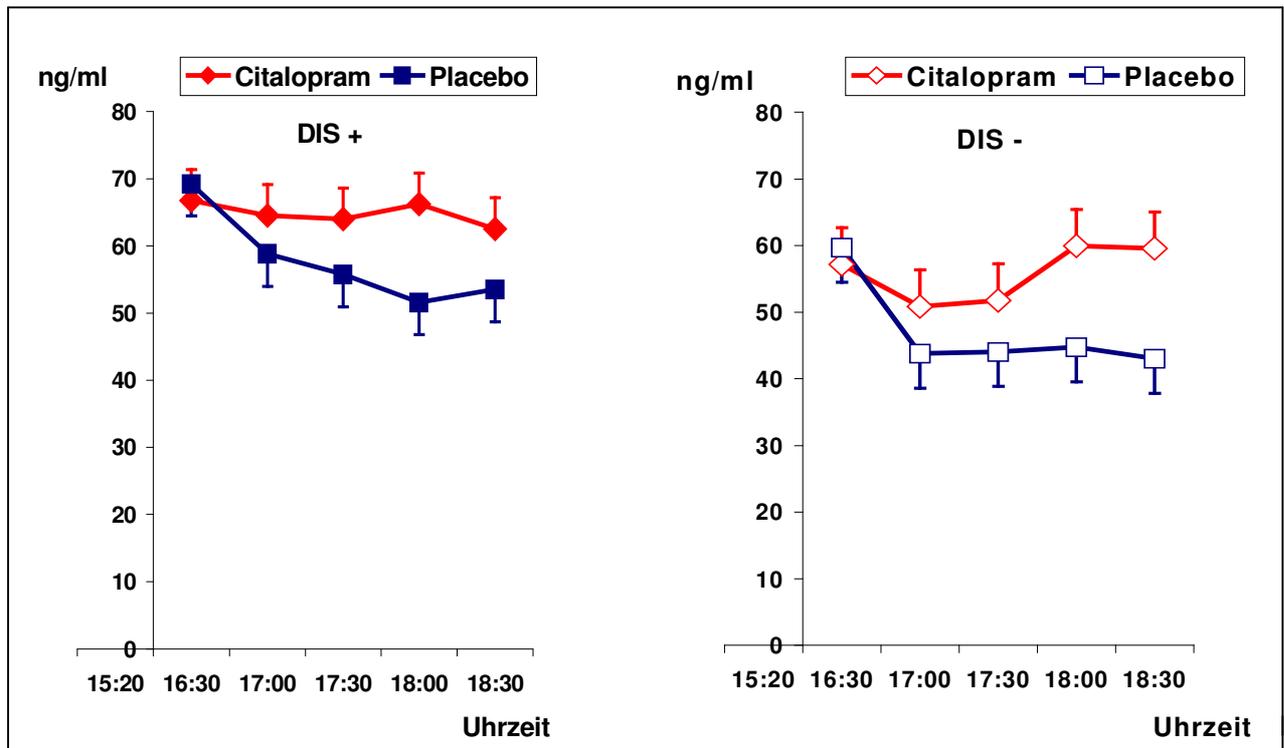


Abb. 23: Cortisolverläufe unter Citalopram versus Placebo bei hoher Enthemmtheit (DIS +) und niedriger Enthemmtheit (DIS -), bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte

<i>Haupteffekt Enthemmtheit (DIS):</i>	$F(1;45) = 3,22$	$p = 0,08^*$
<i>Interaktion DIS x Citalopram:</i>	$F(1;45) = 0,007$	$p = 0,79$
<i>Interaktion DIS x Zeit x Citalopram:</i>	$F(4;180) = 0,21$	$p = 0,93$

Personen mit der Ausprägung DIS – weisen einen durchschnittlich niedrigeren Cortisolspiegel auf, als solche mit DIS + (sowohl unter Placebo-, als auch unter Verum-Bedingung).

Signifikanter Haupteffekt für DIS = 0,08. Es ergibt sich jedoch keine signifikante Interaktion von DIS und Citalopram, sowie von DIS und Citalopram und Zeit.

Der Anstieg unter Citalopram bei DIS – scheint zwar etwas deutlicher zu sein, als unter DIS +, es ergeben sich aber keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen Impulsivität und Medikament.

b) Cortisolantwort bei Hoch-/ Niedrigimpulsiven auf Mazindol und Placebo

Die gleiche Auswertung erfolgte zur Überprüfung des Mazindoleffekts. Die Ergebnisse sind in Abbildung 24 dargestellt.

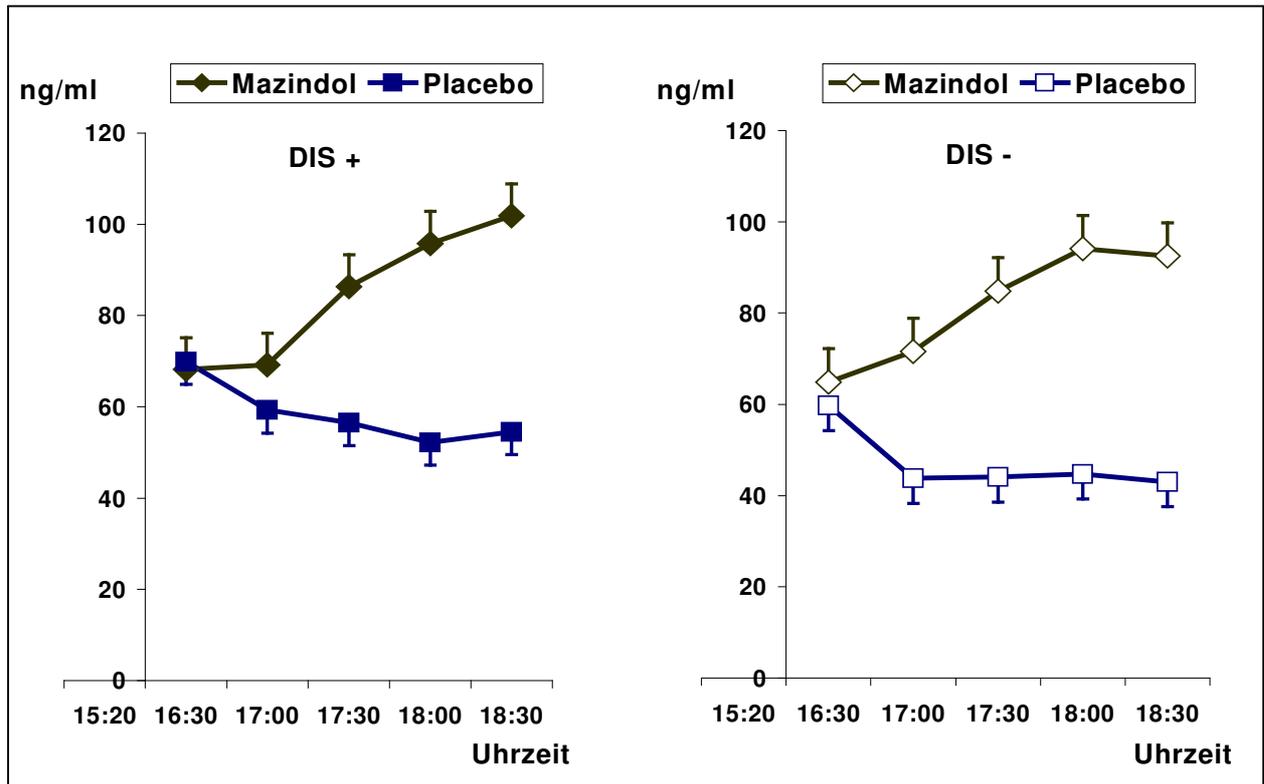


Abb. 24: Cortisolverläufe unter Mazindol versus Placebo bei hoher Enthemmtheit (DIS +) und niedriger Enthemmtheit (DIS -), bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte

<u>Haupteffekt Enthemmtheit (DIS):</u>	F (1;44) = 1,1	p = 0,3
<u>Interaktion DIS x Mazindol:</u>	F (1;44) = 1,78	p = 0,19
<u>Interaktion DIS x Zeit x Mazindol:</u>	F (1;44) = 0,19	p = 0,66

4.2.2 Intraindividuelle Betrachtungsweise

c) Unterschiedliche Ausprägung von Enthemmtheit (DIS), bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Responsivitäten von Citalopram und Mazindol

Zur Untersuchung der Wechselwirkung zwischen der dopaminergen und serotonergen Ansprechbarkeit wurden die Reaktionswerte als über die Zeitpunkte aggregiertes Maß (vergleiche Abschnitt 3.6.2.3 - Methoden) mediandichotomiert. Diese gingen als unabhängige Variablen in eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Persönlichkeitsmaßen als abhängige Variable ein. Das Ergebnis für die Enthemmtheit zeigt Abbildung 25.

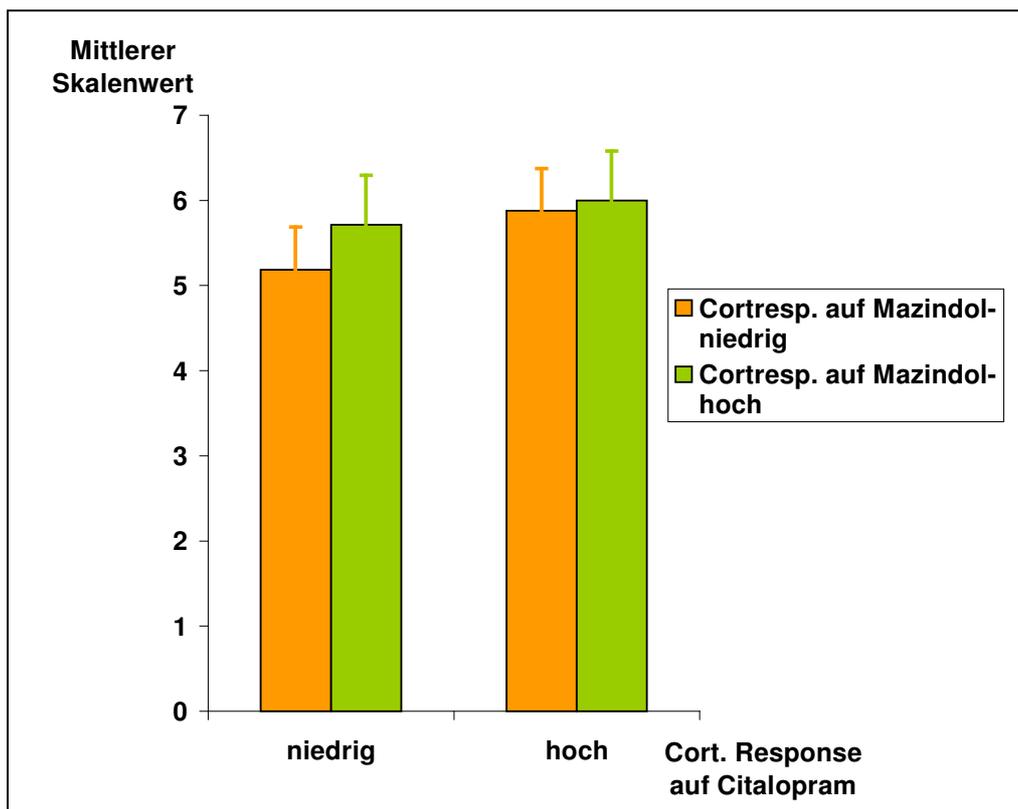


Abb. 25: Unterschiedliche Ausprägung von DIS (Skalenwert), nach der Konstellation der Cortisolresponsivitäten auf Citalopram und Mazindol

<i>Haupteffekt Citalopram Response:</i>	F (1;44) = 0,68	p = 0,41
<i>Haupteffekt Mazindol Response:</i>	F (1;44) = 0,31	p = 0,58
<i>Interaktion Citalopram Resp. x Mazindol Resp.:</i>	F (1;44) = 0,12	p = 0,74

Geht man von den mittleren Skalenwerten aus und läßt die Streuungsbreite unberücksichtigt, so könnte der Eindruck entstehen, daß Personen mit höheren Werten auch höhere Mazindol- und Citalopramresponsivitäten aufweisen und solche mit niedrigeren Skalenwerten auch niedrigere Mazindol- und Citalopramresponsivitäten. Aufgrund der großen Streuung finden sich allerdings weder für den Citalopramresponse, noch für den Mazindolresponse oder ihre Wechselwirkung signifikante Ergebnisse.

d) Konstellation der Mazindol und Citalopramantworten bei hoher (+) und niedriger (-) Ausprägung von Enthemmtheit (DIS)

Um zu analysieren, ob nicht durch den Zeitverlauf der Cortisolwert Gruppenunterschiede entstehen, die im Gesamtmaß verschleiert sind, wurden die pro Zeitpunkt z-transformierten Werte der Mazindol- und Citalopramresponse voneinander subtrahiert ($z(\text{Maz-P}) - z(\text{Cit-P})$) und diesmal wieder als abhängige Variable mit den Faktoren DIS +/- als unabhängigem und der Zeit als Meßwiederholungsfaktor einer Varianzanalyse unterzogen. Das Ergebnis zeigt Abbildung 26.

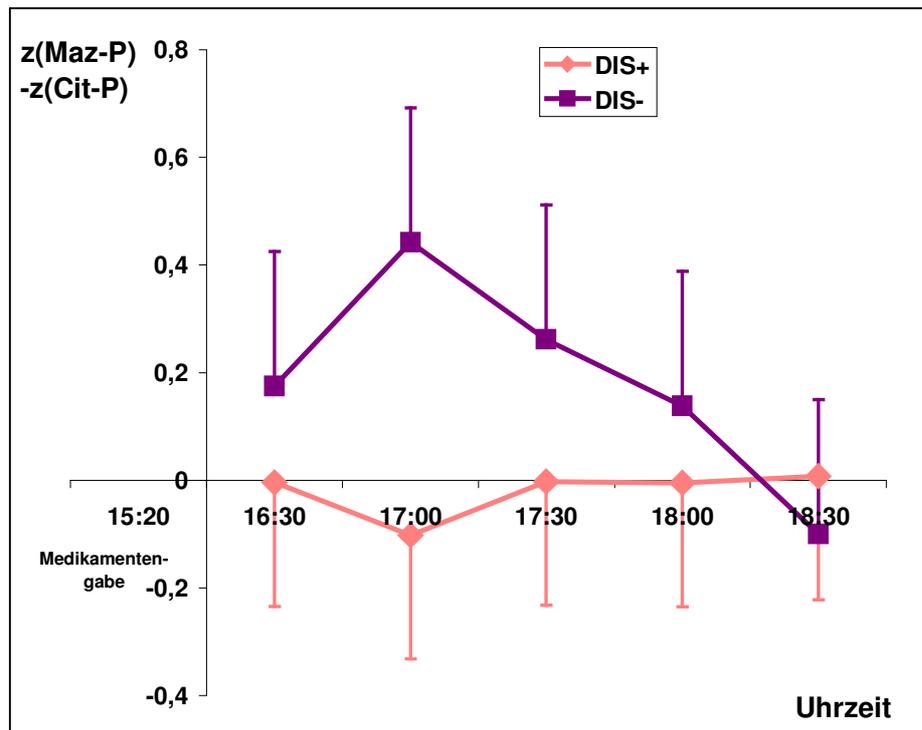


Abb. 26: Intraindividuelle Differenzen der Mazindol- und Citalopramantworten bei hoher und niedriger Ausprägung des DIS – Skalenwertes, bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte. (z- Wert > 0 = Mazindolresponse > Citalopramresponse; z-Wert < 0 = Citalopramresponse > Mazindolresponse)

Haupteffekt DIS : F (1;43) = 0,55 p = 0,46

Interaktion Zeit x DIS: F (4;172) = 1,18 p = 0,32

Ausgehend von den z-transformierten Gruppenmittelwerten der Differenzen, weisen vermindert enthemmte Personen eine höhere Mazindol- als Citalopramresponsivität auf, während die Responsivitäten für die Gruppe DIS + offenbar identisch ausgeprägt sind.

Allerdings finden sich aufgrund der breiten Streuung keine signifikanten Ergebnisse für DIS und die Interaktion DIS x Zeit.

4.3 Impulsivitätskonzept nach Zuckerman („P-ImpUSS“)

4.3.1 Interindividuelle Betrachtungsweise

a) Cortisolantwort bei Hoch-/ Niedrigimpulsiven auf Citalopram und Placebo

Für den Faktor P-ImpUSS wurde in den gleichen Schritten vorgegangen. Die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Citalopramantworten zeigt Abbildung 27.

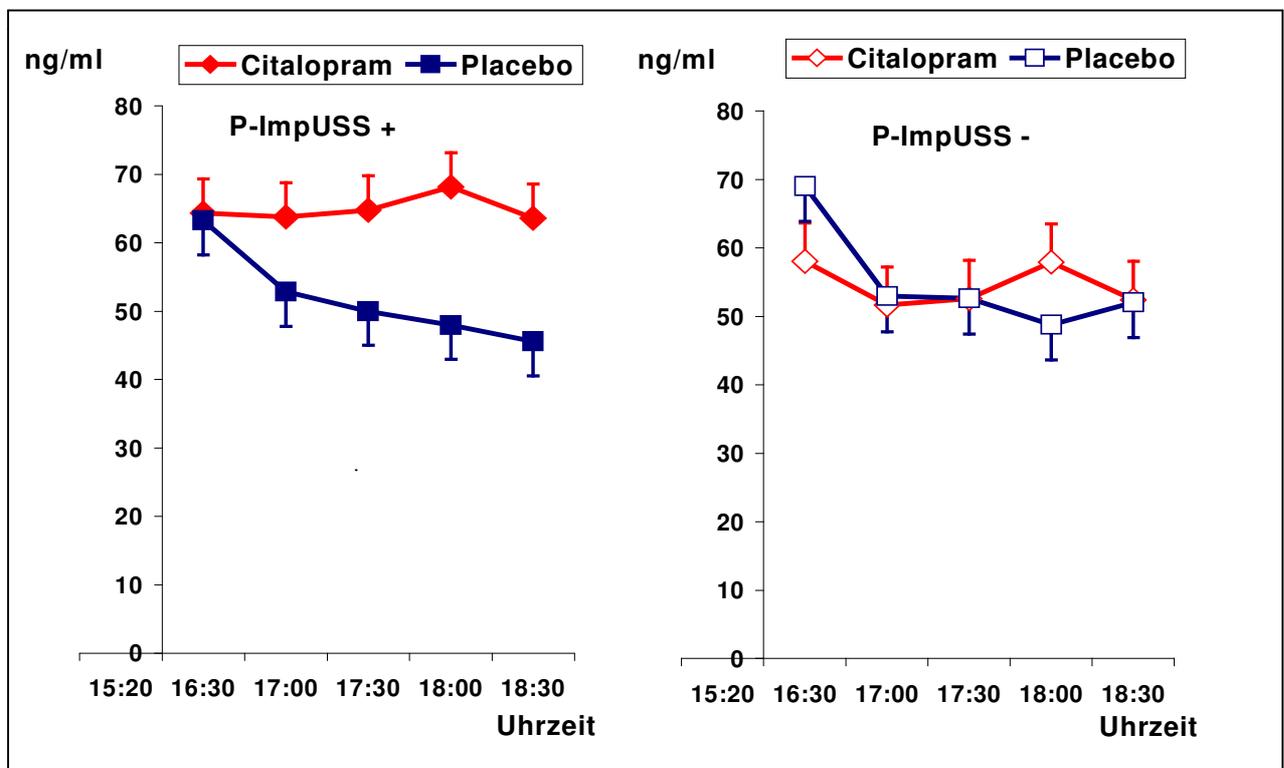


Abb. 27: Cortisolverläufe unter Citalopram versus Placebo bei hoher (P-ImpUSS +) und niedriger (P-ImpUSS -) Ausprägung im P-ImpUSS-Wert, bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte

<i>Haupteffekt P-ImpUSS:</i>	$F(1;43) = 0,37$	$p = 0,54$
<i>Interaktion P-ImpUSS x Citalopram:</i>	$F(1;43) = 4,36$	$p = 0,04^*$
<i>Interaktion P-impUSS x Zeit x Citalopram:</i>	$F(4;172) = 0,15$	$p = 0,96$

Wie in Abbildung 27 zu erkennen, ergeben sich nur für Personen mit hohen Werten auf der P-ImpUSS - Dimension erhöhte Cortisolwerte nach Citalopram Gabe. Auch der typische zirkadiane Cortisolabfall unter Placebo ist deutlich nur bei Personen mit hohen Ladungen auf der P-ImpUSS Dimension nachweisbar.

Es findet sich eine signifikante Interaktion von P-ImpUSS und Citalopram. Dies wird durch über die Zeit gemittelte Werte wie folgt belegt:

P-ImpUSS Hoch - Cortisol/Citalopram: 64,89 ng/ml versus Cortisol/Placebo: 51,9 ng/ml

P-ImpUSS Niedrig- Cortisol/Citalopram: 54,51 ng/ml versus Cortisol/Placebo: 55,09ng/ml

D.h. also, eine serotonerg induzierte Cortisolantwort scheint für die Personen mit hohen P- ImpUSS Werten sichtbar, z.T. auch aufgrund ihres klarer ausgeprägten zirkadianen Cortisolverlaufs unter Placebo.

Ein signifikantes Ergebnis für P-ImpUSS, sowie für die Interaktion von P-ImpUSS und Citalopram und Zeit läßt sich aber nicht nachweisen. Das heißt hoch Impulsive haben nicht generell höhere Cortisolwerte und auch die Verlaufsgestalt der Kurven ist nicht signifikant verschieden.

b) Cortisolantwort bei Hoch-/ Niedrigimpulsiven auf Mazindol und Placebo

Beim Vergleich der Mazindolreaktionen ergab sich folgendes Bild (siehe Abbildung 28):

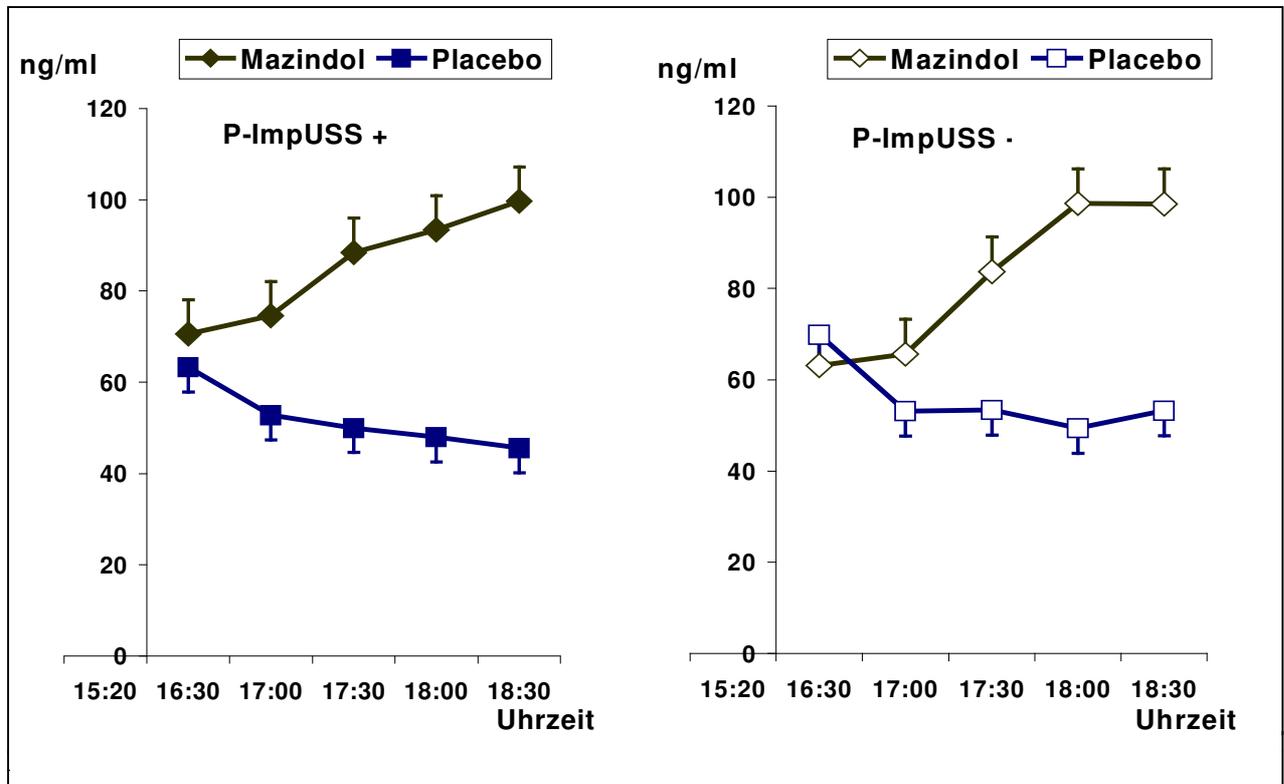


Abb. 28: Cortisolverläufe unter Mazindol versus Placebo bei hoher (P-ImpUSS +) und niedriger (P-ImpUSS -) Ausprägung im P- ImpUSS- Wert, bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte

<u>Haupteffekt P-ImpUSS:</u>	$F(1;42) = 0,001$	$p = 0,97$
<u>Interaktion P-ImpUSS x Mazindol:</u>	$F(1;42) = 1,16$	$p = 0,29$
<u>Interaktion P-impUSS x Zeit x Mazindol:</u>	$F(4;168) = 0,42$	$p = 0,79$

Nach Mazindolgabe finden sich für Personen mit hohen und solchen mit niedrigen Werten auf der P-ImpUSS Dimension gleichsinnig erhöhte Cortisolwerte. Auch die Verläufe sind gleich. Daher ergibt sich weder eine Signifikanz für den Persönlichkeitsfaktor, noch für eine Interaktion mit dem Medikament und dem Zeitfaktor.

4.3.2 Intraindividuelle Betrachtungsweise

c) Unterschiedliche Ausprägung von P-ImpUSS, bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Responsivitäten von Citalopram und Mazindol

Vergleicht man nun die intraindividuellen Konstellation der Substanzreaktionen, so ergibt sich ein ähnliches Bild wie für DIS (siehe folgende Abbildung 29):

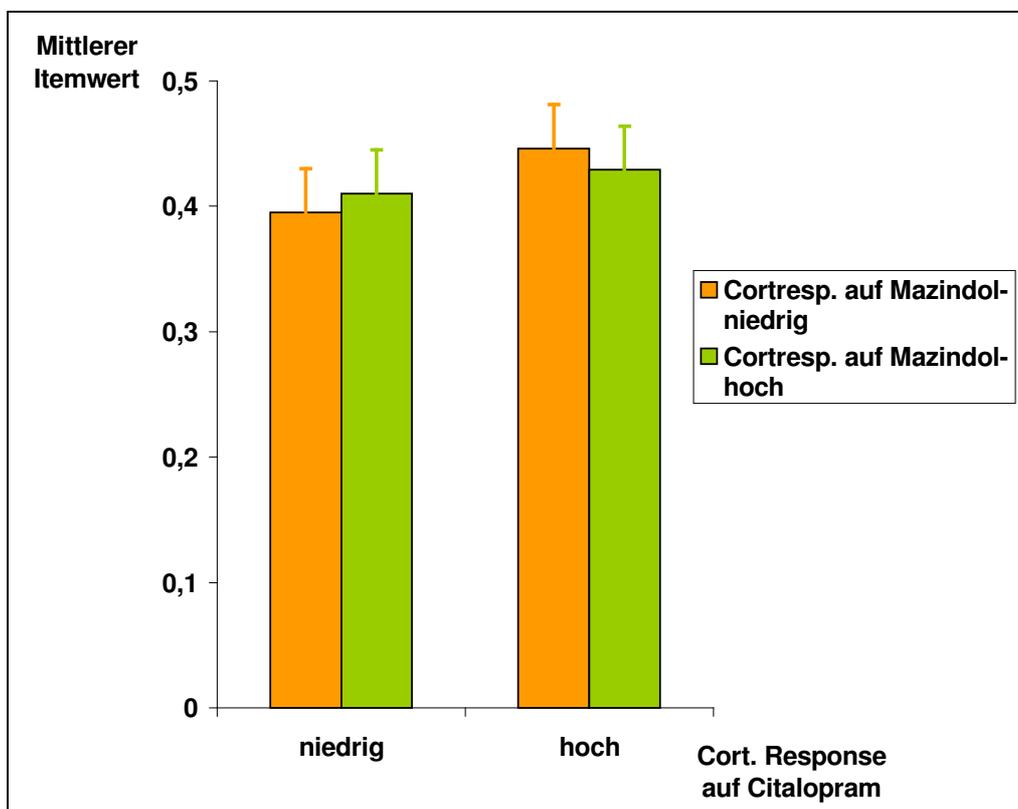


Abb. 29: Unterschiedliche Ausprägung von P-ImpUSS (Skalenwert), nach Cortisol-Responsivitäten auf Citalopram und Mazindol

Haupteffekt Citalopram Response: $F(1;42) = 0,97$ $p = 0,41$

Haupteffekt Mazindol Response: $F(1;42) < 0,01$ $p = 0,98$

Interaktion Citalopram Resp. x Mazindol Resp.: $F(1;42) = 0,2$ $p = 0,65$

Trotz insgesamt etwas höher ausfallender P-ImpUSS Werten bei hohen Citalopram-responsivitäten als bei niedrigen (rechtes Säulenpaar gegenüber dem linken), findet sich keine Signifikanz für die Reaktion auf jede Substanz oder ihre Wechselwirkung und auch der Einfluß von P-ImpUSS auf die Serotoninantwort (Abb. 27) wird nicht wieder sichtbar.

d) **Konstellation der Mazindol und Citalopramantworten bei hoher (+) und niedriger (-) Ausprägung von P-ImpUSS**

Bei Betrachtung der Dopamin- Serotonin- Reaktionsdifferenz über die Zeit, entsteht folgendes Bild (siehe Abbildung 30).

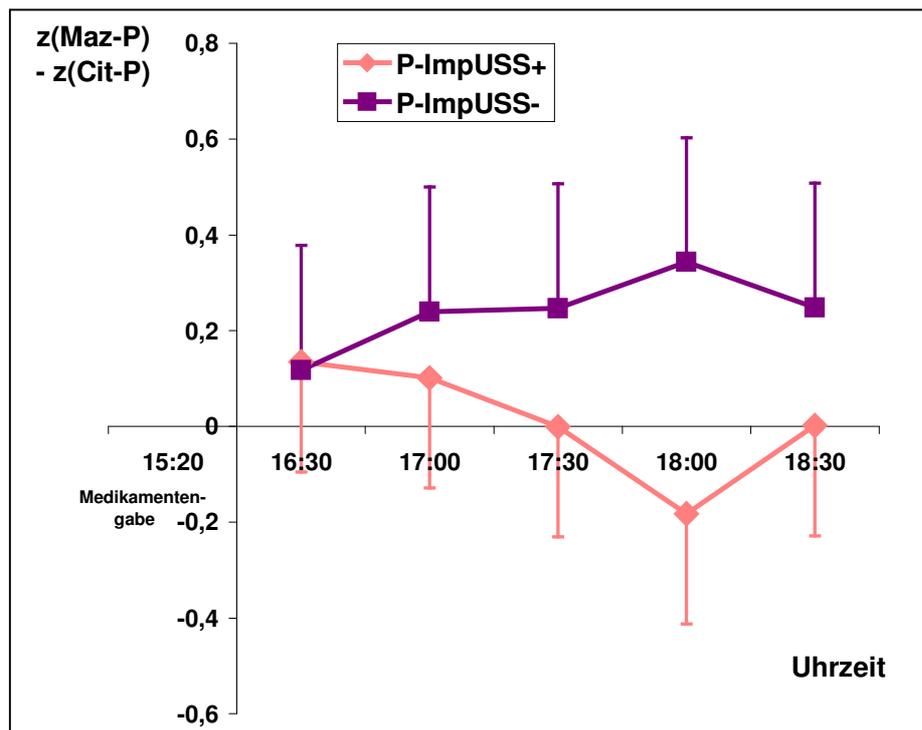


Abb. 30: Konstellation der Citalopram- und Mazindolantworten bei hoher und niedriger Ausprägung des P-ImpUSS – Skalenwertes, bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte. (z- Wert > 0 = Mazindolresponse >Citalopramresponse; z-Wert < 0 = Citalopramresponse > Mazindolresponse)

<u>Haupteffekt P-ImpUSS :</u>	F (1;41) = 0,65	p = 0,43
<u>Interaktion Zeit x P-ImpUSS:</u>	F (4;164) = 0,42	p = 0,62

Wiederum ist die Tendenz erkennbar, daß niedrig Impulsive höhere Dopamin- als Serotoninreaktionen zeigen, während hoch Impulsive eher identische Reaktionen auf beide Substanzen haben. Allerdings wird auch der Gruppenunterschied nicht signifikant.

4.4 Impulsivitätskonzept nach Cloninger („NS2“)

4.4.1 Interindividuelle Betrachtungsweise

a) Cortisolantwort bei Hoch-/ Niedrigimpulsiven auf Citalopram und Placebo

Auch für den Faktor NS 2 nach Cloninger, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Das Ergebnis für die Citalopramantwort ist in Abbildung 31 dargestellt.

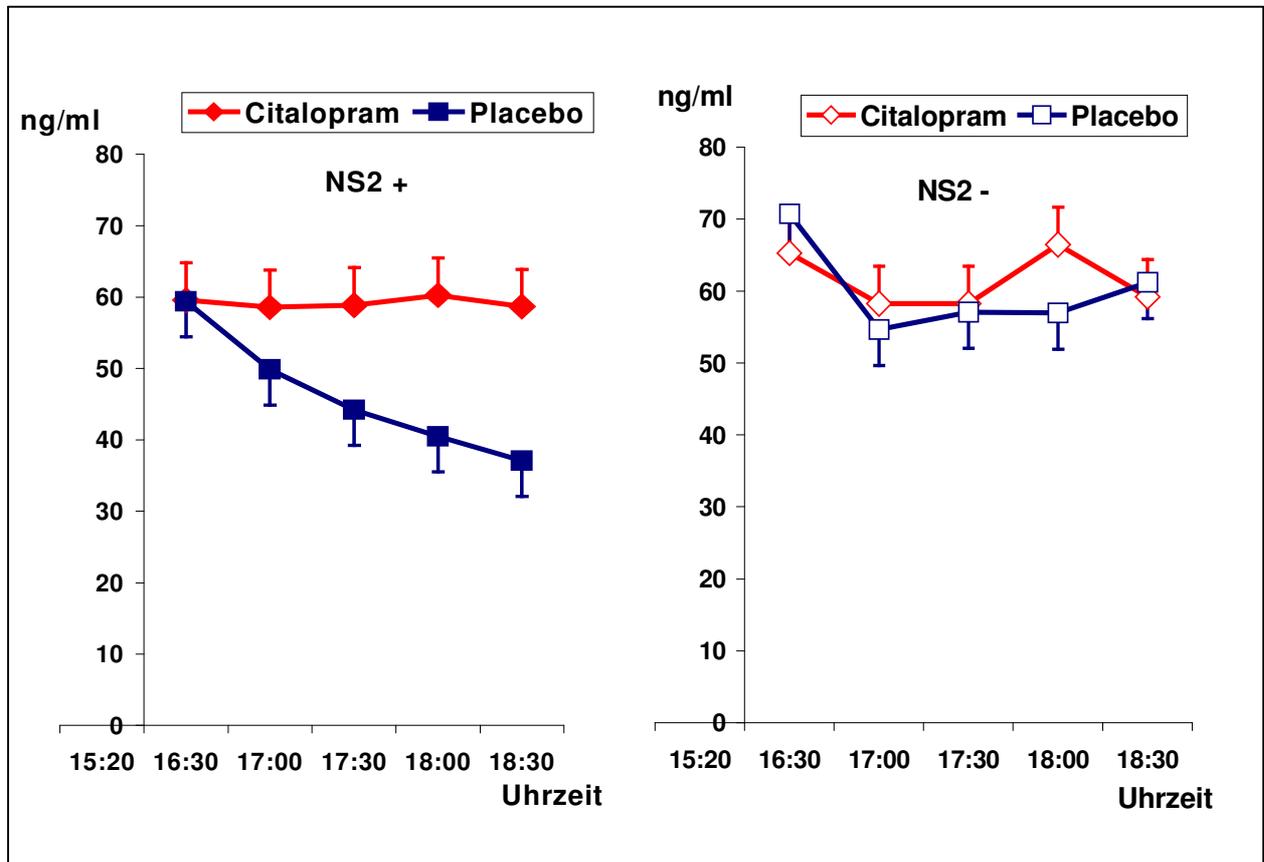


Abb. 31: Cortisolverläufe unter Citalopram versus Placebo bei hoher (NS2 +) und niedriger (NS2 -) Ausprägung im NS2- Wert, bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte

<i>Haupteffekt NS2:</i>	$F(1;44) = 2,07$	$p = 0,15$
<i>Interaktion NS2 x Citalopram:</i>	$F(1;44) = 3,19$	$p = 0,08^*$
<i>Interaktion NS2 x Zeit x Citalopram:</i>	$F(4;176) = 1,22$	$p = 0,3$

Wie in Abbildung 31 zu erkennen, ergeben sich nur für Personen mit hohen Werten auf der NS 2- Dimension erhöhte Cortisolwerte nach Citalopram Gabe. Auch der typische zirkadiane Cortisolabfall unter Placebo ist deutlich nur bei Personen mit hohen Ladungen auf der NS 2- Dimension nachweisbar.

Es findet sich eine signifikante Interaktion von NS 2 und Citalopram. Dies wird durch über die Zeit gemittelte Werte wie folgt belegt:

NS 2 Hoch - Cortisol/ Citalopram: 59,21 ng/ml versus Cortisol/ Placebo: 46,21ng/ml
 NS 2 Niedrig- Cortisol/ Citalopram: 61,48 ng/ml versus Cortisol/ Placebo: 60,12 ng/ml

c) Cortisolantwort bei Hoch- / Niedrigimpulsiven auf Mazindol und Placebo

Beim Vergleich der Mazindolreaktionen ergab sich folgendes Bild (siehe Abbildung 32):

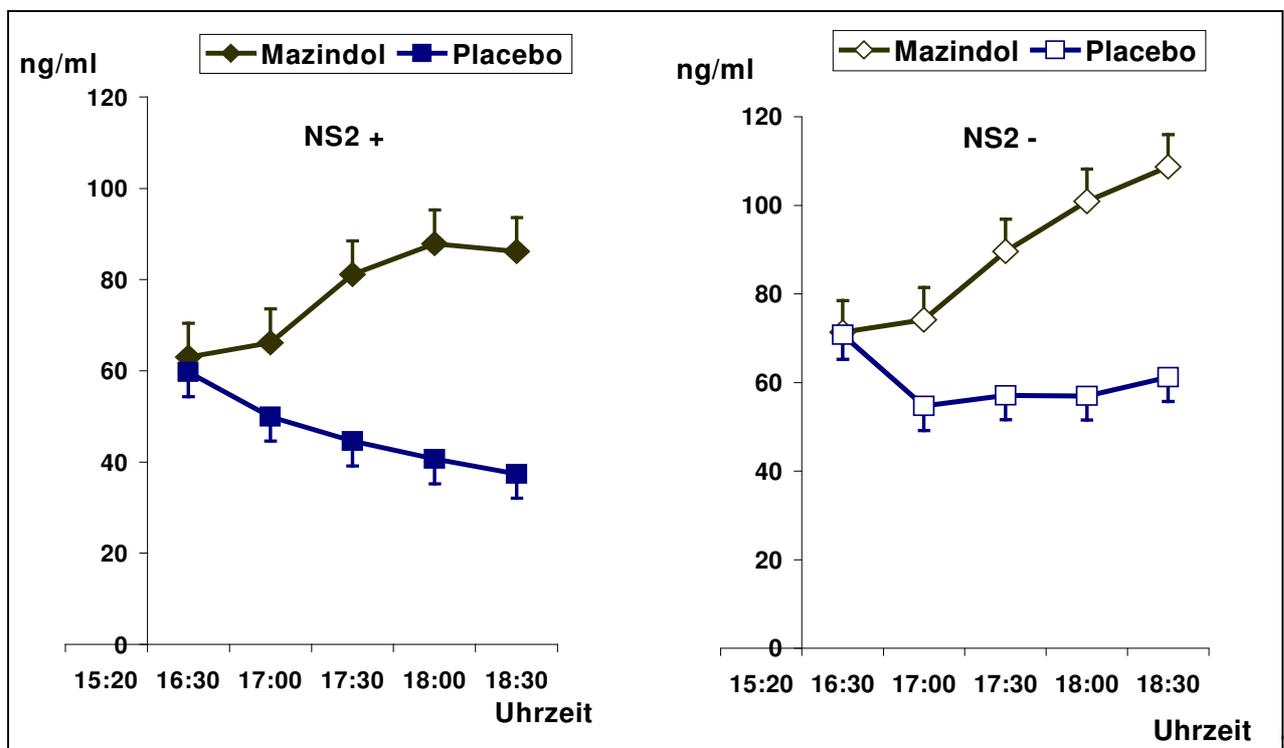


Abb. 32: Cortisolverläufe unter Mazindol versus Placebo bei hoher (NS2 +) und niedriger (NS2 -) Ausprägung im NS2- Wert, bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte

<u>Haupteffekt NS2:</u>	F (1;43) = 0,38	p = 0,06*
<u>Interaktion NS2 x Mazindol:</u>	F (1;43) = 0,05	p = 0,82
<u>Interaktion NS2 x Zeit x Mazindol:</u>	F (4;172)= 0,08	p = 0,98

Nach Mazindolgabe finden sich für Personen mit hohen und solchen mit niedrigen Werten auf der NS 2- Dimension gleichsinnig erhöhte Cortisolwerte. Auch die Verläufe sind gleich. Es findet sich ein signifikanter Haupteffekt für NS 2, was durch über die Zeit gemittelten Werte wie folgt belegt wird.

NS 2 Hoch - Cortisol/ Citalopram: 76,86 ng/ml versus Cortisol/ Placebo: 46,47 ng/ml

NS 2 Niedrig- Cortisol/ Citalopram: 88,96 ng/ml versus Cortisol/ Placebo: 60,12 ng/ml

Personen mit niedriger Ausprägung auf der NS 2- Dimension haben sowohl unter Verum-, als auch unter Placebo- Bedingungen im Durchschnitt höhere Cortisolwerte als Personen mit hoher Ausprägung auf dieser Dimension, bedingt durch den geringeren Abfall unter Placebo.

Für NS2 und Mazindol bzw. NS2 und Zeit und Mazindol (entspricht dem Anstieg insgesamt unter Mazindol) lassen sich keine signifikanten Interaktionen finden.

4.4.2 Intraindividuelle Betrachtungsweise

c) Unterschiedliche Ausprägung von NS2, bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Responsivitäten von Citalopram und Mazindol

Vergleicht man nun wieder die intraindividuellen Konstellationen der Substanzreaktionen, so ergibt sich für NS2 folgendes Bild (siehe Abbildung 33).

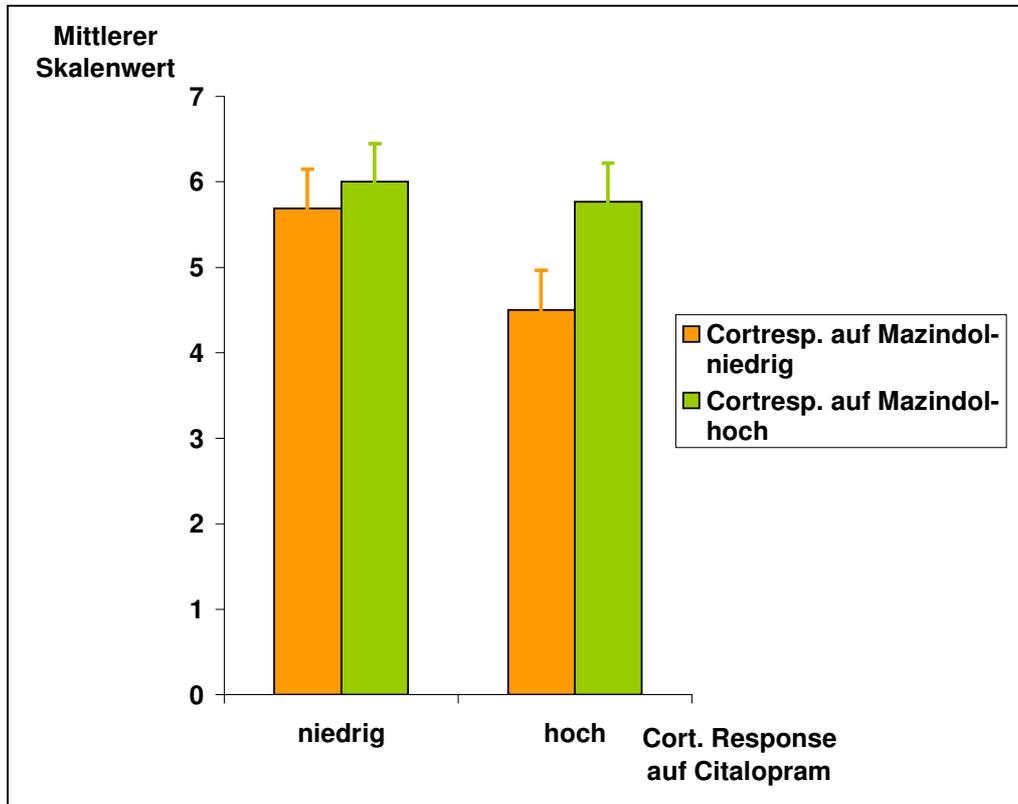


Abb. 33: Unterschiedliche Ausprägung von NS2 (Skalenwert), nach Cortisol-Responsivitäten auf Citalopram und Mazindol

<u>Haupteffekt Citalopram Response:</u>	$F(1;44) = 2,19$	$p = 0,15$
<u>Haupteffekt Mazindol Response:</u>	$F(1;44) = 2,69$	$p = 0,108^*$
<u>Interaktion Citalopram Resp. x Mazindol Resp.:</u>	$F(1;44) = 0,98$	$p = 0,327$

Rein deskriptiv weisen Personen mit hohem Mazindolresponse grundsätzlich etwas höhere Impulsivitätswerte auf, als solche mit geringerem Response ($p = 0,108$).

Dieser Unterschied wird besonders in der Gruppe mit hohem Citalopramresponse deutlich: Wer gering dopaminerg und stark serotonerg anspricht, ist am wenigsten impulsiv.

Aufgrund der großen Streuung finden sich allerdings keine signifikanten Ergebnisse für diese Wechselwirkung.

d) **Konstellation der Mazindol und Citalopramantworten bei hoher (+) und niedriger (-) Ausprägung von NS2**

Bei Betrachtung der Dopamin- Serotonin- Reaktionsdifferenz über die Zeit, entsteht folgendes Bild (siehe Abbildung 34).

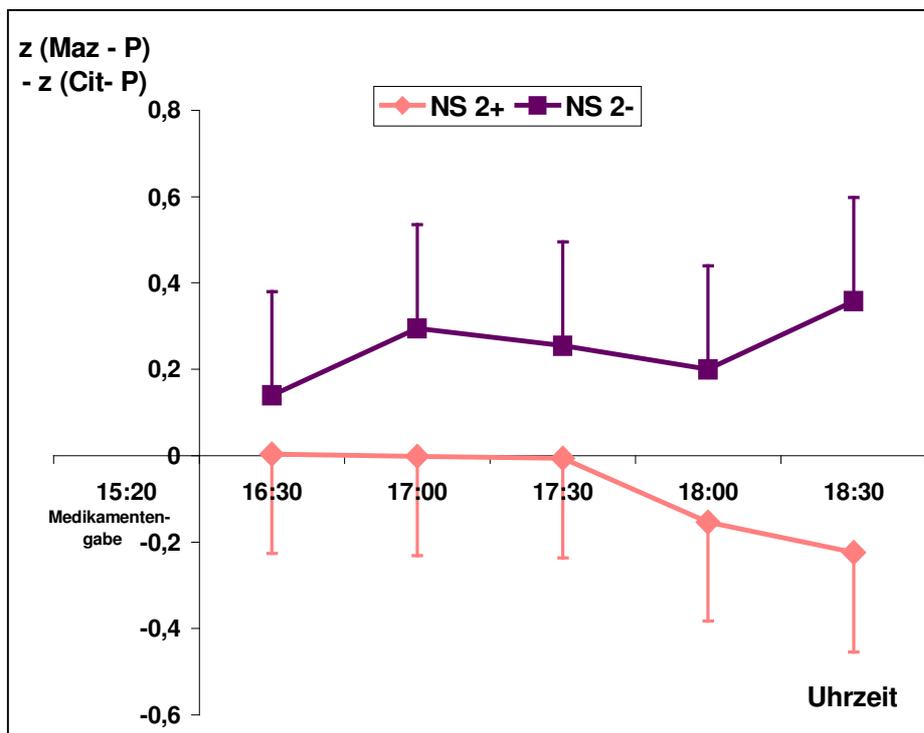


Abb. 34: Konstellation der Citalopram- und Mazindolantworten bei hoher und niedriger Ausprägung des NS2 – Skalenwertes, bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte. (z- Wert > 0 = Mazindolresponse > Citalopramresponse; z-Wert < 0 = Citalopramresponse > Mazindolresponse)

Haupteffekt NS2 : F (1;42) = 1,44 p = 0,24

Interaktion Zeit x NS2: F (4;168) = 0,53 p = 0,71

Wieder ist bei der Betrachtung der z-transformierten Gruppenmittelwerte der Differenzen die Tendenz erkennbar, daß niedrig Impulsive höhere Dopamin- als Serotonin- Reaktionen zeigen. Hoch Impulsive hingegen haben eher identische Reaktionen auf beide Substanzen. Allerdings ist auch hier der Gruppenunterschied nicht signifikant.

5. Diskussion

Nachfolgend sollen die zuvor ausführlich dargestellten Ergebnisse zusammengefaßt und zur Beantwortung der Fragestellung diskutiert werden. Dabei wird so vorgegangen, daß die beiden Impulsivitätskonzepte nach Cloninger und Zuckerman hinsichtlich Cortisolantworten auf Citalopram und Mazindol, bzw. der einzelnen Konstellationen der Citalopram- und Mazindolresponsivitäten, nebeneinander besprochen werden.

5.1 Der Effekt von Citalopram bzw. Mazindol auf Cortisol

Im Mittelpunkt des ersten Abschnittes steht die Frage, ob die medikamentöse Beeinflussung des Cortisolspiegels mit dem Dopaminwiederaufnahme-Hemmer Mazindol und dem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer Citalopram wirksam war, d.h. ob sich überhaupt entsprechende Veränderungen des Cortisolspiegels nachweisen lassen. Der periphere Cortisolspiegel diene sowohl als Repräsentation der serotonergen, als auch der dopaminergen Aktivität im ZNS.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Literatur, bezüglich der Cortisolausschüttung nach serotonerger Stimulation mit Citalopram (Seifritz et al., 1996) und dopaminerger Stimulation mit Mazindol (Sekiya et al., 1984), zeigt die Auswertung der Daten in beiden Fällen einen signifikanten Cortisolanstieg. Die Placebowerte spiegeln den physiologischen Abfall des Cortisolspiegels im Tagesverlauf wider.

Vergleicht man die Cortisolwerterhöhung auf Citalopram und Mazindol, so fällt die Cortisolwerterhöhung auf Mazindol wesentlich deutlicher aus, als die auf Citalopram. Daher werden sich durch den geringeren Cortisolanstieg durch Citalopram differentielle Effekte des serotonergen Systems unter Umständen eher nachweisen lassen.

5.2 Cortisolantwort bei Hoch- / Niedrig- Impulsiven auf Citalopram und Placebo

Eine ganze Reihe von Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen niedriger serotonerger Aktivität und impulsiv- aggressivem Verhalten. Verringerte serotonerge Aktivität wird dabei i.d.R. durch erniedrigte CSF 5-HIAA-Konzentration oder reduzierte Prolaktinantworten nach Fenfluramin- Provokation belegt (Asberg et al., 1987, Coccaro, 1989, Coccaro, 1992, Coccaro et al.).

So berichten King et al. (1990) von einer negativen Korrelation zwischen morgendlichen Plasma- Cortisolspiegeln und den Impulsivitätswerten. Zu diesen Ergebnissen passt auch die Theorie von Zuckerman:

Zuckerman geht von niedriger serotonerger Aktivität bei Personen mit hoher Ausprägung auf der P-ImpUSS- bzw. Disinhibition- Dimension aus (Zuckerman, 1993,1996). Personen mit hoher Ausprägung auf der P-ImpUSS Dimension (siehe Abb.27) zeigen nach Citalopramgabe signifikant höhere Cortisolwerte, als Personen mit niedriger Ausprägung auf dieser Dimension.

Dieses Ergebnis spricht für eine erhöhte Responsivität des serotonergen Systems bei Personen mit der Ausprägung P-ImpUSS +. Dies würde Zuckerman´s Theorie bestätigen, geht man davon aus, daß er mit niedriger serotonerger Aktivität die niedrige Grundaktivität des Systems meint. Dann würden nämlich die Rezeptoren, durch den permanenten Serotoninmangel sensibilisiert, auf eine Transmittererhöhung vermehrt reagieren.

Personen mit hoher Ausprägung in DIS (siehe Abb.23) weisen durchschnittlich signifikant höhere Cortisolwerte auf, als solche mit niedriger Ausprägung auf der Disinhibition- Dimension. Allerdings ist die Interaktion Citalopram x DIS nicht signifikant, d.h. die serotonerge Provokation führt nicht zu stärkerer Auslenkung bei dieser Gruppe. Daher ist nicht die Unterskala Disinhibition für diese signifikante Reaktion der Serotoninrezeptoren auf Citalopram bei Personen mit P-ImpUSS + Ausprägung verantwortlich. Um zu untersuchen, welche anderen Unterskalen, aus denen sich das Konstrukt P-ImpUSS zusammensetzt, (Sensation Seeking scale V, P-Skala oder I7) das signifikante Ergebnis für P-ImpUSS ausmachen, wurde die in I7 enthaltene Impulsivitätsskala untersucht. Durch die anderen Unter-Skalen des SS- Konstrukts P-ImpUSS wird nicht „reine“ Impulsivität gemessen, wie dies durch die Disinhibition- Skala der Fall ist. So mißt z.B. „TAS“, (eine Unterskala des SSS V- Thrill and adventure Seeking) die Bereitschaft, für das Erleben von

aufregenden Dingen auch die eigene Gesundheit in Gefahr zu bringen; was aber nicht notwendigerweise mit impulsivem Verhalten verbunden ist.

Ein Widerspruch zu den übereinstimmend berichteten reduzierten Cortisolantworten in serotonergen Provokationsstudien stellen die von Fishbein et al. (1989) berichteten positiven Korrelationen zwischen Cortisol- bzw. Prolaktin Konzentrationsanstieg nach Fenfluramin-Gabe und Impulsivitäts- und Aggressivitätsmaßen dar. Dies deutet Fishbein so, daß durch die verminderte Serotoninfreisetzung eine erhöhte Ansprechbarkeit auf serotonerge Stimulierung mit Fenfluramin gegeben ist, da Fenfluramin ja auch agonistische Effekte hat. Eine ähnliche Aussage findet sich in der Theorie von Cloninger:

Cloninger spricht von niedrigen Serotoningrundspiegeln und hoher Responsivität des Systems bei Personen mit hohen Werten auf der NS2- Dimension (Cloninger, 1987,1988). Diese Theorie korreliert mit den Ergebnissen von Fishbein et al. (1989).

Personen mit hoher Ausprägung auf der NS2- Dimension (siehe Abb. 31) weisen auch in unserer Studie nach Citalopramgabe einen signifikant höheren Cortisolanstieg auf, als Personen mit niedriger Ausprägung auf dieser Dimension.

Dieses Ergebnis spricht für eine erhöhte Responsivität des serotonergen Systems bei Personen mit hoher Ausprägung auf der NS2 Dimension, belegt also die Aussage von Cloninger bezüglich der erhöhten Responsivität des Systems, aufgrund geringer Grundspiegel und daher erhöhter Rezeptorsensitivität.

Nun stellt sich die Frage, ob auch die Novelty Seeking Gesamtskala, wie es Cloninger in seiner Hypothese postuliert und auch weiter Unterskalen, signifikante Ergebnisse für den Cortisolanstieg nach Citalopramgabe erbringen.

Im folgenden werden die Ergebnisse (F- und p- Werte) für die Novelty Seeking Gesamtskala und deren Unterskala NS1 dargestellt. Die NS1- Unterskala (Exploratory excitability vs. Stoic rigidity) mißt Abwechslungshunger. Die Ergebnistabellen bzgl. dieser Fragestellung sind im Anhang auf Seite XX und XXVII dargestellt:

<u>Haupteffekt NS1:</u>	$F(1; 44) = 0,542$	$p = 0,465$
<u>Interaktion NS1 x Citalopram:</u>	$F(1; 44) = 0,074$	$p = 0,787$
<u>Interaktion NS1 x Zeit x Citalopram:</u>	$F(4; 176) = 1,341$	$p = 0,257$
<u>Haupteffekt NS :</u>	$F(1;44) = 0,09$	$p = 0,76$
<u>Interaktion NS x Citalopram:</u>	$F(1;44) = 0,16$	$p = 0,68$
<u>Interaktion NS x Zeit x Citalopram:</u>	$F(1;44) = 1,15$	$p = 0,28$

Weder für NS1 noch für die Gesamtskala Novelty Seeking ergeben sich signifikante Ergebnisse. Die NS1- Skala ist somit das falsche Maß für die Serotoninresponsivität. Die Novelty Seeking Gesamtskala erbringt auch kein signifikantes Ergebnis für die Interaktion mit Citalopram. Zwar geht die signifikante Interaktion von Citalopram mit der NS2- Skala in dieses NSgesamt- Ergebnis ein. Es ist allerdings möglich, daß die beiden anderen Unterskalen NS3 und 4 ebenfalls keinerlei signifikanten Ergebnisse erbringen und so in der Summe auch für die Gesamtskala NS kein Zusammenhang mit der Serotoninresponsivität ergibt.

Jedenfalls kann Cloningers Aussage nur soweit bestätigt werden, daß Personen mit hoher Ausprägung auf der NS2- Skala eine erhöhte Responsivität des serotonergen Systems besitzen, was zeigt, dass es in erster Linie die Impulsivität und nicht generell die Abwechslungssuche ist, die zum Serotoninsystem in Beziehung steht.

5.3 Cortisolantwort bei Hoch- / Niedrig- Impulsiven auf Mazindol und Placebo

Ein zweites System, das impulsives Verhalten beeinflusst, ist das Dopaminsystem. Ein neuropharmakologisches Modell von King (1986) legt nahe, daß das mesolimbische Dopaminsystem die Reaktionsschwelle herabsetzt. Die genetisch bedingte unterschiedliche Zellzahl beeinflusst die Dopaminfreisetzung in das limbische System. King postuliert, daß diese Unterschiede als zugrundeliegende Basis der Persönlichkeitsdimension Impulsivität versus Hemmung anzusehen ist.

An dieser Stelle sind auch Annahmen und Ergebnisse von Depue (1995) einzuordnen. Er sieht die Dimension affektive und kognitive Kontrolle versus Impulsivität als Kernkonstrukt der übergeordneten Persönlichkeitsdimension Selbstkontrolle (Tellegen und Waller, 1992), die auch als Gegenpol zu Eysenck`s „Psychotizismus“ anzusehen ist (Eysenck, 1981; Zuckerman et al., 1991; alle zit. nach Depue, 1995).

Das serotonerge System übt einen tonisch inhibitorischen Einfluß auf über das dopaminerge System vermittelte Verhalten aus, wie lokomotorische Aktivität, Explorationsverhalten bei Neuheit, Ansprechbarkeit auf Belohnung, Aggression und generelle emotionale Aktivität (Coccaro und Siever, 1991; Depue und Spont, 1986; Spont, 1992; alle zit. nach Depue, 1995).

Unter Betrachtung der Korrelation der Prolaktinantworten auf dopaminerge Stimulation (Depue nutzte den Dopaminagonisten Bromocriptin) mit verschiedenen Maßen der Impulsivität bei gesunden Probanden, schließt Depue, daß Impulsivität als heterogenes Konstrukt verschiedene Verhaltensformen vereinigt.

Die folgende Tabelle 17 zeigt die Korrelation der dopaminerg induzierten Prolaktinantworten mit Impulsivitäts- und Sensation- Seeking- Skalen auf:

Tab.17: Korrelation der dopaminerg induzierten Prolaktinantworten mit Impulsivitäts- Sensation - Seeking Skalen (zit. nach Depue, 1995, p.427)

Sensation Seeking Scales							
	MPQ control	EPQ P	Social Dis-inhibition	Boredom	Barrat Imp.-Skalen	Venture-someness	Risk taking
DA- Prl	- .13	-.39	-.12	-.06	-.27	.40	.33

Hiernach sind also weder die impulsivitätsrelevanten Kontrollmechanismen, noch die Impulsivität selbst, sondern nur der Abwechslungsaspekt und das Risikoverhalten dopaminerg assoziiert.

Zuckerman geht davon aus, daß hohe dopaminerege Aktivität bei Personen mit hoher Ausprägung auf der P-ImpUSS- bzw. Disinhibition- Dimension zu finden ist (Zuckerman, 1993, 1996).

Jedoch zeigen die Ergebnisse weder für P-ImpUSS insgesamt (siehe Abbildung 28), noch für DIS (siehe Abbildung 24) signifikante Werte.

Es existieren verschiedene mögliche Ursachen, für die fehlende Übereinstimmung mit Zuckerman's Impulsivitätskonzept:

Zuckerman selbst führte gar keine Challenge- Tests zur Verifizierung seiner Theorie durch. Er geht vielmehr davon aus, daß P-impUSS mit niedrigen Werten der MAO- und DBH- Aktivität assoziiert ist (Zuckerman,1993). Daher ist der Einwand berechtigt, daß man mit einer anderen Methode (Challenge Test) und anderen peripheren Markern (Cortisol), nicht zu der Aussage einer generellen Dopamin- Aktivität bei P-Impuss gelangt.

Da er sich aber nicht festlegt, ob es sich bei Highscorern um erhöhte Grundaktivität oder um erhöhte Responsivität des dopaminergen Systems handelt, ist eine fehlende Übereinstimmung auch wieder nicht verwunderlich.

Zudem ist es möglich, daß Cortisol das falsche Hormon ist, um die Dopaminresponsivitäten in diesem Zusammenhang zu bestimmen. Daher wurden zusätzlich die Ergebnis-Daten über den Einfluß von Mazindol auf Wachstumshormon ausgewertet (siehe folgenden Abschnitt 5.4). Festzuhalten bleibt, daß es nicht möglich ist, auf diese Weise Zuckerman's Konzept bezüglich der hohen dopaminergen Aktivität bei Personen mit P-ImpUSS + und DIS + Ausprägung, zu bestätigen; zumal nicht klar ist, ob er in seiner Theorie von einer veränderten Produktion oder Reaktivität der Transmittersysteme ausgeht.

Cloninger spricht von niedrigen Dopamingrundspiegeln und hoher Responsivität des Systems bei Personen mit hohen Werten auf der NS2- Dimension (Cloninger, 1987, 1988). Personen mit hoher Ausprägung in NS2 (siehe Abb.32) weisen durchschnittlich signifikant niedrigere Cortisol-Werte auf, als solche mit niedriger Ausprägung der Impulsivität.

Zahlreiche Ergebnisse von Studien über das Aufmerksamkeitsdefizit- Syndrom bestätigen, dass bei diesen Patienten ein Defizit im dopaminergen System eine wesentliche Rolle bei der Ausprägung von Impulsivität spielt (Wender et al., 2001) und auch Cloninger geht in seiner Theorie davon aus, daß Hoch- Impulsive eine geringere Dopamin- Produktion haben. Dies ließ sich also mit unseren Untersuchungen bestätigen.

Allerdings ist die Interaktion Mazindol x NS2 nicht signifikant, d.h. die Dopaminresponsivität unterscheidet sich nicht. Daher kann an dieser Stelle eine erhöhte Responsivität des dopaminergen Systems bei impulsiven Personen nach Cloninger nicht bestätigt werden.

Unsere Ergebnisse zeigen vielmehr, daß die Rezeptoren von Hochimpulsiven an diesen relativen Dopamin- Mangel gewöhnt sind, da sie keine erhöhte Reaktivität aufweisen.

Der Aspekt des Novelty Seeking, der nach Depue`s Tabelle am engsten mit Dopamin Responsivität einhergeht, gab Anlaß zur Auswertung der Cortisol- Mazindoleffekte für NS1 und NS-gesamt nach Cloninger.

Weder für die zusätzlich untersuchte Unterskala NS1 noch für die Novelty Seeking Gesamtskala finden sich positive Ergebnisse, wie die folgenden Ergebnisse beweisen (die zugehörigen Ergebnistabellen sind im Anhang, Seite XX und XXVIII dargestellt).

<u>Haupteffekt NS :</u>	$F(1;43) = 0,06$	$p = 0,8$
<u>Interaktion NS x Mazindol:</u>	$F(1;43) = 0,05$	$p = 0,82$
<u>Interaktion NS x Zeit x Mazindol:</u>	$F(4;172) = 0,33$	$p = 0,86$
<u>Haupteffekt NS1:</u>	$F(1; 43) = 0,034$	$p = 0,854$
<u>Interaktion NS1 x Mazindol:</u>	$F(1; 43) = 1,084$	$p = 0,304$
<u>Interaktion NS1 x Zeit x Mazindol:</u>	$F(4; 172) = 0,224$	$p = 0,925$

So kann Cloningers Hypothese bezüglich der Verbindung verringerter dopaminerner Aktivität bei erhöhten Werten von Novelty Seeking nicht bestätigt werden.

Aber auch für Cloninger gelten die gleichen Einwände wie zuvor bei Zuckerman beschrieben. Auch Cloninger führte selbst keine Challenge- Tests durch, und auch für ihn könnte gelten, daß Cortisol das falsche Hormon ist, um die Dopaminresponsivitäten zu bestimmen. (siehe Abschnitt 5.4, bzgl. des Einflusses von Mazindol auf Wachstumshormon und dem Impulsivitätskonzept nach Cloninger).

5.4 Wachstumshormonantwort auf Mazindol und Placebo im Kontext mit Impulsivität und Novelty Seeking

Vor dem Hintergrund, daß Mazindol mit dem peripheren Markerhormon Cortisol weder für Zuckerman noch für Cloninger die zu erwartenden Ergebnisse erbrachte, wurde nach einem weiteren Hormon gesucht, das durch Mazindol beeinflußt wird.

Der Dopamin- challenge- Test ist verschiedentlich im psychiatrischen Kontext angewendet worden. Eine gute Übersicht liefern Insel et al. (1981). Damals schon wurden hauptsächlich Prolaktin und Wachstumshormon als periphere Hormonmarker für das dopaminerge System genutzt. Auch in späteren Studien erwiesen sich wieder Prolaktin und Wachstumshormonresponsivitäten im Rahmen von Challenge- Tests als gutes Maß für das Dopamin- System (Depue, 1995; Pitchot et al., 1990; Wiesbeck et al., 1996).

Der Prolaktinresponse auf Mazindol wird allerdings in der Literatur kontrovers diskutiert. Sekiya et al., (1984) verneinen einen Prolaktinabfall nach Mazindolgabe, wohingegen Heikkila et al. (1981) eine verminderte Prolaktinsekretion auf Mazindol beschreiben. Daher wurde das Wachstumshormon (GH) ausgewählt, um eventuelle unterschiedliche periphere Hormonreaktionen auf Mazindol bei hoch- / niedrig- Impulsiven, mit Hilfe einer dreifaktoriellen Varianzanalyse (Pers.Faktor -Medikament (Mazindol bzw. Placebo) - Zeitpunkt), doch noch nachweisen zu können.

Die Ergebnistabellen für P-ImpUSS und DIS nach Zuckerman und die NS- Gesamtskala, mit den Subskalen NS1 und NS2 nach Cloninger sind im Anhang dargestellt. Dabei war NS1 (Experience Seeking) miteinbezogen worden, um zu prüfen, ob nicht der eher auf Neuigkeit und Abwechslungshunger gerichtete Anteil der Impulsivität mit der Transmitteraktivität assoziiert ist. Ein signifikantes Ergebnis findet sich nur für die Novelty- Seeking- Gesamtskala, wie die folgende Darstellung der Ergebnisse belegt. Das signifikante Ergebnis von NS- gesamt wird zum besseren Verständnis zusätzlich als Graphik (siehe Abbildung 35) dargestellt.

Die Ergebnisse zu den Zuckerman- Skalen und zu NS1 und NS2 stellen sich wie folgt dar:

Impulsivitätskonzept nach Zuckerman:

Haupteffekt P-ImpUSS: $F(1; 44) = 0,02$ $p = 0,87$

Interaktion P-ImpUSS x Mazindol: $F(1; 44) = 0,1$ $p = 0,75$

Interaktion P-ImpuSS x Zeit x Mazindol: $F(4; 176) = 0,27$ $p = 0,89$

Haupteffekt DIS: $F(1; 46) < 0,001$ $p = 0,99$

Interaktion DIS x Mazindol: $F(1; 46) = 0,002$ $p = 0,96$

Interaktion DIS x Zeit x Mazindol: $F(4; 184) = 1,05$ $p = 0,38$

Impulsivitätskonzept nach Cloninger:

Haupteffekt NS2: $F(1; 45) = 2,51$ $p = 0,12$

Interaktion NS2 x Mazindol: $F(1; 45) = 0,56$ $p = 0,45$

Interaktion NS2 x Zeit x Mazindol: $F(4; 180) = 3,21$ $p = 0,79$

Haupteffekt NS1: $F(1; 46) = 0,087$ $p = 0,769$

Interaktion NS1 x Mazindol: $F(1; 46) = 0,004$ $p = 0,95$

Interaktion NS1 x Zeit x Mazindol: $F(4; 184) = 0,315$ $p = 0,868$

Das signifikante Ergebnis zur NS- Gesamtskala ist in Abb. 35 dargestellt.

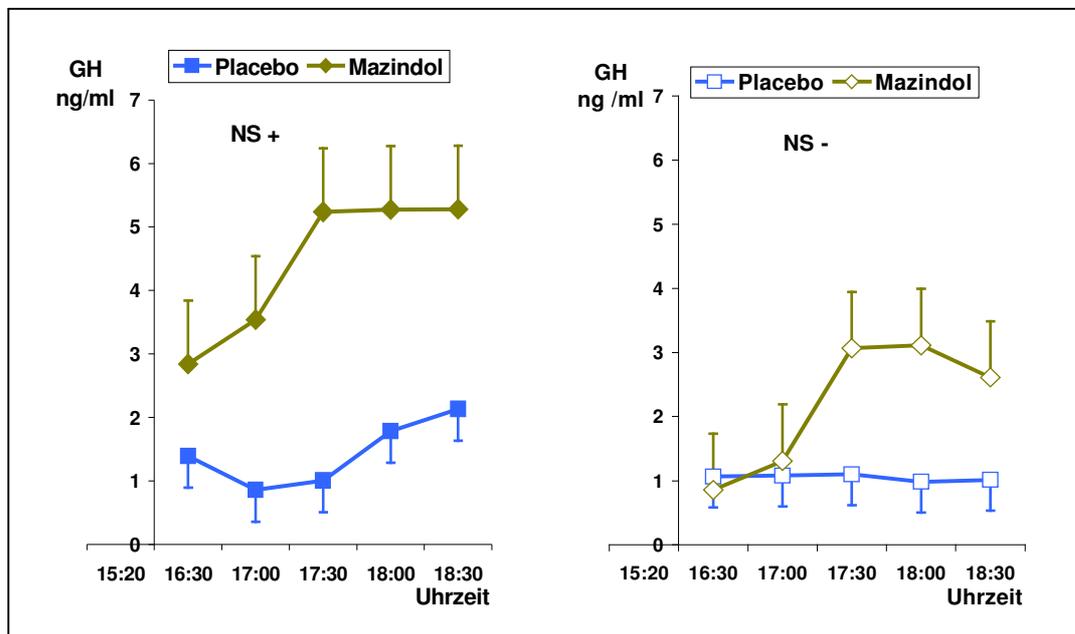


Abb. 35: Wachstumshormonverläufe unter Mazindol versus Placebo bei hoher (NS +) und niedriger (NS -) Ausprägung im NS-Wert, bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte

<u>Haupteffekt NS:</u>	$F(1; 45) = 3,86$	$p = 0,05^*$
<u>Interaktion NS x Mazindol:</u>	$F(1; 45) = 4,17$	$p = 0,04^*$
<u>Interaktion NS x Zeit x Mazindol:</u>	$F(4; 180) = 0,17$	$p = 0,95$

Wie in Abbildung 35 zu erkennen, hat Mazindol in der Tat einen klaren GH- Anstieg zur Folge. Personen mit der Ausprägung NS + haben aber grundsätzlich höhere GH- Werte jedoch keinen stärkeren GH- Anstieg nach Mazindolgabe als solche mit niedrigen Werten auf der Novelty- Seeking Gesamtskala. Ebenso ergibt sich keine signifikante Interaktion von NS x Zeit x Mazindol, d.h. die Verläufe sind im wesentlichen gleich.

Die signifikante Interaktion von NS und Mazindol wird durch über die Zeit gemittelte Werte wie folgt belegt:

NS Hoch - GH / Mazindol: 4,44 ng/ml versus GH / Placebo: 1,44 ng/ml
NS Niedrig- GH / Mazindol: 2,19 ng/ml versus GH / Placebo: 1,05 ng/ml

Wobei aber die unterschiedlichen Ausgangswerte für die Medikamentendifferenzen bedeutender sind, als die Reaktionswerte.

Dieses Ergebnis bestätigt **Cloningers** Aussage bezüglich der erhöhten Responsivität des dopaminergen Systems, bei Personen mit hoher Ausprägung auf der Novelty- Seeking Gesamtskala.

Dem Verdacht, dass bei NS+ unter Mazindolgabe bereits nach 1 Stunde ein Response erfolgt sein könnte, kann widersprochen werden, da auch bereits die Basalwerte bei Medikamentengabe bei NS+ signifikant höher lagen als unter Placebo.

Da sich dieses Ergebnis jedoch nicht bei Personen mit hohen Werten auf der NS1- Unterskala ergibt, die spezifisch den Neuigkeitshunger repräsentiert, und auch nicht für NS2, ist es offenbar das Zusammenwirken der 4 Facetten des Novelty Seeking Konstrukts, das sich auswirkt. Es findet sich also eine erhöhte Responsivität nicht bei Hoch- Impulsiven im speziellen, sondern nur bei Novelty- Sensation- Seekern im allgemeinen bestätigt.

Für die Theorie **Zuckerman`s** gilt, daß sich weder mit der Cortisolreaktion, noch mit der Wachstumshormonreaktion auf Mazindol ein positiver Zusammenhang zwischen hohen Werten auf der P-ImpUSS- bzw. DIS- Skala und dopaminergem Aktivität nachweisen läßt. Eventuell ist Mazindol die falsche Challenge Substanz, um Zuckerman`s Konzept zu belegen. Festzuhalten bleibt, daß Zuckerman`s Konzept bezüglich der erhöhten Aktivität des dopaminergen Systems bei Personen mit hohen Ausprägungen in der P-ImpUSS Dimension (wie auch auf der Disinhibition- Unterskala) auf diese Weise nicht zu bestätigen ist. (Dies war auch schon in der Arbeit von Netter et al. von 1996 schwierig.)

5.5 Intraindividuelle Transmitterkonstellationen

1.) Zur Untersuchung der Wechselwirkung zwischen der dopaminergen und serotonergen Ansprechbarkeit wurden die Reaktionswerte als über die Zeitpunkte aggregiertes Maß (vergleiche Abschnitt 3.6.2.3 - Methoden) mediandichotomiert. Diese gingen als

unabhängige Variablen in eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Persönlichkeitsmaßen als abhängiger Variablen ein.

2.) Zusätzlich, um zu analysieren, ob nicht durch den Zeitverlauf der Cortisolwerte Gruppenunterschiede entstehen, die im Gesamtmaß verschleiert sind, wurden die pro Zeitpunkt z-transformierten Werte der Mazindol- und Citalopramresponse voneinander subtrahiert ($z(\text{Maz-P}) - z(\text{Cit-P})$) und wieder als abhängige Variable mit dem jeweiligen Faktor DIS +/-, P-ImpUSS +/- bzw. NS 2 +/- als unabhängige Variable und der Zeit als Meßwiederholungsfaktor einer Varianzanalyse unterzogen.

Es ergaben sich keinerlei signifikante Ergebnisse bei beiden intraindividuellen Betrachtungsweisen. Weder für die Theorie nach Zuckerman, noch für Cloninger's NS 2-Subskala.

Daraufhin stellte sich die Frage, ob eventuell die NS- Gesamt Skala, ähnlich wie für die Analyse des dopaminergen Systems unter Mazindol (vergleiche 5.4), unter intraindividuellen Gesichtspunkten ein signifikantes Ergebnis erbringen würde. (Die Ergebnistabellen sind im Anhang auf Seite XXI dargestellt.)

Im folgenden sind die Signifikanzen für die Ergebnisse aufgelistet:

1) Ausprägung von NS, nach Cortisolresponsivitäten auf Citalopram und Mazindol:

<u>Haupteffekt Citalopram Response:</u>	$F(1; 43) = 0,01$	$p = 0,9$
<u>Haupteffekt Mazindol Response:</u>	$F(1; 43) = 0,61$	$p = 0,44$
<u>Interaktion Citalopram Resp. x Mazindol Resp.:</u>	$F(1; 43) = 2,37$	$p = 0,13$

Ein signifikanter Einfluß von NS-gesamt auf die Konstellation der beiden Transmittersubstanzen ergibt sich also nicht.

2) **Konstellation der Mazindol und Citalopramantworten bei hoher (+) und niedriger (-) Ausprägung von NS.**

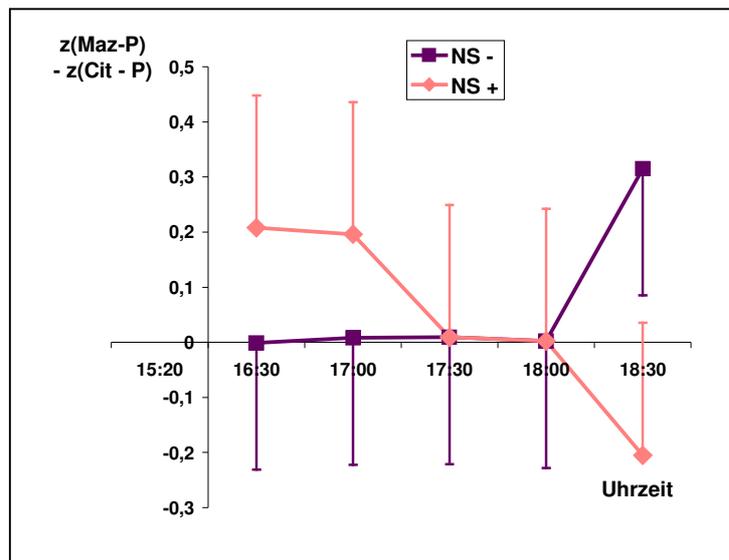


Abb. 36: Intraindividuelle Konstellation der Citalopram- und Mazindolantworten bei hoher und niedriger Ausprägung des NS – Skalenwertes, bezogen auf die einzelnen Meßzeitpunkte. (z- Wert > 0 = Mazindolresponse > Citalopramresponse z- Wert < 0 = Citalopramresponse > Mazindolresponse)

Haupteffekt NS: $F(1; 42) = 0,021$ $p = 0,88$

Interaktion Zeit x NS: $F(1; 42) = 2,85$ $p = 0,099^*$

Die Abbildung deutet einen schwach signifikanten Effekt für den unterschiedlichen Zeitverlauf der Relation zwischen Mazindol und Citaloprameffekt an: Es sieht so aus, als würden die Personen mit hohen Novelty Seeking Werten zuerst stärkere dopaminerge als serotonerge Reaktionen zeigen, nach längerer Wartedauer, aber ein Überwiegen der serotonergen Ansprechbarkeit; während ein ausgewogenes Verhältnis bei Personen der NS-Gruppe vorherrscht mit einem dopaminergen Überwiegen gegenüber einem schwächeren serotonergen Reaktionsprofil gegen Ende des Experiments.

Dies deutet darauf hin, dass man nicht nur die Stärke der Auslenkung, sondern auch Verschiebungen des zeitlichen Verlaufs zur Differenzierung der Versuchsgruppen heranziehen kann.

5.6 Vergleich der Impulsivitätstheorien nach Zuckerman und Cloninger

a) Serotonerges System

Sowohl für die Theorie nach Zuckerman (bei Personen mit hoher Ausprägung auf der P-ImpUSS- Dimension), als auch für Cloninger's Impulsivitätskonzept (bei Personen mit hoher Ausprägung auf der NS 2- Dimension) finden sich erhöhte Responsivitäten des serotonergen Systems.

Daher findet sich **Cloninger's** Aussage bezüglich der erhöhten Ansprechbarkeit des serotonergen Systems bei hoch Impulsiven bestätigt und lassen einen niedrigeren Serotoningrundspiegel bei Personen mit hoher Ausprägung auf der NS2 Dimension vermuten (vergl. Abb.31; S.100).

Allerdings finden sich diese Ergebnisse nicht für Personen mit hohen Werten der NS-Gesamtskala bestätigt, was für die Spezifität veränderter serotonerger Ansprechbarkeit für Impulskontrollstörungen spricht.

Für **Zuckerman's** Theorie finden sich nur für die P-ImpUSS Dimension erhöhte Responsivitäten des serotonergen Systems. Unter der Annahme, daß er mit der Aussage: "Niedrige serotonerge Aktivität bei Personen mit hoher Ausprägung auf der P-ImpUSS-Dimension", die Grundaktivität meint, bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit seine Theorie. Denn bei einer niedrigen Grundaktivität kann man von einer Sensibilisierung der Rezeptoren ausgehen, wodurch eine Stimulation (in diesem Fall mit Hilfe eines Wiederaufnahmehemmers) eine um so stärkere Reaktion des Systems bewirkt. Zuckerman selber hätte jedoch gemäß unserer Hypothese 2 bzw. 6 (S.78) eine geringe 5-HT- Reaktion vorausgesagt. Da sich diese Ergebnisse allerdings nicht bei Personen mit hohen Ausprägungen auf der Disinhibition-Skala (Impulsivitätsmaß) wiederfinden, kann man in Zuckerman's Fall nicht generell von hoher serotonerger Reaktivität bei Hoch- Impulsiven ausgehen. Denn die P-ImpUSS-Dimension mißt auch Eigenschaften wie Erlebnishunger („experience seeking) oder Empfänglichkeit für Langeweile („boredom susceptibility“) und enthält zudem die P- und

Imp.-Komponente nach Eysenck. Der gemeinsame Nenner für die Beziehung zwischen serotonerger Reagibilität und Persönlichkeit bei Cloninger und Zuckerman ist also offenbar mehr die Planlosigkeit und Reaktion ohne Hemmsystem, nicht aber die Verletzung von Normen und Abwechslungssuche.

b) Dopaminerges System

Für **Cloninger's** NS 2 Skala fanden sich nach Mazindolgabe insgesamt niedrigere Cortisolwerte für hoch Impulsive als für niedrig Impulsive (siehe Abb. 32, S. 101). Allerdings zeigten diese Personen mit hoher Ausprägung auf der NS2 Skala keine erhöhten Responsivitäten des dopaminergen Systems (wie in Hypothese 11 , S.81 gefordert). Sonst ergaben sich keine weiteren signifikanten Differenzen, einschließlich für die Disinhibition- und P-ImpUSS- Skala nach **Zuckerman**.

Unter Hinzunahme des Wachstumshormons als peripherem homonellem Parameter, fanden sich für die Novelty Seeking Gesamtskala erhöhte dopaminerge Responsivitäten bei High Novelty Seekern. Damit läßt sich die Hypothese einer erhöhten dopaminergen Responsivität dieser Gruppe nach Cloninger verifizieren.

Allerdings gilt dies nur für Novelty Seeking im allgemeinen und nicht für Impulsivität (NS2-Unterskala) im speziellen.

Mögliche Ursachen für die geringen positiven Korrelationen der Ergebnisse dieser Arbeit mit den beiden Theorien von Cloninger und Zuckerman könnten sein:

- 1) Weder Cloninger noch Zuckerman führten eigene Challenge- Tests durch, um ihre Theorien aufzustellen. So könnte es sein, daß Mazindol und auch Citalopram die falschen Substanzen sind, oder Cortisol bzw. Wachstumshormon die falschen peripheren Hormone, um die beiden Theorien zu verifizieren.
- 2) Möglicherweise ist die Grundaktivität des Transmitters so niedrig, daß die geringe Erhöhung des Transmitterspiegels durch einen Wiederaufnahmehemmer nicht genügt, die Rezeptoren trotz ihrer erhöhten Responsivität vermehrt zu stimulieren. Bei weiteren

Studien sollte daher versucht werden, mit direkt agonistisch wirksamen Substanzen zu arbeiten.

- 3) Oder aber, die aus pathologischen, klinischen Studien extrapolierten Befunde (auch Tierstudien) sind nicht durch Challenge- Tests replizierbar.

Daher sind weitere Arbeiten nötig, um noch mehr Zusammenhänge von den verschiedenen Persönlichkeitskonstrukten (mit bezug zu Impulsivität) mit den verschiedenen Transmittersystemen des zentralen Nervensystems darstellen zu können.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Persönlichkeitseigenschaft Impulsivität und serotonerger bzw. dopaminerger Rezeptoransprechbarkeiten herzustellen. Zahlreiche pharmakologische Stimulationsstudien konnten einen solchen psychobiologischen Zusammenhang zwischen einer reduzierten serotonergen bzw. einer erhöhten dopaminergen Aktivität und pathologisch impulsiv-aggressivem Verhalten nachweisen.

So äußert sich impulsives Verhalten unter anderem in der Unfähigkeit, ein über das dopaminerge System vermitteltes Verhalten (wie Explorationsverhalten bei Neuheit, Ansprechbarkeit auf Belohnung, Aggression und generelle emotionale Aktivität) zu stoppen. Das inhibitorische Defizit einer mangelnden Reaktionshemmung wird mit einer reduzierten serotonergen Transmission in Verbindung gebracht.

Diese Arbeit befaßt sich zum einen mit der Fragestellung, ob sich unterschiedliche serotonerge und dopaminerge Ansprechbarkeiten bei gesunden hoch impulsiven resp. niedrig impulsiven Personen am Ausmaß der endokrinen Responsivität aufzeigen lassen. Dies ist insbesondere durch die Betrachtung beider Transmittersysteme an ein und derselben Person interessant.

Zum anderen sollten die Ergebnisse dazu dienen die beiden Theorien nach M. Zuckerman und C.R. Cloninger, die beide Neurotransmitter mit der Persönlichkeitsdimension Impulsivität in Verbindung bringen, zu überprüfen, da Zuckerman eine generell vermehrte dopaminerge und verminderte serotonerge Reaktion bei Hochimpulsiven voraussagen würde, Cloninger aber eine vermehrte Ansprechbarkeit als Ausdruck verminderter Grundaktivität beider Systeme beschreibt.

Daher wurde die Wirkung einer serotonergen und dopaminergen Substanz hinsichtlich ihres Einflusses auf den hormonellen Parameter Cortisol untersucht.

An der Untersuchung, die unter doppelblind- Bedingungen im Crossover stattfand, nahmen 48 gesunde Männer im Alter zwischen 18 und 35 Jahren teil. Die Probanden kamen jeweils zum selben Wochentag in aufeinanderfolgenden Wochen mit Untersuchungsterminen zu je 4 Stunden ins Institut, wobei sich die einzelnen Termine nur hinsichtlich der Testsubstanzen (20 mg Citalopram – Serotoninwiederaufnahmehemmer; 1 mg Mazindol –Dopaminwiederaufnahmehemmer und Placebo) unterschieden.

Dabei wurde auf vollständige Permutation der Medikamentenreihenfolge geachtet. Zu festgelegten Meßzeitpunkten erfolgte dann die Abnahme von Blutproben. Zusätzlich mußten verschiedene Persönlichkeitsfragebögen von den Probanden ausgefüllt werden. Bei diesen Fragebögen handelte es sich um die Sensation Seeking Scale V von Zuckerman, den Tridimensional Personality Questionnaire von Cloninger, sowie die Psychotizismus Skala P und die Impulsivitäts- Skala I7 von Eysenck.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von zwei- und dreifaktoriellen Varianzanalysen, in welche die Meßwiederholungsfaktoren „Medikament“ und „Zeitpunkt“, sowie der Persönlichkeitsfaktor „Impulsivität“ (hohe versus niedrige Ausprägung in den verschiedenen habituellen Fragebögen) eingingen.

Es ergaben sich folgende Befunde:

- Anhand des nach eineinhalb Stunden nach Substanzapplikation (Citalopram bzw. Mazindol) sichtbaren Cortisolanstiegs konnte die pharmakologisch induzierte serotonerge bzw. dopaminerge Stimulation nachgewiesen werden.
- Hoch Impulsive nach Zuckerman bzw. Cloninger, d.h. Personen mit hoher Ausprägung auf der P-ImpUSS bzw. der NS2 Dimension, zeigten im Vergleich zu niedrig Impulsiven eine erhöhte serotonerge Ansprechbarkeit. Dies ist ein Hinweis auf ihre erhöhte Rezeptorsensibilität, aufgrund einer verminderten Serotoninproduktion und spricht für Cloninger's Vorstellung.
- Hinsichtlich der dopaminergen Ansprechbarkeit fand sich hingegen nur, unter Hinzunahme von Wachstumshormon als hormonellem Parameter für Cloninger's „High Novelty Seeker“ (Personen mit hoher Ausprägung auf der NS- Gesamtskala) eine erhöhte Responsivität des dopaminergen Systems. Dies fand sich jedoch nicht für die Impulsivität im engeren Sinne, wie in der Skala NS2 und nicht für Zuckerman's P-ImpUSS Faktor, was für eine klare Relation der dopaminergen Reaktivität zur Abwechslungssuche und nicht zu Impulsivität / Aggressivität spricht.
- Die simultane Berücksichtigung der dopaminergen und serotonergen Reaktion bei ein und derselben Person erbrachte kein signifikantes Überwiegen des einen oder anderen Systems für Impulsivität, was mit der Theorie von Cloninger kompatibel ist, dass nämlich eine geringe Produktion von Dopamin und Serotonin die Impulsivität kennzeichnet.

Die gefundenen Ergebnisse werden vor dem Hintergrund der beiden Theorien nach Cloninger und Zuckerman diskutiert.

Die hier untersuchte serotonerge bzw. dopaminerge Ansprechbarkeit gesunder hoch/ niedrig impulsiver Personen, gemessen am Ausmaß der endokrinen Cortisol- bzw.

Wachstumshormonantwort, stellt einen weiteren Schritt hinsichtlich der Erforschung des Zusammenhangs zwischen einer serotonergen und dopaminergen Dysfunktion und des Persönlichkeitsmerkmals Impulsivität dar und trägt zur Klärung der Debatte bei, ob starke Ansprechbarkeit auf Challenge- Tests für eine hohe oder eher geringe Grundproduktion eines Transmitters spricht.

7. Literaturverzeichnis

- Amelang, M. & Bartussek, D. (1997). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung* (4. Aufl.). Stuttgart: Kohlhammer. Arzneimittelkompendium der Schweiz, Version 2.0 (2001). Documed AG, Basel, Switzerland.
- Asberg, M., Schalling, D., Träskman-Bendz, L. & Wägner, A. (1987). *Psychobiology of suicide, impulsivity and related phenomena*. In: H.Y. Meltzer (Ed.) *Psychopharmacology. The third generation of progress*, New York: Raven Press, pp. 655-668.
- Aulakh, C.S., Hill, J.L., Wozniak, K.M. & Murphy, D.L. (1988). *Fenfluramine-induced suppression of food intake and locomotor activity is differentially altered by the selective type A monoamine oxidase inhibitor clorgyline*. *Psychopharmacology*, 95; 313-317.
- Azmitia, E.C. & Whitaker-Azmitia, P.M. (1991). *Awakening the sleeping giant: anatomy and plasticity of the brain serotonergic system*. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 52; 4-16.
- Bachorowski, J.A. & Newman, J.P. (1985). *Impulsivity in adults: Motor inhibition and time-interval estimation*. *Personality and Individual Differences*, 6, 133-136
- Bachorowski, J.A. & Newman, J.P. (1990). *Impulsive motor behavior: Effects of personality and goal salience*. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58, 512-518
- Barratt, E.S. (1985). *Impulsiveness subtraits: Arousal and information processing*. In J.T. Spence & C.E. Izard (Hrsg.), *Motivation, emotion, and personality* (pp. 137-146). North-Holland: Elsevier
- Barratt, E.S. & Patton, J.H. (1983). *Impulsivity: Cognitive, behavioral, and psychophysiological correlates*. In M. Zuckerman (Hrsg.), *Biological bases of sensation seeking, impulsivity, and anxiety* (pp. 77-116). Hillsdale: Erlbaum

-
- Baumann, P., Rochat, B. (1995). *Comparative pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: a look behind the mirror*. International Clinical Psychopharmacology, 10, Suppl.1; 15-21.
- Briley, M. & Chopin, P. (1991). *Serotonin in anxiety: evidence from animal models*. In: M.Sandler, A.Coppen & S.Harnett (Eds.) 5-Hydroxytryptamine in psychiatry. A spektrum of ideas, Oxford, New York, Tokyo: Oxford University press, pp.177-206.
- Buss, A.H. (1988). *Personality: Evolutionary heritage and human distinctiveness*. Hillsdale: Erlbaum
- Calogero, A.E., Bagdy, G., Szemeredi, K., Tartaglia, M.E., Gold, P.W. & Chrousos, G. (1990). *Mechanismus of serotonin receptor agonist- induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat*. The Endocrine Society 126 (no.4): 1888-1894.
- Carrasco, J.-L., Saiz- Ruiz., J., Hollander, E., Cesar, J. (1994). Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling. Acta Psychiatrica Scandinavia 90 (6): 427- 431.
- Carver, C.S., White, T.L. (1994). *Behavioral inhibition, behavioral activation and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS scales*. Journal of Personality and Social Psychology, 67; 319-333.
- Chaouloff, F. (1992). *Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems*. Brain Research Reviews 18: pp.1-32.
- Cherek, D.R., Lane, S.D. (2000). *Fenfluramin effects on impulsivity in a sample of adults with and without history of conduct disorder*. Psychopharmacology, 152 (2): 149-156.
- Cloninger, C.R. (1986). *A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states*. Psychiatric Development 3: 167-226.

Cloninger, C.R. (1987). *A systematic method for clinical description and classification of personality variants*. A proposal. *Archives of General Psychiatry*, 44 (6): 573- 588.

Cloninger, C.R. (1988). *A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states: A reply to commentaries*. *Psychiatric Developments* (2):83-120.

Coccaro, E.F. (1989). *Central serotonin and impulsive aggression*. *British Journal of Psychiatry* 155 (suppl.8): 52-62.

Coccaro, E.F. (1992). *Impulsive aggression and central serotonergic function in humans: an example of a dimensional brain- behavior relationship*. *International Clinical Psychopharmacology*, 7; 3-12

Coccaro, E.F., Siever, L.J., Kavoussi, R.& Davis, K.I. (1989). *Impulsive aggression in personality disorder: Evidence for involvement of 5- HT-1 receptors*. *Biological Psychiatry* 25: 86A.

Coles, E.M. (1997). *Impulsivity in mental disorders*. In C.D. Webster & M.A. Jackson (Hrsg.), *Impulsivity. Theory, assessment, and treatment* (pp. 180-194). New York: Guilford

Cowen, P.J. & Anderson, I.M. (1991). *Abnormal 5-HT neuroendocrine function in depression: association or artefact ?* In M. Sandler, A. Coppen & S. Harnett (Eds.) *5-Hydroxytryptamine in psychiatry. A spectrum of ideas*, Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, pp.124-142.

Daruna, J.H. & Barnes, P.A. (1993). *A neurodevelopmental view of impulsivity*. In W.G. Mc Cowen, J.L. Johnson & M.B. Shure (Hrsg.). *The impulsive client. Theory, research and treatment* (pp. 23-38). Washington: American Psychological Association.

Dellu, F., Piazza, P.V., Mayo, W., Le-Moal, M., Simon, H. (1996). *Novelty seeking in rats – behavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in*

man. Neuropsychobiology, 3: 136-145.

Delwaide, P.J., Martinelli, P., Schoenen, J. (1983). *Mazindol in the treatment of parkinson`s disease.* Archives of Neurology, 40: 788-790.

Depue, R.A. (1995). *Neurobiological factors in personality and depression.* European Journal of Personality, 9: 413- 439.

Dickman, S.J. (1985). *Impulsivity and perception: Individual differences in the processing of the local and global dimensions of stimuli.* Journal of Personality and Social Psychology, 48, 133-149.

Dickman, S.J. (1990). *Functional and dysfunctional impulsivity: Personality and cognitive correlates.* Journal of Personality and Social Psychology, 58; 95-102

Dickman, S.J. (1993). Impulsivity and information processing. In W.G. McCown, J.L. Johnson & M.B. Shure (Hrsg.), *The impulsive client. Theory, research, and treatment* (pp. 151-184). Washington: American Psychological Association.

Dinan, T.G. (1996). *Minireview: Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis Function.* Life Sciences 58 (20): 1683-1694.

Estler, C.-J. (Hrsg.) (1995, 4. Auflage). *Pharmakologie und Toxikologie.* Stuttgart; New York: Schattauer

Eysenck, H.J. (1964). *The Eysenck Personality Inventory (EPI).* London: University London press Ltd.

Eysenck H.J. (1987). *The place of anxiety and impulsivity in a dimensional framework.* Journal of research in Personality, 21, 489-492.

-
- Eysenck, S.B.G. & Eysenck, H.J. (1963). *On the dual nature of extraversion*. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 2, 46-55
- Eysenck, H.J. & Eysenck, S.B.G. (1975). *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*. London: Hodder & Stoughton
- Eysenck, S.B.G. & Eysenck H.J., (1977). *The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description*. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 16, 57-68
- Eysenck, S. B. G. & Eysenck, H. J. (1978). *Impulsiveness and venturesomeness: Their position in a dimensional system of personality description*. *Psychological Reports* 43: 1247-1255.
- Eysenck S.B.G. & Zuckerman, M. (1978). *The relationship between Sensation seeking and Eysenck's dimensions of personality*. *British Journal of Psychology*, 69, 483-487
- Eysenck, S.B.G., Pearson, P.R., Easting, G. & Allsopp, J.F. (1985). *Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults*. *Personality and Individual Differences*, 6, 613- 619.
- Eysenck, S.B.G., Eysenck, H.J. & Barrett, P. (1985a). *A revised version of the psychoticism scale*. *Personality and Individual Differences* 6 (1):21-29.
- Eysenck, S.B.G., Daum, I., Schugens, M.M. & Diehl, J.M.(1990). *Across-cultural study of impulsiveness, venturesomeness, and empathy: Germany and England*. *Zeitschrift für Differentielle und diagnostische Psychologie II (Heft 4)*: 209-213.
- Eysenck H.J. & Eysenck S.B.G. (1991). *Manual of the Eysenck Personality Scales (EPS Adult)*. London: Hodder & Stoughton.
- Feldman, R.S., Meyer, J.S., Quenzer, L.F. (1997). *Principles of neuropsychopharmacology*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer.

- Fishbein, D.H., Lozovsky, D. & Jaffe, J.H. (1989). *Impulsivity, Aggression and neuroendocrine responses to serotonergic stimulation in substance abusers*. *Biological Psychiatry* 25: 1049-1066.
- Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K. (Hrsg.) (1996, 7.Auflage) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*; Heidelberg: Spektrum akademischer Verlag GmbH
- Fuller, R.W. (1992). *The involvement of serotonin in regulation of pituitary-adrenocortical function*. *Frontiers in Neuroendocrinology* 13, 3; 250-270.
- Fuxe, K., Agnati, L.F., Jansson, A., von-Euler, G., Tanganelli, S. (1990). *Regulation of endocrine function by the nicotinic cholinergic receptor*. *Ciba-Foundation-Symposium*, pp. 127-130.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S.R., Wightman, R.M., & Caron, M.G. (1996). *Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter*. *Nature*, 379: 606-612.
- Gleixner, C., Müller, M. (Eds.), 1998, *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*, Breisach/Rh. Med. Verlags- und Informationsdienste, 1998, 1.Aufl.
- Göthert, M. (1990). *Presynaptic serotonin receptors in the central nervous system*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 604: 102-112.
- Gray, J.A. (1981). A critique of Eysenck's theory of personality. In H.J. Eysenck (Hrsg.), *A model for personality* (pp. 246-283) Berlin: Springer.
- Gray, J.A. (1982). *The neuropsychobiology of anxiety. An enquiry into the functions of the septohippocampal system*. Oxford: Clarendon.
- Gray, J.A. (1987a). *The neuropsychology of anxiety* (2. Aufl.). Oxford: Clarendon

Gray, J.A. (1987b). *The psychology of fear and stress*. Cambridge University Press.

Gray, J.A. (1987c). *Perspectives on anxiety and impulsivity: a commentary*. Journal of Research in Personality, 21, 493- 509.

Gray, J.A., Owen S., Davis N., Tsaltas E. (1983). *Psychological and physiological relations between anxiety and impulsivity*. In: Zuckerman, M. (Ed.) Biological bases of sensation seeking, impulsivity and anxiety, Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., pp. 189- 218.

Grayson, H. & Tolman, R. (1950). A semantic study of concepts of clinical psychologists and psychiatrists. Journal of Abnormal Psychology, 45, 216-231.

Griggs, R.C., Moxley, R.T., Mendell, J.R., Fenichel, G.M., Brooke, M.H., Miller, P.J., Mandel, S., et al. (1990) *Randomized, double-blind trial of mazindol in duchenne dystrophy*. Muscle Nerve, 12, 1169-1173.

Harfstrand, A., Fuxe, K., Cintra, A., Agnati, L.F., Zini, I., Wikstrom, A.C., Okret, S. (1986). *Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons of rat brain*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 83, 24: 9779-9783.

Heikkila, R.E., Babington, R.G., Houlihan, W.J. (1981). *Pharmacological studies with several analogs of Mazindol: correlation between effects on dopamine uptake and various in vivo responses*. European Journal of Pharmacology, 71 (2-3), 277-286.

Hennig, J., Lachefski, U., Becker, H., Rammsayer, T. & Netter P. (1993). *Immune cell and cortisol responses to physically and pharmacologically induced lowering body core temperature*. Neuropsychobiology, 28, 82-86.

Holmes, J.A., Johnson, J.L. & Roedel, A.L. (1993). Impulsivity in adult neurobehavioral disorders. In W.G. McCown, J.L. Johnson & M.B. Shure (Hrsg.) , *The impulsive client*.

Theory, research, and Treatment (S. 309-322). Washington: American Psychological Association.

Humphrey, P.P.A., Hartig, P. & Hoyer, D. (1993). A reappraisal of 5-HT receptor classification. In P.M. Vanhoutte, P.R. Saxena, R. Paoletti, N. Brunello & A.S. Jackson (Eds.), *Serotonin. From cell biology to pharmacology and the therapeutics*. Milano, Houston: Kluwer Academic Publisher & Fondazione Giovanni Lorenzini, pp. 41-47

Husman, F. (1976). *Mazindol (Teronac) zur Behandlung der vorwiegend alimentär bedingten Adipositas*. Med. Welt, Bd.27 /Heft 40: 1904-1908.

Insel, T.R., Siever, L.J. (1981). *The dopamine system challenge in affective disorders: A review of behavioral and neuroendocrine responses*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 1, 4: 207-213.

Ising, M.A. (1998). *Prädiktion impulsiven Verhaltens unter Aktivierungs- und Hemmungsbedingungen*. Pabst Science Publisher: Lengerich, Berlin, Düsseldorf.

Jaber, M., Robinson, S.W., Missale, C. & Caron, M.G. (1996). *Dopamine receptors and brain function*. Neuropharmacology 35(11): 1503- 1519.

Jacobs, B.L. & Azmitia, E.C. (1992). *Structure and function of the brain serotonergic system*. Psychological Review 72(1):165-228

Kagan, J. (1965) . *Impulsive and reflective children: Significance of conceptual tempo*. In J. Krimboltz (Hrsg.), *Learning and the educational process* (pp. 133-161). Chicago: Rand McNally.

Kagan, J. (1966). *Reflection- impulsivity: The generality and dynamics of conceptual tempo*. Journal of abnormal Psychology, 71, 17-24.

Kagan, J., Rosman, B.L., Bay, D., Albert, I. & Phillips, W. (1964). *Information processing in the child: Significances to analytic and reflexive aptitudes*. Psychological Monographs, 78, 1-37.

Kandel, E. (1991) *3. Disorders of thought: schizophrenia*. In: E. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessel (Eds.). *Principles of neuronal sciences*, New York, Amsterdam, London, Tokyo: Elsevier, pp. 853-868.

Karlsion, P. (1988) 13. *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Kelland, M.D. & Chiodo, L.A. (1996). Serotonergic modulation of midbrain dopaminergic systems. In Ashby Jr.(Ed.). *The modulation of dopaminergic neurotransmission by other neurotransmitters*, Boca Raton, New York, London, Tokyo: CRC Press, pp. 87-112.

Kendall, P.C., Hooke, J.F., Rymer, R. & Finch, A.J. (1980). *Cognitive style in adults: Task alternatives, task strategy, and time estimation*. Journal of Personality Assessment, 44, 175-181.

King, R. (1986). *Motivational diversity and mesolimbic dopamin: a hypothesis concerning temperament*. In Plutchik & Kellerman (Eds.) *Biological foundations of emotions*, New York: Academic press, 363-380.

King, R.J., Jones, J., Scheuer, J.W., Curtis, D., Zarcone, V.P. (1990). *Plasma cortisol correlates of impulsivity and substance abuse*. Personality and individual Differences, 11 (2), 287-291.

Klinke, R., Silbernagel, S. (1996). *Lehrbuch der Physiologie* (2. Auflage). Stuttgart, New York: Thieme.

- Klinteberg, B., Levander, S.E., Oreland, L., Asberg, M., Schalling, D. (1987). *Neuropsychological correlates of platelet monoamine oxidase MAO activity in female and male subjects*. *Biological Psychology*, 24, 237-252
- Klinteberg, B., van Schalling, D., Edman, G., Oreland, L. & Asberg, M. (1987). *Personality correlates of platelet Monoamine oxidase (MAO) activity in female and male subjects*. *Neuropsychobiology*, 18, 89-96.
- Klinteberg, B., Oreland, L., Hallman, J., Wirsén, A., Levander, S.E. & Schalling, D. (1990-91). *Exploring the connections between platelet monoamine oxidase activity and behavior: Relationships with performance in neuropsychological tasks*. *Neuropsychobiology*, 23, 188-196.
- Koop, G.F. (1992). *Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways*. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13: 177-184.
- Lesch, K.P., Mayer, S., Disselkamp-Tietze, J., Hoh, A., Wiesmann, M., Osterheider, M. & Schulte, H.M. (1990a). *5-HT_{1a} receptor responsivity in unipolar depression. Evaluation of Ipsapirone-induced ACTH and Cortisol secretion in patients and controls*. *Biological Psychiatry* 28: 620-628.
- Lesch, K.P., Söhnle, K., Poten, B., Schoellnhammer, G., Rupprecht, R. & Schulte, H.M. (1990b). *Corticotropin and cortisol secretion after central 5-hydroxytryptamine-1a (5-HT_{1a}) receptor activation: Effects of 5-HT receptor and β -adrenoceptor antagonists*. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 70 (no.3): 670-674.
- Linnoila, M., Virkunen, M., Scheinin, M., Nuutila, M., Rimon, A. & Goodwin, F.K. (1983). *Low CSF 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior*. *Life Sciences*, 33, 2609-2614.

-
- Markowitz, P. & Coccaro, E.F. (1995). *Biological studies of impulsivity, aggression, and suicidal behavior*. In E. Hollander & D.J. Stein (Eds.). *Impulsivity and aggression*, Chichester: John Wiley & Sons Ltd., pp.71-90
- Meltzer, H.Y. & Lowy, A.T. (1987). *The serotonin hypothesis of depression*. In: H.Y. Meltzer (Ed.) *Psychopharmacology. The third generation of progress*, New York: Raven Press, pp. 513-526.
- Murray, H.A. (1938). *Explorations in personality*. New York: Oxford University Press.
- Mutschler, E. (Hrsg), (1991, 6. Auflage), *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie*; Stuttgart: wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
- Netter, P. & Rammsayer, T. (1991). *Reactivity to dopaminergic drugs and aggression related personality traits*. *Personality and Individual Differences* 12: 1009- 1017.
- Netter, P., Hennig, J., Roed, I.S. (1996). *Serotonin and dopamine as mediators of Sensation Seeking behavior*. *Neuropsychobiology*; 34: 155-165.
- Netter, P., Hennig, J., Rohrman, S. (1999). *Psychobiological differences between the aggression and psychoticism dimension*. *Pharmacopsychiatry*, 32, 5-12.
- Peroutka, S.J. & Schmidt A.W. (1992). An overview of 5- hydroxytryptamine receptor families. In M. Sandler, A. Coppen & S. Harnett (Eds.). *5-Hydroxytryptamine in psychiatry. A spectrum of ideas*, Oxford, New York, Tokyo: CRC Press, pp. 209-236.
- Pitchot, W., Hansenne, M., Moreno, A.G., Von Freckell, R. & Ansseau, M. (1990). *Psychopathological correlates of dopaminergic disturbances in major depression*. *Neuropsychobiology*, 24, 169-172.

- Plutschnik, R. und van Praag, H.M. (1995). *The nature of impulsivity: Definitions, ontology, genetics and relations to aggression*. In: E. Hollander & D.J. Stein (Eds.) *Impulsivity and aggression*. Chichester, England, John Wiley & Sons, 1995, pp. 7-24.
- Power, A.C., Cowen, P.J. (1992). *Neuroendocrine challenge tests: assessment of 5-HT function in anxiety and depression*. *Molecular Aspects in medicine*, 13, 205-220.
- Rammsayer, T., Hennig, J., Bahner, E., von Georgi, R., Opper, C., Fett, C., Wesemann, W. & Netter, P. (1993). *Lowering of body core temperature by exposure to a cold environment and by a 5-HT_{1A} agonist: effects on physiological and psychological variables and blood serotonin levels*. *Neuropsychobiology* 28 (1-2): 37-42.
- Reinbold, H. (1995). *Psychogenicum: Biochemie der Psychopharmaka, differenzierter Umgang mit Neuroleptika*, Dortmund: PsychoGen.
- Robinson, T.E., Berridge, K.C. (1993). *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction*. *Brain-Res-Brain-Res-Rev.* 1993; 18(3): 247-291.
- Rogeness, G.A., Hernandez, J.M., Macedo, C.A., Mitchell, E.L (1982). *Biochemical differences in children with conduct disorder socialized and undersocialized*. *American Journal of Psychiatry* 3: 307-311.
- Saß, H., Wittchen, H.-U. & Zaudig, M. (Hrsg.). (1998). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen – DSM-IV* (2.Aufl.), Göttingen: Hogrefe.
- Schachar, R. & Logan, G.D. (1990). *Impulsivity and inhibitory control in normal development and childhood psychopathology*. *Developmental Psychology*, 26, 710-720.
- Schalling, D., Edman, G., Asberg, M. & Oreland, L. (1988). *Platelet MAO activity associated with impulsivity and aggressivity*. *Personality and Individual Differences*, 9, 597- 605.

Schiebler, T.H., Schmidt, W., Zilles, K. (Hrsg.) (1995, 6.Auflage) *Anatomie*; Berlin-Heidelberg: Springer Verlag

Seifritz, E., Baumann, P., Müller, M.J., Annen, O., Hemmeter, U., Hatzinger, M., Chardon, F., Holsboer-Trachsler, E. (1996). *Neuroendocrine effects of a 20 mg citalopram infusion in healthy males*. *Neuropsychopharmacology* 14 (no.4): 253-260.

Sekiya, K., Okajima, T., Kato, K., Ibayashi, H. (1984). *Acute effects of mazindol on the secretion of ACTH, beta-lipotropin, beta-endorphin and cortisol in man*. *Endocrinology Japan*, 5: 523- 528.

Soubrie, P. (1986). *Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior*. *Behavioral and Brain Science* 9, 319-364.

Stein, J.D., Hollander, E. & Liebowitz, M.R. (1993). *Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorder*. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 5, 9-35.

Swardlow, N.R., Koob, G.F. (1987). Dopamine, schizophrenia and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behavioral and Brain Sciences*, 10: 197-245.

Swardlow, N.R., Koob, G.F., Cador, M., Lorang, M., Hauger, R.L. (1993). *Pituitary-adrenal axis responses to acute amphetamine in the rat*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 4, 207-213.

Thompson, D.A., Lilavivat, U., Campbell, R.G. (1981). *Suppression of prolactin and growth hormone responses to 2-deoxy-D-glucose-induced glucoprivation by mazindol in humans*. *Metabolism clinical and experimental*, 30 (10): 1015-1020.

Thompson, R.W. & Nichols, G.T. (1992). *Correlations between scores on a continuous performance test and parents ratings of attention problems and impulsivity children*. *Psychological Reports*, 70, 739-742.

-
- Tiedeman, J. (1995). *Kognitive Stile*. In: M. Amelang (Hrsg.) *Verhaltens- und Leistungsunterschiede*. Enzyklopädie der Psychologie. C8, Bd.2. Göttingen; Bern; Toronto; Seattle: Hogrefe, Verlag für Psychologie, S.507- 533
- Törk, I. (1990). Anatomy of the serotonergic system. In P.M. Whitaker-Azmitia & S.J. Peroutka (Eds.). *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol.600. *The neuropharmacology of serotonin*, New York: New York Academy of sciences, pp.9-35
- Toumisto, J. & Männistö, P.(1985). *Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones*. *Pharmacological Reviews* 37 (no.3): 281-288
- Vallar & Maldelesi (1989). *Mechanisms of signaltransduction at the dopamine D2-rez.*. *Trends in Pharmacological Sciences*, 10: 74-77.
- Van de Kar, L.D., Rittenhouse, P.A., Li, Q., & Levy, A.D. (1996). *Serotonergic regulation of renin and prolactin secretion*. *Behavioral Brain Research* 73: 203-208.
- Wender, P.H., Wolf, L.E., Wasserstein, J. (2001). *Adults with ADHD. An overview*. *Annals of the New York academy of sciences*, 931: 1-16.
- Wiesbeck, G.A., Wodarz, N., Mauerer, C., Thome, J., Jakob, F. & Boenning, J. (1996). *Sensation seeking, alcoholism, and dopamin activity*. *European Psychiatry*, 11, 87- 92.
- Wigglesworth, M.J. & Smith, B.D. (1976). *Habituation and dishabituation of the electrodermal orienting reflex in relation to extraversion and neuroticism*. *Journal of Research in Personality*, 10, 437-445.
- Willner, P., Lappas, S., Cheeta, S., Muscat, R. (1994). *Reversal of stress- induced anhedonia by the dopamine receptor agonist, promipexde*. *Psychopharmacology*, 115: 454- 462.
- Wurtman, J. (1985). *Neurotransmitter control of carbohydrate consumption*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 443, 145-151.

Zacharko, R.M., Anisman, H. (1991). *Stressor-induced anhedonia in the mesocorticolimbic system*. Neuroscience and behavioral Reviews, 15: 391-405.

Zilles, K. & Rehkämper, G. (1994). *Funktionelle Neuroanatomie. Lehrbuch und Atlas*. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag.

Zuckerman, M. (1983). *Biological Bases of sensation seeking, impulsivity, and anxiety*. London: Erlbaum.

Zuckerman, M. (1991). *Psychobiology of personality*, Cambridge: University press

Zuckerman, M. (1993). Sensation seeking and impulsivity: A marriage of traits made in biology? In W.G. McCown, J.L. Johnson & M.B. Shure (Hrsg.), *The impulsive client. Theory, research, and treatment* (pp. 71-92). Washington: American Psychological Association.

Zuckerman, M. (1994). *Impulsive unsocialized sensation seeking: The biological foundations of basic dimension of personality*. In: J. E. Bates & T.D. Wachs (eds.), *Temperament: Individual differences at the preface of biology and behavior*, pp. 219-255, Washington: APA science volumes.

Zuckerman, M. (1996). *The psychobiological model for impulsive unsocialized sensation seeking: a comparative approach*. Neuropsychobiology 34, 125-129.

Zuckerman, M., Eysenck, S.B.G. & Eysenck, H. .J. (1978). *Sensation seeking in England and America: Cross- cultural, age and sex- comparisons*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 46, 139-149.

Zuckerman, M., Kuhlman, D.M. & Camac, C. (1988). *What lies beyond E and N? Factoranalysis of scales believed to measure basic dimensions of personality*. Journal of Personality and Social Psychology, 54, 96- 107

Zuckerman, M., Kuhlman, D.M., Thornquist, M., Kiers, H., (1991). *Five or three robust questionnaire scale factors of personality without culture*. *Personality and Individual Differences*, 12, (9): 929-941.

8. Anhang

Plakat zur Anwerbung der Versuchspersonen	I
Gesundheitsfragebogen	II
Information zum Versuch	IV
Einverständniserklärung	VI
Sensation seeking scale SSS V (Zuckerman)	VIII
EPQ-P + I.7 (Eysenck)	IX
Tridimensional Personality Questionnaire – TPQ (Cloninger)	X
Ergebnistabellen	XV

DM 400,- BAR AUF DIE

I

KRALLE!!!



INTERESSIERT? NA KLAR?

OKAY, WENN DU

- MÄNNLICH
- ZWISCHEN 18 UND 35 JAHREN ALT BIST,
- ABITUR ODER FACHHOCHSCHULREIFE HAST,

DANN SOLLTEST DU AUF JEDEN FALL BEI UNS ANRUFEN, UM BEI

EINER STUDIE ÜBER PSYCHOPHARMAKA, HORMONE UND EMOTIONALE BEFINDLICHKEIT MITZUMACHEN!

DEINE AUFGABEN:

- ZEITAUFWAND: 4 MAL 4 STUNDEN UND ANMELDUNG
- AUSFÜLLEN EINIGER FRAGEBOGEN
- BLUTABNAHMEN (1 MAL PRO SITZUNG)
- EINNAHME VON 3 IM HANDEL BEFINDLICHEN PSYCHOPHARMAKA (1 PRO SITZUNG UND PLACEBO)

KOMM EINFACH ZU EINER VORBESPRECHUNG,

TÄGLICH VON 15.30 BIS 18.30 UHR IN DIE OTTO-BEHAGEL-STRASSE 10, HAUS F, FÜNFTER STOCK, RAUM 511,

ODER RUF EINEN VON UNS AN:

INSTITUT (PROF. NETTER): (0641) 9926150

PANAGIOTA ZGOURA: (0178) 2096846

MAIK STÜTTGEN: (0641) 7949119

JOCHEN LANGE: (0641) 2501404

Vp.-Nr.:

Datum:

Gesundheitsfragebogen

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen wahrheitsgemäß und so genau wie möglich. Sie können sich darauf verlassen, daß Ihre Angaben streng vertraulich behandelt werden.

Bitte geben sie an, ob und in welchem Alter Sie die folgenden Krankheiten hatten bzw. haben. Wenn Sie nicht genau wissen, wann Sie eine der Krankheiten hatten, geben Sie bitte eine Schätzung an.

	Früher		falls ja, in welchem Alter ?	zur Zeit	
	ja	nein		ja	nein
1. allergische Reaktionen auf Medikamente oder etwas anderes :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche Medikamente bzw. was ?	_____			_____	
2. Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. erhöhter Blutdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Herzfehler oder sonstige Herzkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kreislaufstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. chronische Kopfschmerzen oder Migräne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Leberkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Nierenkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Harnwegserkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Diabetis (Zuckerkrankheit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Schilddrüsenunterfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Schilddrüsenüberfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. sonstige hormonale Störungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
falls ja, welche ?	_____			_____	
14. neurologische Krankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Anfallsleiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Waren Sie innerhalb des letzten Jahres in ärztlicher Behandlung oder im Krankenhaus ? ja nein

Wenn ja, warum ? _____

Waren oder sind Sie in psychiatrischer/nervenärztlicher Behandlung ? ja nein

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit (innerhalb der letzten vier Wochen) ein?
Bitte ankreuzen und evtl. Präparatnamen eintragen.

Medikamentengruppe	Name	regelmäßig	gelegentlich	gar nicht
Herz-/Kreislaufmittel				
a) zur Kreislaufstabilisierung	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) gegen Bluthochdruck	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenpräparate	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittel gegen Magenbeschwerden	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzmittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittel gegen Husten, Schnupfen, Grippe	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appetitzügler oder appetitanregende Mittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allergiemittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ausschwemmungsmittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beruhigungsmittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafmittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stimmungsaufheller	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hormone	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sonstiges	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich? Bitte ankreuzen.

	nie	selten	häufig	regelmäßig
Bier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wein/Sekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
hochprozentige Getränke (z.B. Whisky, Gin, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wieviele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?

1-9 10-14 15-19 20-24 25-29 30 und mehr

Wie groß sind im Durchschnitt die zeitlichen Zwischenräume von einer Zigarette zur nächsten?

- a) während der Arbeitszeit: _____ Stunde(n) _____ Minute(n)
 b) an der Uni: _____ Stunde(n) _____ Minute(n)
 c) während der Freizeit: _____ Stunde(n) _____ Minute(n)

**Informationen zum Versuch
(Originalversion für Versuchspersonen)**

IV

Zunächst einmal möchten wir Ihnen für Ihr Interesse an der Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung danken.

Wir möchten Sie nun bitten, die Informationen zum Versuch in Ruhe zu lesen. Selbstverständlich können Sie zu jedem Zeitpunkt Fragen stellen.

In diesem Versuch geht es uns um die Frage, ob durch die Gabe von Medikamenten (s.u.) in Abhängigkeit von bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen Veränderungen in hormonellen Reaktionen und der Befindlichkeit ausgelöst werden.

Die Untersuchung besteht aus vier jeweils 4-stündigen Einzelversuchen, die am gleichen Wochentag in 4 aufeinanderfolgenden Wochen durchgeführt werden.

Sie werden gebeten, um 15.00 Uhr ins Psychologische Institut, Otto-Behaghel-Str. 10 F in den 5. Stock Raum 511 zu kommen.

An diesen Untersuchungstagen wird Ihnen zunächst eine venöse Verweilkanüle gelegt, da wir zu verschiedenen Zeitpunkten Blutproben abnehmen werden. Um 15.30 werden Ihnen die Substanzen gegeben, wobei zur Kontrolle unspezifischer Effekte an einem Tag auch ein Scheinpräparat (Placebo) verabreicht wird. Weder Sie noch der Untersuchungsleiter wissen, welche Substanz an welchem Tag gegeben wird. Bei den Substanzen handelt es sich um Präparate, die kurzfristig die Verfügbarkeit der Überträgerstoffe Dopamin, Noradrenalin und Serotonin im Gehirn verändern sollen.

Alle wichtigen Informationen bezüglich der Präparate haben wir in der folgenden Tabelle aufgelistet. Anzumerken bleibt, dass das Auftreten der unten angegebenen Nebenwirkungen unwahrscheinlich ist, da Sie jedes Medikament nur einmal in niedriger Dosis einnehmen müssen.

Substanzname Handelsname	Mazindol Teronac	Reboxetin Edronax	Citalopram Cipramil
Dosierung (oral)	1mg	2mg	20mg
folgende therapeutische Anwendung	Gewichtsreduktion, Blaseninkontinenz, Bewegungsstarre bei Schizophrenie, Schlafattacken	Depression	Depression, Zwangs- und Angststörungen
Therapeutische Dosierung	1-8 mg / Tag	8mg / Tag	40-60 mg / Tag

**Informationen zum Versuch
(Originalversion für Versuchspersonen)**

IV

Zunächst einmal möchten wir Ihnen für Ihr Interesse an der Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung danken.

Wir möchten Sie nun bitten, die Informationen zum Versuch in Ruhe zu lesen. Selbstverständlich können Sie zu jedem Zeitpunkt Fragen stellen.

In diesem Versuch geht es uns um die Frage, ob durch die Gabe von Medikamenten (s.u.) in Abhängigkeit von bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen Veränderungen in hormonellen Reaktionen und der Befindlichkeit ausgelöst werden.

Die Untersuchung besteht aus vier jeweils 4-stündigen Einzelversuchen, die am gleichen Wochentag in 4 aufeinanderfolgenden Wochen durchgeführt werden.

Sie werden gebeten, um 15.00 Uhr ins Psychologische Institut, Otto-Behaghel-Str. 10 F in den 5. Stock Raum 511 zu kommen.

An diesen Untersuchungstagen wird Ihnen zunächst eine venöse Verweilkanüle gelegt, da wir zu verschiedenen Zeitpunkten Blutproben abnehmen werden. Um 15.30 werden Ihnen die Substanzen gegeben, wobei zur Kontrolle unspezifischer Effekte an einem Tag auch ein Scheinpräparat (Placebo) verabreicht wird. Weder Sie noch der Untersuchungsleiter wissen, welche Substanz an welchem Tag gegeben wird. Bei den Substanzen handelt es sich um Präparate, die kurzfristig die Verfügbarkeit der Überträgerstoffe Dopamin, Noradrenalin und Serotonin im Gehirn verändern sollen.

Alle wichtigen Informationen bezüglich der Präparate haben wir in der folgenden Tabelle aufgelistet. Anzumerken bleibt, dass das Auftreten der unten angegebenen Nebenwirkungen unwahrscheinlich ist, da Sie jedes Medikament nur einmal in niedriger Dosis einnehmen müssen.

Substanzname Handelsname	Mazindol Teronac	Reboxetin Edronax	Citalopram Cipramil
Dosierung (oral)	1mg	2mg	20mg
folgende therapeutische Anwendung	Gewichtsreduktion, Blaseninkontinenz, Bewegungsstarre bei Schizophrenie, Schlafattacken	Depression	Depression, Zwangs- und Angststörungen
Therapeutische Dosierung	1-8 mg / Tag	8mg / Tag	40-60 mg / Tag

Nebenwirkungen	keine Angaben zu Akutwirkungen verfügbar. Nach einer Woche (3mg / Tag): Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit (ggfs. Kopfschmerzen, Nervosität, Schwindel, Müdigkeit)	Mundtrockenheit, Verstopfung, Schwitzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Zittern, niedriger Blutdruck, Sehstörungen	Unruhe, Übelkeit, Benommenheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Müdigkeit, gelegentlich Schwindel, Kribbeln, Zunahme der Herzfrequenz	V
----------------	--	---	--	---

Während des Versuchs werden Sie zu verschiedenen Zeitpunkten gebeten, Fragebogen auszufüllen. Die Versuche werden jeweils um 19.00 Uhr abgeschlossen sein.

Sämtliche Daten von Ihnen werden völlig anonym erfasst und verarbeitet.

Nach Abschluss der vier Versuchsteile erhalten Sie eine Vergütung i.H.v. DM 400.00. Dies bedeutet aber nicht, dass Sie nach Abschluss der ersten Sitzung DM 100.00, nach der zweiten DM 200.00 etc. erhalten können, da der Versuch nur in seiner Gesamtheit (d.h. alle vier Sitzungen) auswertbar wird. Selbstverständlich können Sie - auch ohne Angabe von Gründen - vorzeitig den Versuch zu jedem Zeitpunkt abbrechen; ein *Anspruch* auf anteilige Versuchsvergütung entsteht dann aber nicht.

Des weiteren sollten Sie nicht unmittelbar nach Abschluss einer Sitzung mit einem eigenen Fahrzeug nach Hause fahren.

Haben Sie noch Fragen ?

Ich habe die Informationen zum Versuch gelesen und verstanden. Etwaige Rückfragen sind von den Untersuchungsleitern zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden.

Ich erkläre mich bereit, an der geschilderten Untersuchung (d.h. an allen vier Tagen) teilzunehmen und verpflichte mich, zu jedem vereinbarten Termin im Psychologischen Institut zu erscheinen, es sei denn, dass zwingende Gründe eine Verschiebung des Termins unvermeidbar machen.

In diesem Fall werde ich mich unverzüglich (mindestens 2 Tage vor dem Versuch) unter einer der folgenden Telefonnummern melden, um einen neuen Termin zu vereinbaren:

☞ PD Dr. J. Hennig (0641 99 26 154)

oder

☞ Prof. Dr. Dr. P. Netter (0641 99 26 150)

oder

☞ Sekretariat (0641 99 26 151)

Ich bin mit der jeweils einmaligen Gabe der Substanzen Mazindol, Citalopram und Reboxetin, sowie Placebo einverstanden und wurde ausführlich über Wirkungen, Nebenwirkungen und Dosierungen der jeweiligen Substanzen aufgeklärt.

Ich erkläre mich auch damit einverstanden, dass jeweils am Anfang der Hauptversuche eine venöse Verweilbraunüle gelegt wird, um die Entnahme von insgesamt 70 ml Blut zu gewährleisten.

Des Weiteren erkläre ich mich einverstanden, zu verschiedenen Zeitpunkten des Experimentes Fragebögen auszufüllen und zu Beginn und am Ende zwei kurze Reaktionstests durchzuführen.

Ich gewährleiste,

1. an dem jeweiligen Untersuchungstag pünktlich um 15 Uhr im Psychologischen Institut, Otto-Behaghel-Str. 10 F, Raum 508, einzutreffen.

Die Termine für die Hauptuntersuchungen sind:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

2. an dem Untersuchungstag keine Schokolade oder kakaohaltigen

- Speisen sowie Nüsse oder Bananen zu mir zu nehmen VII
3. vor 13.00 Uhr an jedem Versuchstag Mittag zu essen
 4. am Vorabend des Untersuchungstages nicht nach 24 Uhr schlafen zu gehen
 5. psychische und körperliche Begleiterscheinungen vor, während oder nach jedem Versuch *unmittelbar* den Untersuchungsleitern mitzuteilen
 6. die Fragen im Gesundheitsfragebogen sowie alle anderen wahrheitsgemäß und gewissenhaft beantwortet zu haben
 7. eigene Lektüre für die Wartezeiten im Experiment mitzubringen
 8. nach Abschluss einer Sitzung nicht mit einem eigenen Fahrzeug nach Hause zu fahren.

Mir ist gesagt worden, dass ich die Versuche ohne Angabe von Gründen abbrechen kann, und dass meine Daten nicht namentlich, sondern in kodierter Form verarbeitet und nicht an Dritte weitergegeben werden. Des weiteren ist mir eine Vergütung für die Teilnahme i.H.v. DM 400.00 nach Abschluss des *gesamten* Versuches zugesagt worden.

Gießen, den _____

(Versuchsleiter)

(Proband)

Fragebogen für Vorlieben

Geben Sie bitte an, ob die folgenden Aussagen auf Sie zutreffen, und durchkreuzen Sie entsprechend „Ja“ oder „Nein“

--	--	--	--

1. Ich wünsche mir oft, ich könnte befristeter.
TAS Ja Nein
EXP Ja Nein
2. Ich mag manche sinnlichen Körpergerüche ganz gern.
DIS Ja Nein
3. Ich mag wilde, ausgelassene Parties.
BS Ja Nein
4. Ich besaß es, einen Film zum zweiten Mal zu sehen.
TAS Ja Nein
EXP Ja Nein
5. Ich tue manchmal gern Dinge, die etwas riskant sind.
DIS Ja Nein
6. Ich erinnere eine fremde Stadt oder einen fremden Stadtteil gern selbst, auch wenn ich mich dabei verirrte.
DIS Ja Nein
BS Ja Nein
7. Ich genieße die Gesellschaft von nickigen Stimmungsmachern.
TAS Ja Nein
EXP Ja Nein
8. Es ist mir langweilig, immer dieselben alten Gesichter zu sehen.
DIS Ja Nein
9. Ich würde gern Wasserski laufen.
DIS Ja Nein
BS Ja Nein
10. Ich habe schon Marihuana probiert oder würde es gern probieren.
DIS Ja Nein
BS Ja Nein
11. Ich bin gern „high“ (durch Alkohol etc.)
DIS Ja Nein
12. Ich finde, ein Mensch, dessen Verhalten sich total voraussetzen läßt, wird langweilig sein.
TAS Ja Nein
13. Ich würde gern versuchen zu surfen.
EXP Ja Nein
14. Ich würde gern Drogen probieren, die Halluzinationen erzeugen.
DIS Ja Nein
15. Ich magde gern neue, aufregende Erfahrungen, auch wenn sie etwas unkonventionell oder illegal sind.
BS Ja Nein
16. Mir macht es keinen Spaß, einen Film zu sehen, dessen Ende ich leicht erraten kann.
TAS Ja Nein
EXP Ja Nein
17. Ich würde gern lernen, ein Flugzeug zu fliegen.
DIS Ja Nein
18. Ich esse gern neue Gerichte, die ich nie vorher probiert habe.
DIS Ja Nein
19. Ich treffe gern jemanden von anderen Geschlecht, das/die körperlich aufregend ist.
BS Ja Nein
20. Es langweilt mich sehr, Filme oder Reden von anderen Leuten anzusehen.
TAS Ja Nein
EXP Ja Nein
21. Ich würde gern Tiefseetauchen gehen.
DIS Ja Nein
22. Ich würde gern auf eine Reise ohne vordefiniertes oder festgelegtes Route und Zeitlimit gehen.
DIS Ja Nein
23. Ich finde, eine Party gelingt immer, wenn man nur für genug Getränke sorgt.
BS Ja Nein
24. Ich bevorzuge Freunde, die aufregend und unberechenbar sind.

25. Ich würde gern mal Fallschirmspringen.
TAS Ja Nein
EXP Ja Nein
26. Ich würde gern Freunde aus Randgruppen, wie z. B. Künstler oder Hippies, gewinnen.
DIS Ja Nein
27. Ich finde, man sollte beachtliche sexuelle Erfahrungen haben, bevor man heiratet.
DIS Ja Nein
28. Ich werde sehr unruhig, wenn ich längere Zeit zu Hause bleiben muß.
BS Ja Nein
29. Ich mache gern Kopfgeränge von einem hohen Sprungbrett.
TAS Ja Nein
EXP Ja Nein
30. Ich würde gern Leute kennenlernen, die homosexuell sind (Männer oder Frauen).
DIS Ja Nein
31. Ich könnte mir vorstellen, das ich mit dem Jet-Set um die ganze Welt fliege, um mich zu amüsieren.
DIS Ja Nein
32. Ich finde, es gibt nichts Schlimmeres als langweilig zu sein.
BS Ja Nein
33. Ich würde gern mit einem kleinen, aber seetüchtigen Segelboot über den Ozean segeln.
TAS Ja Nein
34. Ich finde die knalligen Farben und unregelmäßigen Formen der modernen Kunst oft schön.
EXP Ja Nein
35. Ich sehe mir gern die Sex-Szenen in Filmen an.
DIS Ja Nein
36. Ich mag Leute, die sexuell und geistlich sind, auch wenn sie manchmal andere betreiben.
BS Ja Nein
37. Ich glaube, es muß ein ganz herrliches Gefühl sein, auf Skiern ganz schnell einen hohen Berg herunterzufahren.
TAS Ja Nein
38. Ich finde, man sollte sich ganz individuell kleiden, auch wenn es auf andere ungewöhnlich wirkt.
EXP Ja Nein
39. Am besten fällt ich mich, wenn ich ein paar Gläser getrunken habe.
DIS Ja Nein
40. Ich habe nur faulen oder langweiligen Leuten keine Geduld.
BS Ja Nein

Itemschlüssel für SSS V (Zuckerman et al., 1978,
deutsch: Institut für Psychologie, Differentielle Psychologie und
Persönlichkeitsforschung, Gießen, unveröffentlicht):

TAS (Thrill & Adventure Seeking):	1	5	9	13	17	21	15	18	33	37
EXP (Experience Seeking):	2	6	10	14	18	22	28	30	34	38
DIS (Disinhibition):	3	7	11	15	19	23	27	31	35	39
BS (Boredom Susceptibility):	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40

- was Sie tun oder sagen?
22. Ist "erst denken, dann handeln" Ihr Grundsatz? ja nein P
 23. Glauben Sie, daß ein Abend außer Haus erfolgreicher verläuft, wenn er nicht im Voraus geplant ist? ja nein T
 24. Ist es besser, sich an die Regeln der Gesellschaft zu halten, als seinen eigenen Weg zu gehen? ja nein P
 25. Ändern sich Ihre Interessen häufig? ja nein T
 26. Hätten Sie es gern, daß andere Leute Sie brechen? ja nein P
 27. Schreiben Sie zurück, wenn Sie ausgeschlossen werden? ja nein T
 28. Glauben Sie, daß man gegenüber der eigenen Parfüm eine besondere Verpfändung hat? ja nein P
 29. Treffen Sie Ihre Entscheidungen gewöhnlich schnell? ja nein T
 30. Wägen Sie alle Vor- und Nachteile ab, bevor Sie sich für etwas entscheiden? ja nein T
 31. Zögern Sie es vor, eine Sache zu übernehmen, bevor Sie eine Beurteilung treffen? ja nein T

Handschlüssel für EPQ-P-17
(Differenzielle Psychologie, Gießen, unveröffentlicht)

I	Impulsivitäts-Item aus T (Eysenck, S.B.G. et al., 1988a; dt. Fassung von Eysenck, S.B.G. et al., 1980)	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23
P	Psychotizismus-Item aus EPQ-R-Kurzassung (Eysenck, S.B.G. et al., 1988b)	-2	-4	-6	-8	-10	-12	-14	-16	-18	-20	-22	-24

Sie können die folgenden Fragen mit "ja = trifft zu" bzw. "nein = trifft nicht zu" beantworten. Setzen Sie bitte ein Kreuz (x) in das dafür vorgesehene Kästchen. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Antworten Sie bitte so, wie es für Sie zutrifft.

1. Kommt es vor, daß Sie Dinge spontan kaufen? ja nein T
2. Macht es Ihnen etwas aus, wenn Sie jemandem Geld schulden? ja nein P
3. Tun und sagen Sie im allgemeinen Dinge, ohne vorher zu überlegen? ja nein T
4. Würde es Sie sehr aus der Fassung bringen, wenn Sie ein Kind oder ein Tier leiden sähen? ja nein P
5. Geraten Sie oft in Schwierigkeiten, weil Sie Dinge tun, ohne sie sich vorher zu überlegen? ja nein T
6. Hören Sie eine Abregung sagen Leute, die sich nicht zu beklagen wissen? ja nein P
7. Sind Sie ein impulsiver Mensch? ja nein T
8. Sollte man immer das Gesetz befolgen? ja nein P
9. Denken Sie gewöhnlich erst sorgfältig nach, bevor Sie etwas tun? ja nein T
10. Sind gute Manieren wichtig? ja nein P
11. Tun Sie Dinge oft aus einem momentanen Gefühl heraus? ja nein T
12. Würden Sie Drogen nehmen, die schlafme oder gefährliche Auswirkungen haben können? ja nein P
13. Denken Sie meistens gründlich nach, bevor Sie etwas sagen? ja nein T
14. Sind gutes Benehmen und Sauberkeit wichtig für Sie? ja nein P
15. Gernem Sie häufig in Situationen hinein, von denen Sie später wünschen, Sie hätten wieder heraus? ja nein T
16. Sind Sie der Meinung, daß die Ehe eine atmosphärische Sache ist und abgewandelt werden sollte? ja nein P
17. Begeistern Sie sich manchmal so sehr für neue und aufregende Ideen, daß Sie mögliche nachträgliche Folgen übersehen? ja nein T
18. Stört es Sie, wenn Sie bemerken, daß Sie Fehler in Ihrer eigenen Arbeit gemacht haben? ja nein P
19. Berechnen Sie viel Selbstkontrolle, um sich aus Schwierigkeiten herauszuhalten? ja nein T
20. Vermeiden Sie es, groß zu anderen Leuten zu sein? ja nein P
21. Sind Sie oft überrascht über die Reaktionen der Leute auf das, ja nein T

Geburtsdatum: _____ Geschlecht: _____

Heutiges Datum: _____ Uhrzeit (Testbeginn): _____

TPQ

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen, die man gebrauchen kann, um seine Einstellungen, Meinungen, Interessen und persönlichen Gefühle zu beschreiben. Jede Feststellung kann mit *Stimmt* oder *Stimmt nicht* beantwortet werden. Lesen Sie jede Feststellung und entscheiden Sie, welche Antwort für Sie zutrifft. Setzen Sie entsprechend Ihrer Antwort ein Kreuz (X) in den dafür vorgesehenen Kreis.

Beispiel:

	stimmt	stimmt nicht
Ich weiß, wie ich diesen Fragebogen ausfüllen soll.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

(In diesem Fall ist *Stimmt* angekreuzt. Das würde bedeuten, daß Sie wissen, wie dieser Fragebogen ausgefüllt werden soll.)

Lesen Sie jede Feststellung durch, verbringen Sie aber bitte nicht allzu viel Zeit damit, sich für eine Antwort zu entscheiden.

Bitte beantworten Sie jede Feststellung selbst dann, wenn Sie sich nicht sicher sind, welche Antwort für Sie zutrifft. Kreuzen Sie immer eine Antwort an, und zwar die, welche noch am ehesten für Sie zutrifft.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten, weil jeder Mensch das Recht zu eigenen Anschauungen hat. Beschreiben Sie einfach Ihre persönlichen Gefühle und Meinungen.

- | | stimmt | stimmt nicht |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Sogar in Situationen, die die meisten Leute beunruhigen, bin ich gewöhnlich zuversichtlich, daß alles gut geht. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> HR4 |
| 2. Ich probiere oft Neues nur aus Spaß oder Nervenzitral aus, auch wenn die meisten Leute denken, das sei Zeitverschwendung. | <input checked="" type="radio"/> US4 | <input type="radio"/> |
| 3. Ich bespreche meine Erlebnisse und Gefühle gerne offen mit Freunden anstatt sie für mich zu behalten. | <input checked="" type="radio"/> ED3 | <input type="radio"/> |
| 4. Wenn nichts Besonderes passiert, suche ich gewöhnlich nach etwas Spannendem oder Aufregendem. | <input checked="" type="radio"/> NS4 | <input type="radio"/> |
| 5. Ich bin gewöhnlich mehr als andere besorgt, daß in Zukunft etwas schief gehen könnte. | <input checked="" type="radio"/> HR4 | <input type="radio"/> |
| 6. Mir macht es nichts aus, meine persönlichen Probleme mit Leuten zu diskutieren, die ich erst seit kurzem oder nur oberflächlich kenne. | <input checked="" type="radio"/> ED3 | <input type="radio"/> |
| 7. Ich möchte gerne die meiste Zeit herzliche und enge Freunde um mich herum haben. | <input checked="" type="radio"/> ED3 | <input type="radio"/> |
| 8. Ich bleibe fast immer entspannt und sorglos, auch wenn nahezu jeder andere ängstlich ist. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> HR4 |
| 9. Ich benötige gewöhnlich gute Gründe, bevor ich bereit bin, meine Gewohnheiten zu ändern. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> NS4 |
| 10. Ich muß oft meine momentanen Tätigkeiten unterbrechen, da ich anfangs, mir Sorgen zu machen, daß etwas schief gehen könnte. | <input checked="" type="radio"/> HR4 | <input type="radio"/> |
| 11. Ich hasse es, meine Gewohnheiten zu ändern, auch wenn viele Leute mir erzählen, es gäbe eine neue und bessere Vorgehensweise. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> NS4 |
| 12. Meine Freunde empfinden es als schwierig, etwas über meine Gefühle zu wissen, da ich ihnen nur selten meine innersten Gedanken mitteile. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> ED3 |
| 13. Ich mag es, wenn man ohne strikte Regeln und Vorschriften tun kann, was immer man will. | <input checked="" type="radio"/> US4 | <input type="radio"/> |
| 14. Oft brache ich ab, was ich gerade tue, weil ich Bedenken kriege - auch wenn meine Freunde mir sagen, daß alles gut verlaufen wird. | <input checked="" type="radio"/> HR4 | <input type="radio"/> |
| 15. Es würde mich nicht stören, die ganze Zeit für mich alleine zu sein. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> ED3 |
| | | |
| | stimmt | stimmt nicht |
| 16. Ich mag es, mein Leben gut zu organisieren und Regeln für andere Leute aufzustellen, wenn immer es mir möglich ist. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> NS4 |
| 17. Gewöhnlich handle ich eher auf meine Art und Weise - mehr als den Wünschen anderer zu entsprechen. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> ED3 |
| 18. Ich fühle mich gewöhnlich angespannt und besorgt, wenn ich etwas Neues und Unvertrautes tun muß. | <input checked="" type="radio"/> HR2 | <input type="radio"/> |
| 19. Ich fühle mich oft angespannt und besorgt in mir unbekanntem Situationen, auch wenn andere meinen, es gäbe kaum einen Grund zur Sorge. | <input checked="" type="radio"/> HR2 | <input type="radio"/> |
| 20. Andere denken oft, ich sei zu unabhängig, weil ich nicht das tun will, was sie wollen. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> ED4 |
| 21. Ich bestahe oft darauf, daß etwas genau und ordentlich gemacht wird, auch wenn die meisten Leute meinen, es sei nicht so wichtig. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> US4 |
| 22. Ich mache Dinge oft nach meinem momentanen Gefühl, ohne darüber nachzudenken, wie es in der Vergangenheit getan wurde. | <input checked="" type="radio"/> US4 | <input type="radio"/> |
| 23. In mir unbekanntem Situationen fühle ich mich oft angespannt und besorgt, auch wenn andere meinen, es bestahe überhaupt keine Gefahr. | <input checked="" type="radio"/> HR2 | <input type="radio"/> |
| 24. Ich breche oft dann Regeln und Vorschriften, wenn ich denke, ich komme umgeschwehen davon. | <input checked="" type="radio"/> US4 | <input type="radio"/> |
| 25. Ich gebe nicht viel daran, ob andere mich oder meine Gewohnheiten mögen. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> ED4 |
| 26. Ich bleibe gewöhnlich ruhig und besonnen in Situationen, die die meisten für gesundheitsgefährdend halten. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> HR2 |
| 27. Ich glaube, es ist wichtiger, gegenüber anderen einfühlbar und verständnisvoll zu sein als sechlich und nüchtern. | <input checked="" type="radio"/> ED4 | <input type="radio"/> |
| 28. Ich verliere die Beherrschung schneller als die meisten. | <input checked="" type="radio"/> US4 | <input type="radio"/> |
| 29. Ich habe gewöhnlich so viel Selbstvertrauen, daß ich leicht Dinge tun kann, die die meisten als gefährlich ansehen (wie z.B. mit einem Auto schnell auf einer nassen oder vereisten Straße fahren). | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> HR2 |
| 30. Auf Unerwartetes reagiere ich oft so stark, daß ich dann Dinge sage oder tue, die ich nachher bereue. | <input checked="" type="radio"/> US2 | <input type="radio"/> |

- stimmt nicht stimmt
- 100% 0% 100%
- keine Angabe keine Angabe
61. Ich finde es unheimlich, wenn andere mir nicht die Unterstützung zukommen lassen, die ich von ihnen erwarte. ● NS4 0
62. Mir gelingt es gewöhnlich ganz gut, eine lustige Geschichte zu erzählen oder einen Spaß auf Kosten eines anderen zu machen, indem ich es mit der Wahrheit nicht so genau nehme. ● NS4 0
63. Ich kann gewöhnlich den ganzen Tag über aktiv sein, ohne mich anstrengen zu müssen. 0 ● HA4
64. Der Verlust eines guten Freundes trifft mich gewöhnlich stärker als die meisten. ● RD3 0
65. Mir fällt es schwer zu lügen, auch wenn ich dadurch die Gefühle meines Gegenüber schützen könnte. 0 ● NS4
66. Ich kann besser Geld sparen als andere. 0 ● NS3
67. Auch wenn Probleme in einer Freundschaft aufgetreten sind, versuche ich fast immer, sie irgendwie aufrecht zu erhalten. ● RD3 0
68. Ich erhole mich langsamer von kleineren Krankheiten oder Streit als die meisten. ● HA4 0
69. Ich brauche viel zusätzliche Ruhe, Unterstützung oder Zuspruch, um mich von kleineren Krankheiten oder Streit zu erholen. ● HA4 0
70. Oft gehe ich solange Geld aus, bis ich keine mehr habe oder mich sogar verschulde, indem ich mein Konto überziehe. ● NS3 0
71. Ich rege mich nur selten auf, wenn ich nicht die Beachtung erfahre, die ich verdiene. -100% keine Angabe 0
72. Weil ich so oft spontan zuviel Geld ausgabe, fällt es mir schwer, Geld zu sparen - auch für besondere Vorhaben wie zum Beispiel einen Urlaub. ● NS3 0
73. Es fällt mir sehr schwer, mit Änderungen in meinen Gewohnheiten klar zu kommen, weil ich dadurch so angespannt, müde und besorgt werde. ● HA4 0
74. Wenn ich aufgebracht oder innerlich erregt bin, fühle ich mich unter Freunden gewöhnlich besser, als wenn ich alleine bin. ● RD3 0
75. Ich fühle mich gewöhnlich viel zuversichtlicher und energiegeladener als die meisten, auch nach kleineren Krankheiten oder Streit. 0 ● HA4

- stimmt nicht stimmt
- 100% 0% 100%
- keine Angabe keine Angabe
76. Manche denken, ich gehe zu sparsam oder geizig mit meinem Geld um. 0 ● NS3
77. Oft versuche ich dasselbe immer und immer wieder, auch wenn ich damit über längere Zeit keinen Erfolg hatte. ● RD2 0
78. Es fällt mir schwer, Geld mit Freunden für mich selbst auszugeben, auch wenn ich eine Menge Geld gespart habe. 0 ● NS3
79. Ich lasse es nur selten dazu kommen, daß ich mich aufregge oder frustriert bin. Wenn etwas nicht funktioniert, tue ich einfach etwas anderes. 0 ● RD2
80. Ich erhole mich schneller von kleineren Krankheiten oder Streit als die meisten anderen. 0 ● HA4
81. Ich hasse es, Entscheidungen nur aufgrund meines ersten Eindrucks zu treffen. 0 ● NS2
82. Ich danke, ich werde in Zukunft sehr viel Glück haben. 0 ● HA4
83. Ich bin oft tief bewegt von einer guten Rede oder einem Gedicht. ● RD4 0
84. Wenn ich in Verlegenheit gebracht werde oder eine Demütigung erfahre, komme ich sehr schnell darüber hinweg. 0 ● HA4
85. Ich gehe viel lieber alle, bewährte und zuverlässige Wege als neue und forschrittfähige auszuprobieren. 0 ● NS4
86. Ich behalte meine Probleme lieber für mich. 0 ● RD3
87. Ich spare lieber mein Geld als es für Unterhaltung oder Abenteuer auszugeben. 0 ● NS3
88. Auch wenn ich mit Freunden zusammen bin, mag ich mich nicht gerne mitzu sehr öffnen. 0 ● RD3
89. Ich fühle mich in fast allen sozialen Situationen sicher und selbstbewußt. 0 ● HA3
90. Gewöhnlich mag ich es, "cool" und von anderen unbeeinträchtigt zu bleiben. 0 ● RD3

- | | stimmt | stimmt |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | stark | nicht |
| 91. Ich mache mir niemals Sorgen um schreckliche Dinge, die in der Zukunft passieren könnten. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> HA1 |
| 92. Ich arbeite wesentlich härter als die meisten anderen. | <input checked="" type="radio"/> RD2 | <input type="radio"/> |
| 93. In Gesprächen bin ich ein viel besserer Zuhörer als Redner. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> NS4 |
| 94. Ich bereite anderen gerne so viel Freude wie nur möglich. | <input checked="" type="radio"/> RD4 | <input type="radio"/> |
| 95. Es spielt keine Rolle, welches Problem mich gerade beschäftigt, ich denke immer, daß es sich zum Guten wenden wird. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> HA1 |
| 96. Ich bleibe lieber zuhause als zu reisen und neue Gegenden zu erkunden. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> NS4 |
| 97. Ich bin gewöhnlich so stark auf ein Ziel ausgerichtet, daß ich weiterarbeite, selbst wenn andere schon lange aufgegeben haben. | <input checked="" type="radio"/> RD1 | <input type="radio"/> |
| 98. Was auch immer ich anpecke, ich habe gewöhnlich Glück. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> HA1 |
| 99. Bei allem was ich tue, achte ich schon sehr genau auf die Details. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> NS2 |
| 100. Es fällt mir leicht, meine Gedanken zu ordnen, während ich mit jemandem rede. | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> HA3 |

Kontrollieren Sie bitte, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.

Hemichlüssel für TPQ (Cloninger, 1987, dt. Übersetzung von Weyers, Krebs & Janke, Würzburg)

Novelty Seeking Subscales:	
NS1:	Exploratory excitability vs. stoic rigidity 24 -9 -11 -40 43 -85 -93 -98
NS2:	Impulsiveness vs. Reflection 30 -46 48 50 -55 -56 -81 -93
NS3:	Extravagance vs. Reserve -32 -86 70 72 -78 -78 -87
NS4:	Disorderliness vs. Regimentation 13 -16 -21 22 24 29 -35 60 62 -85
NS: Total Novelty Seeking: NS1 + NS2 + NS3 + NS4	
Harm Avoidance Subscales:	
HA1:	Anticipatory worry & pessimism vs. unflinching optimism -1 5 -9 10 14 -92 -94 -91 -95 -98
HA2:	Fear of uncertainty 18 19 23 -26 -26 -47 -51
HA3:	Shyness with strangers 33 37 38 -42 -44 -89 -100
HA4:	Fatigability & Asthenia 49 54 57 -59 -63 68 69 73 -75 -80
HA: Total Harm Avoidance: HA1 + HA2 + HA3 + HA4	
Reward Dependence Subscales:	
RD1:	Sentimentality 27 31 34 83 94
RD2:	Persistence 39 41 -45 -52 -53 77 -79 92 97
RD3:	Attachment 36 7 -12 -15 64 67 74 -86 -86 -90
RD4:	Dependence -17 -20 -25 -38 -50
RD: Total Reward Dependence: RD1 + RD2 + RD3 + RD4	

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert Cortisol ng/ml	SEM
DIS - (Niedrige Werte in DIS)	Placebo	15:20	101,654	10,709
		16:00	70,735	6,405
		16:30	59,690	6,334
		17:00	43,770	4,380
		17:30	44,045	5,774
		18:00	44,753	4,679
		18:30	43,034	7,00
	<u>Citalopram</u>	15:20	95,239	8,350
		16:00	65,106	5,604
		16:30	57,163	5,159
		17:00	50,874	5,057
		17:30	51,782	6,011
		18:00	59,933	6,624
		18:30	59,564	6,983
DIS + (Hohe Werte in DIS)	Placebo	15:20	120,168	9,815
		16:00	86,408	5,870
		16:30	69,649	5,692
		17:00	59,274	3,936
		17:30	56,202	5,189
		18:00	52,194	4,205
		18:30	54,456	6,291
	<u>Citalopram</u>	15:20	115,479	7,653
		16:00	81,390	5,136
		16:30	65,483	4,637
		17:00	63,780	4,545
		17:30	63,848	5,402
		18:00	66,608	5,953
		18:30	63,222	6,276

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert Cortisol ng/ml	SEM
DIS - (Niedrige Werte in DIS)	Placebo	15:20	101,654	10,709
		16:00	70,735	6,405
		16:30	59,690	6,334
		17:00	43,770	4,380
		17:30	44,045	5,774
		18:00	44,753	4,679
		18:30	43,034	7,00
	<u>Mazindol</u>	15:20	105,640	7,842
		16:00	78,362	7,556
		16:30	64,892	6,530
		17:00	71,603	7,318
		17:30	84,860	9,904
		18:00	94,131	9,030
		18:30	92,455	7,526
DIS + (Hohe Werte in DIS)	Placebo	15:20	120,168	9,815
		16:00	86,408	5,870
		16:30	69,649	5,692
		17:00	59,274	3,936
		17:30	56,202	5,189
		18:00	52,194	4,205
		18:30	54,456	6,291
	<u>Mazindol</u>	15:20	101,533	7,335
		16:00	80,202	7,068
		16:30	68,162	5,985
		17:00	69,136	6,707
		17:30	86,332	9,078
		18:00	95,804	8,276
		18:30	101,835	6,898

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert Cortisol ng/ml	SEM
NS2 - (Niedrige Werte in NS2)	Placebo	15:20	115,45	10,509
		16:00	83,962	6,334
		16:30	70,744	6,085
		17:00	54,649	4,493
		17:30	57,080	5,548
		18:00	56,950	4,221
		18:30	61,196	6,341
	<u>Citalopram</u>	15:20	110,724	8,302
		16:00	78,9	5,588
		16:30	65,265	5,054
		17:00	58,247	5,1
		17:30	58,265	5,952
		18:00	66,48	6,402
		18:30	59,182	5,890
NS2 + (Hohe Werte in NS2)	Placebo	15:20	107,799	10,745
		16:00	74,564	6,476
		16:30	59,413	6,085
		17:00	49,869	4,493
		17:30	44,234	5,548
		18:00	40,489	4,221
		18:30	37,071	6,341
	<u>Citalopram</u>	15:20	101,664	8,489
		16:00	68,725	5,713
		16:30	59,587	5,054
		17:00	58,594	5,1
		17:30	58,886	5,952
		18:00	60,266	6,402
		18:30	58,706	5,89

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert Cortisol ng/ml	SEM
NS2 - (Niedrige Werte in NS2)	Placebo	15:20	115,45	10,509
		16:00	83,962	6,334
		16:30	70,744	6,085
		17:00	54,649	4,493
		17:30	57,080	5,548
		18:00	56,950	4,221
		18:30	61,196	6,341
	<u>Mazindol</u>	15:20	108,078	7,466
		16:00	87,883	7,003
		16:30	71,334	6,202
		17:00	74,184	7,027
		17:30	89,636	9,527
		18:00	100,903	8,584
		18:30	108,731	6,936
NS2 + (Hohe Werte in NS2)	Placebo	15:20	107,799	10,745
		16:00	74,564	6,476
		16:30	59,413	6,085
		17:00	49,869	4,493
		17:30	44,234	5,548
		18:00	40,489	4,221
		18:30	37,071	6,341
	<u>Mazindol</u>	15:20	99,972	7,814
		16:00	71,726	7,328
		16:30	62,988	6,341
		17:00	66,167	7,185
		17:30	81,095	9,741
		18:00	87,826	8,776
		18:30	86,202	7,092

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert Cortisol ng/ml	SEM
P-ImpUSS - (Niedrige Werte in P-ImpUSS)	Placebo	15:20	111,788	10,201
		16:00	78,440	6,206
		16:30	69,041	6,401
		17:00	52,915	4,702
		17:30	52,620	5,987
		18:00	48,805	4,806
		18:30	52,077	7,161
	Citalopram	15:20	107,537	8,084
		16:00	78,447	5,421
		16:30	58,049	5,107
		17:00	51,623	5,204
		17:30	52,562	6,108
		18:00	57,902	6,718
		18:30	52,422	6,048
P-ImpUSS + (Hohe Werte in P-ImpUSS)	Placebo	15:20	111,637	10,655
		16:00	80,140	6,482
		16:30	63,248	5,987
		17:00	52,794	4,399
		17:30	49,956	5,6
		18:00	47,948	4,496
		18:30	45,556	6,699
	Citalopram	15:20	104,822	8,443
		16:00	69,057	5,662
		16:30	64,312	4,777
		17:00	63,745	4,868
		17:30	64,763	5,713
		18:00	68,111	6,284
		18:30	63,562	5,657

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert Cortisol ng/ml	SEM
P-ImpUSS - (Niedrige Werte in P-ImpUSS)	Placebo	15:20	111,788	10,201
		16:00	78,440	6,206
		16:30	69,041	6,401
		17:00	52,915	4,702
		17:30	52,620	5,987
		18:00	48,805	4,806
		18:30	52,077	7,161
	Mazindol	15:20	106,071	7,484
		16:00	84,810	7,124
		16:30	63,141	6,745
		17:00	65,631	7,604
		17:30	83,716	10,292
		18:00	98,598	9,225
		18:30	98,564	7,635
P-ImpUSS + (Hohe Werte in P-ImpUSS)	Placebo	15:20	111,637	10,655
		16:00	80,140	6,482
		16:30	63,248	5,987
		17:00	52,794	4,399
		17:30	49,956	5,6
		18:00	47,948	4,496
		18:30	45,556	6,699
	Mazindol	15:20	100,710	7,652
		16:00	73,629	7,284
		16:30	70,577	6,157
		17:00	74,568	6,942
		17:30	88,435	9,395
		18:00	93,364	8,421
		18:30	99,713	6,970

Cortisolresponse auf Citalopram	Cortisolresponse auf Mazindol	Mittlerer Skalenwert	SEM
niedrig	niedrig	5,188	0,472
	hoch	5,714	0,713
hoch	niedrig	5,875	0,667
	hoch	6,0	0,458

Mittlerer Skalenwert in DIS	Uhrzeit	Mittelwert von $z(M-P) - z(C-P)$	SEM
niedrig	16:30	0,175	0,199
	17:00	0,442	0,267
	17:30	0,262	0,297
	18:00	0,138	0,278
	18:30	-0,1	0,255
hoch	16:30	-0,004	0,178
	17:00	-0,102	0,239
	17:30	-0,002	0,266
	18:00	-0,005	0,249
	18:30	0,008	0,228

NS2

Cortisolresponse auf Citalopram	Cortisolresponse auf Mazindol	Mittlerer Skalenwert	SEM
niedrig	niedrig	5,687	0,385
	hoch	6,0	0,582
hoch	niedrig	4,5	0,545
	hoch	5,765	0,374

Mittlerer Skalenwert in NS2	Uhrzeit	Mittelwert von $z(M-P) - z(C-P)$	SEM
niedrig	16:30	0,140	0,191
	17:00	0,295	0,262
	17:30	0,255	0,286
	18:00	0,2	0,266
	18:30	0,358	0,218
hoch	16:30	0,004	0,191
	17:00	-0,001	0,262
	17:30	-0,006	0,286
	18:00	-0,153	0,266
	18:30	-0,224	0,218

Cortisolresponse auf Citalopram	Cortisolresponse auf Mazindol	Mittlerer Itemwert	SEM
niedrig	niedrig	0,395	0,029
	hoch	0,41	0,042
hoch	niedrig	0,446	0,04
	hoch	0,429	0,028

Mittlerer Itemwert in P-ImpUSS	Uhrzeit	Mittelwert von $z(M-P) - z(C-P)$	SEM
niedrig	16:30	0,118	0,201
	17:00	0,24	0,285
	17:30	0,247	0,312
	18:00	0,343	0,283
	18:30	0,248	0,230
hoch	16:30	0,135	0,179
	17:00	0,101	0,254
	17:30	-0,001	0,278
	18:00	-0,182	0,252
	18:30	0,002	0,204

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert Cortisol ng/ml	SEM
NS - (Niedrige Werte in NS)	Placebo	15:20	110,563	10,316
		16:00	81,863	6,253
		16:30	63,389	6,062
		17:00	51,75	4,425
		17:30	50,08	5,593
		18:00	48,423	4,475
		18:30	51,324	6,681
	<u>Citalopram</u>	15:20	107,29	8,179
		16:00	76,012	5,553
		16:30	62,863	4,982
		17:00	57,213	4,986
		17:30	57,465	5,822
		18:00	61,511	6,287
		18:30	55,257	5,71
NS + (Hohe Werte in NS)	Placebo	15:20	113,02	11,028
		16:00	76,536	6,685
		16:30	66,921	6,331
		17:00	52,815	4,622
		17:30	51,287	5,842
		18:00	49,042	4,674
		18:30	46,744	6,978
	<u>Citalopram</u>	15:20	105,156	8,744
		16:00	71,540	5,936
		16:30	61,95	5,204
		17:00	59,738	5,208
		17:30	59,787	6,081
		18:00	65,404	6,567
		18:30	62,967	5,964

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert Cortisol ng/ml	SEM
NS - (Niedrige Werte in NS)	Placebo	15:20	110,563	10,436
		16:00	81,863	6,326
		16:30	63,389	6,116
		17:00	51,75	4,473
		17:30	50,08	5,639
		18:00	48,423	4,508
		18:30	51,324	6,736
	<u>Mazindol</u>	15:20	104,143	7,358
		16:00	81,324	7,055
		16:30	64,159	6,094
		17:00	67,102	6,894
		17:30	84,461	9,366
		18:00	90,505	8,466
		18:30	103,117	7,084
NS + (Hohe Werte in NS)	Placebo	15:20	113,305	11,432
		16:00	76,709	6,93
		16:30	67,583	6,538
		17:00	53,057	4,782
		17:30	51,968	6,029
		18:00	49,648	4,82
		18:30	47,573	7,201
	<u>Mazindol</u>	15:20	104,29	8,06
		16:00	78,789	7,728
		16:30	70,79	6,515
		17:00	73,88	7,37
		17:30	86,602	10,013
		18:00	99,087	9,05
		18:30	91,544	7,573

Cortisolresponse auf Citalopram	Cortisolresponse auf Mazindol	Mittlerer Skalenwert	SEM
niedrig	niedrig	17,188	1,115
	hoch	20,429	1,686
hoch	niedrig	19,5	1,578
	hoch	18,437	1,115

Haupteffekt Citalopram Response:

$F(1; 43) = 0,01$ $p = 0,9$

Haupteffekt Mazindol Response:

$F(1; 43) = 0,61$ $p = 0,44$

Interaktion Citalopram Resp. x Mazindol Resp.:

$F(1; 43) = 2,37$ $p = 0,13$

Mittlerer Skalenwert in NS	Uhrzeit	Mittelwert von $z(M-P) - z(C-P)$	SEM
niedrig	16:30	-0,001	0,185
	17:00	0,008	0,258
	17:30	0,009	0,282
	18:00	0,002	0,263
	18:30	0,315	0,215
hoch	16:30	0,208	0,194
	17:00	0,196	0,27
	17:30	0,009	0,295
	18:00	0,002	0,275
	18:30	-0,205	0,225

Haupteffekt NS:

$F(1; 42) = 0,021$ $p = 0,88$

Interaktion Zeit x NS:

$F(1; 42) = 2,85$ $p = 0,099^*$

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert GH ng/ml	SEM
P-ImpUSS - (Niedrige Werte in P-ImpUSS)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	1,557	0,679
		17:00	0,962	0,372
		17:30	0,775	0,326
		18:00	0,919	0,589
		18:30	2,131	0,715
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	1,931	0,847
		17:00	2,156	0,79
		17:30	4,070	1,206
		18:00	3,636	1,221
		18:30	3,837	1,192
P-ImpUSS + (Hohe Werte in P-ImpUSS)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	0,944	0,65
		17:00	1,034	0,356
		17:30	1,358	0,312
		18:00	1,783	0,564
		18:30	1,007	0,684
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	0,811	0,007
		17:00	0,756	1,016
		17:30	1,155	1,847
		18:00	1,169	2,294
		18:30	1,141	1,622
<p><i>Haupteffekt P-ImpUSS:</i> F (1; 44) = 0,02 p = 0,87 <i>Interaktion P-ImpUSS x Mazindol:</i> F (1; 44) = 0,1 p = 0,75 <i>Interaktion P-ImpuSS x Zeit x Mazindol:</i> F (4; 176) = 0,27 p = 0,89</p>				

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert GH ng/ml	SEM
DIS - (Niedrige Werte in DIS)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	1	0,654
		17:00	1,02	0,357
		17:30	1,317	0,389
		18:00	1,462	0,584
		18:30	1,486	0,696
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	1,394	0,812
		17:00	2,297	0,763
		17:30	3,378	1,152
		18:00	4,495	1,257
		18:30	4,79	1,143
DIS + (Hohe Werte in DIS)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	1,36	0,627
		17:00	0,934	0,342
		17:30	1,113	0,373
		18:00	1,386	0,56
		18:30	1,591	0,668
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	2,0	0,778
		17:00	2,226	0,732
		17:30	4,65	1,105
		18:00	4,268	1,206
		18:30	3,103	1,096
<p><i>Haupteffekt DIS:</i> F (1; 46) < 0,001 p = 0,99</p> <p><i>Interaktion DIS x Mazindol:</i> F (1; 46) = 0,002 p = 0,96</p> <p><i>Interaktion DIS x Zeit x Mazindol:</i> F (4; 184) = 1,05 p = 0,38</p>				

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert GH ng/ml	SEM
NS2 - (Niedrige Werte in NS2)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	0,917	0,631
		17:00	1,045	0,346
		17:30	0,951	0,309
		18:00	0,606	0,531
		18:30	0,902	0,661
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	1,361	0,784
		17:00	1,847	0,73
		17:30	3,076	1,106
		18:00	3,257	1,13
		18:30	3,082	1,1
NS2 + (Hohe Werte in NS2)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	1,546	0,672
		17:00	0,904	0,368
		17:30	1,178	0,329
		18:00	2,177	0,566
		18:30	2,208	0,704
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	2,177	0,835
		17:00	2,829	0,779
		17:30	5,128	1,179
		18:00	5,011	1,204
		18:30	4,618	1,172
<p><u>Haupteffekt NS2:</u> F (1; 45) = 2,51 p = 0,12 <u>Interaktion NS2 x Mazindol:</u> F (1; 45) = 0,56 p = 0,45 <u>Interaktion NS2 x Zeit x Mazindol:</u> F (4; 180) = 3,21 p = 0,79</p>				

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert GH ng/ml	SEM
NS - (Niedrige Werte in NS)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	1,064	0,621
		17:00	1,078	0,339
		17:30	1,099	0,303
		18:00	0,984	0,538
		18:30	1,014	0,652
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	0,855	0,747
		17:00	1,309	0,688
		17:30	3,066	1,082
		18:00	3,112	1,101
		18:30	2,608	1,056
NS + (Hohe Werte in NS)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	1,393	0,691
		17:00	0,857	0,377
		17:30	1,006	0,337
		18:00	1,785	0,599
		18:30	2,132	0,725
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	2,842	0,831
		17:00	3,541	0,765
		17:30	5,239	1,204
		18:00	5,273	1,225
		18:30	5,278	1,175
<p><u>Haupteffekt NS:</u> F (1; 45) = 3,86 p = 0,05*</p> <p><u>Interaktion NS x Mazindol:</u> F (1; 45) = 4,17 p = 0,04*</p> <p><u>Interaktion NS x Zeit x Mazindol:</u> F (4; 180) = 0,17 p = 0,95</p>				

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert GH ng/ml	SEM
NS1 - (Niedrige Werte in NS1)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	0,444	0,702
		17:00	0,593	0,384
		17:30	0,913	0,425
		18:00	2,037	0,632
		18:30	1,672	0,766
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	0,56	0,869
		17:00	2,09	0,839
		17:30	4,272	1,277
		18:00	4,705	1,387
		18:30	3,794	1,278
NS1 + (Hohe Werte in NS1)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	1,52	0,568
		17:00	1,14	0,311
		17:30	1,402	0,344
		18:00	1,034	0,512
		18:30	1,455	0,62
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	2,463	0,703
		17:00	2,38	0,679
		17:30	3,876	1,034
		18:00	4,065	1,123
		18:30	3,831	1,034
<p><u>Haupteffekt NS1:</u> F (1; 46) = 0,087 p = 0,769</p> <p><u>Interaktion NS1 x Mazindol:</u> F (1; 46) = 0,004 p = 0,95</p> <p><u>Interaktion NS1 x Zeit x Mazindol:</u> F (4; 184) = 0,315 p = 0,868</p>				

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert Cortisol ng/ml	SEM
NS1 - (Niedrige Werte in NS1)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	67,714	6,925
		17:00	54,794	5,041
		17:30	53,947	6,373
		18:00	50,434	5,076
		18:30	56,932	7,524
	<u>Citalopram</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	60,761	5,741
		17:00	59,007	5,763
		17:30	62,021	6,686
		18:00	71,592	7,1
		18:30	61,83	7,612
NS1 + (Hohe Werte in NS1)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	64,249	5,552
		17:00	51,122	4,042
		17:30	49,226	5,11
		18:00	48,284	4,07
		18:30	44,81	6,032
	<u>Citalopram</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	63,744	4,603
		17:00	58,196	4,621
		17:30	56,689	5,361
		18:00	58,551	5,693
		18:30	61,416	6,103
<p><u>Haupteffekt NS1:</u> F (1; 44) = 0,542 p = 0,465 <u>Interaktion NS1 x Citalopram:</u> F (1; 44) = 0,074 p = 0,787 <u>Interaktion NS1 x Zeit x Citalopram:</u> F (4; 176) = 1,341 p = 0,257</p>				

	Medikament	Uhrzeit	Mittelwert Cortisol ng/ml	SEM
NS1 - (Niedrige Werte in NS1)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	67,714	6,993
		17:00	54,794	5,098
		17:30	53,947	6,432
		18:00	50,434	5,116
		18:30	56,932	7,589
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	68,703	7,124
		17:00	69,104	7,997
		17:30	83,209	10,806
		18:00	90,679	9,637
		18:30	97,395	8,299
NS1 + (Hohe Werte in NS1)	Placebo	15:20		
		16:00		
		16:30	64,665	5,71
		17:00	51,247	4,163
		17:30	49,679	5,251
		18:00	48,726	4,177
		18:30	45,384	6,197
	<u>Mazindol</u>	15:20		
		16:00		
		16:30	64,963	5,817
		17:00	71,188	6,529
		17:30	86,87	8,823
		18:00	99,813	7,868
		18:30	97,427	6,776
<p><u>Haupteffekt NS1:</u> F (1; 43) = 0,034 p = 0,854</p> <p><u>Interaktion NS1 x Mazindol:</u> F (1; 43) = 1,084 p = 0,304</p> <p><u>Interaktion NS1 x Zeit x Mazindol:</u> F (4; 172) = 0,224 p = 0,925</p>				

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich in der Entstehungszeit dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. Petra Netter für ihre geduldige und stets freundliche Betreuung und die intensive kritische Beratung.

Auch Herrn Dr. Dr. J. Hennig möchte ich hier für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Vielen Dank an Oliver Perle für die Unterstützung im Kampf mit den Widrigkeiten des Computers.

Insbesondere auch ein ganz großes Dankeschön an meine Mutter, durch deren liebevolle und großzügige Unterstützung dies alles erst möglich wurde.

Lebenslauf

Sylvia Ursula Wanke

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 15.04.1975
Geburtsort: Bad-Homburg v.d.H.
Familienstand: ledig
Konfession: evangelisch

Ausbildungsdaten

1981- 1985 Grundschule Ober-Erlenbach (Bad-Homburg)
1985 - 1994 Besuch des humanistischen Gymnasiums Kaiserin-Friedrich Schule in Bad-Homburg
1994 Abitur
Okt. 1994 Beginn Medizinstudium in Giessen
1997 / 1998 Physicum / 1.Staatsexamen
1998- 2000 Sitzwachen im psychiatrischen Krankenhaus – Giessen
August 2000 2.Staatsexamen
1999- 2000 Doktorarbeit im Bereich der Psychologie
Okt.2000 – Okt. 2001 Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Bad- Homburg
Nov. 2001 3. Staatsexamen
Febr.02 – Febr.03 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Innere Medizin des Kreiskrankenhaus Bad- Homburg
Seit Februar 2003 Ärztin im Praktikum im Heilig-Geist KH – Frankfurt/ Main für Psychotherapeutische Medizin

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegten Daten selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Giessen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“