

2 Literaturübersicht

2.1 Alkohol

Alkohol wird als Lösungs- und Konservierungsmittel, aber auch als Brenn- und Kraftstoff genutzt. Medizinische Verwendung findet Alkohol hauptsächlich als Desinfektionsmittel, mit Wasser verdünnt als gewebeabschwellender, kühlender Umschlag, durchblutungsfördernde Einreibung oder als Galenikum. Im Zusammenhang mit Sucht steht der Begriff „Alkohol“ für das wohl wichtigste Genussgift Ethanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, Ethylalkohol), welches in hohen Dosen tödlich wirken kann. Die eigentliche toxikologische Bedeutung des Ethanols erwächst aus der Aufnahme von alkoholhaltigen Getränken (ESTLER, 2000; SCHMIDT, 1986). Konsumiert werden diese für gewöhnlich mit nicht mehr als 50 Volumenprozent. Aufgrund seiner entspannenden, enthemmenden und sedierenden Wirkung birgt Ethanol als Rauschmittel ein nicht zu unterschätzendes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential (KARLSON, 1988; SCHMIDT 1986).

Ethanol entsteht aus der alkoholischen Vergärung von Mono-, Di- oder Polysacchariden in Gegenwart von Hefe. Mittels Destillation wird eine Konzentrierung des dadurch entstandenen Alkohols erreicht. Ethanol in reiner Form enthält 96% Ethanol und 4% Wasser. Künstlich kann Ethanol auch aus Ethylen/Acetylen synthetisiert werden (FORTH et al., 2001; KARLSON, 1988).

Nach oraler Aufnahme wird Ethanol durch Diffusion praktisch vollständig resorbiert. Die Resorption beginnt schon im Mund- und Pharynxbereich, vor allem bei der Aufnahme in kleinen Schlucken. Da in diesem Fall die Leber umgangen wird, ist die Wirkung schneller und intensiver. Der Hauptanteil wird aber im Magen und Dünndarm resorbiert und gelangt so in die Blutbahn. Dabei sind die quantitativen Verhältnisse stark abhängig vom Füllungszustand des Intestinal-Trakts. Nach der Resorption verteilt sich Ethanol gleichmäßig im gesamten Körperwasser (FORTH et al., 2001; KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1981). Da Alkohol sowohl lipo- als auch hydrophil ist, passiert er ungehindert sämtliche Blutschranken wie z.B. die Blut-Hirn-Schranke und ist daher innerhalb weniger Minuten im Gehirn nachweisbar (DIAMOND und GORDON, 1997). Wegen des raschen Konzentrationsausgleichs gilt der Blutalkoholspiegel als repräsentativ für die Konzentration im ZNS, dem wesentlichen Wirkungsort (FORTH et al., 2001). Alkohol erscheint über die Plazenta im Embryo und diffundiert mit dem Blutfluss in die Muttermilch.

95% des Ethanol werden im Organismus metabolisiert (ESTLER, 2000). Die Elimination von unverändertem Ethanol durch Niere, Atemluft und Haut beträgt nur wenige Prozent (KUSCHNSKY und LÜLLMANN, 1981). Ethanol wird enzymatisch im Zytosol der Leberzelle zu Acetat (Essigsäure) abgebaut. In einem ersten Schritt katalysiert die Alkohol-Dehydrogenase (A-DH) die Umwandlung des Alkohols zum Acetaldehyd in Anwesenheit von Nicotinamidadeninnucleotid (NAD^+), das dabei reduziert wird (NADH_2). Darauf folgt die weitere Oxidation des Acetaldehyds zu Acetat, die durch die Aldehyd-Dehydrogenase (AL-DH) ebenfalls unter Beteiligung von NAD^+ katalysiert wird. Bei diesem Abbau wird im Zytosol vorhandenes NAD^+ verbraucht, das nur langsam regeneriert werden kann. Das Acetat kann nach Aktivierung zu Acetyl-CoA in den Citratzyklus eingeschleust oder zum Aufbau von Fett verwendet werden. Der geschwindigkeitsbegrenzende Schritt beim Ethanolabbau ist die Verfügbarkeit von NAD^+ . Da dieser Schritt schon bei geringen Ethanolkonzentrationen überfordert ist, erweist sich die Elimination als konzentrationsunabhängig und damit zeitlinear. Die Abbaugeschwindigkeit ändert sich durch Gewöhnung oder Abhängigkeit nicht, bzw. erfolgt die Elimination beim Gewöhnten praktisch gleich schnell wie beim Normalen. Andere Abbauwege des Ethanol, die biochemisch prinzipiell noch möglich wären, spielen bei der Elimination keine quantitative Rolle (ESTLER, 2000; KARLSON, 1988; KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1981). Ab 2‰ Alkohol im Blut überwiegen die Zeichen der Narkose, bei Alkoholikern kann sich jedoch diese Grenze merklich nach oben verschieben (FORTH et al., 2001).

Alkohol liefert 7,1 kcal (29,7 kJ) pro Gramm und kann als Teilenergiequelle im Stoffwechsel von Lebewesen dienen (FORTH et al., 2001). Dies konnte auch im Tierversuch nachvollzogen werden. Hierbei reduzieren alkoholkonsumierende Ratten aufgenommenes Futter im Vergleich zu alkoholabstinenten Tieren ungefähr um die Menge, die dem kalorischen Wert des aufgenommenen Alkohols entspricht (ERAVCI et al., 1997; WOLFFGRAMM, 1990, 1991).

2.2 Opioide

Geschichte

Das Opium wird aus dem Saft (griechisch opos) der Mohnpflanze, *Papaver somniferum*, gewonnen, deren betäubende Wirkung schon in der Antike bekannt war. Homer (9. Jahrhundert v.Chr.) zum Beispiel spricht von dem „betäubenden Mohn, vom Mohn getränkt mit lethäischem Schlummer“.

In der Heilkunde war das Theriak (Antidotum), ein opiumhaltiges Mittel, über Jahrhunderte als universelles Heilmittel bekannt. Erst mit Paracelsus (1493-1541), der das Opium eine „lobenswerte, rühmliche Arznei“ nannte, etablierte sich dieses als Pharmakon der neuzeitlichen Medizin (THAMM, 1994).

1700 n.Chr. beginnt man in China, Opium zu rauchen. Der nichtmedizinische Gebrauch wird verboten. Dieses Verbot wird jedoch durch die Ostindische Kompanie umgangen, die ihre Überschussmengen Opium in China absetzt. 1800 n.Chr. öffnet der erste und zweite Opiumkrieg Chinas Häfen für den freien Import von Opium (ESTLER, 2000).

Anfang des 19. Jh. isolierte der Apotheker Adam Sertürner aus Opium das Morphin als erstes Alkaloid überhaupt und erkannte, dass es der wichtigste Wirkstoff war. Um die Jahrhundertwende wurde Heroin synthetisiert und als Hustenmittel verwendet. Die ersten vollsynthetischen Opioide waren Pethidin (1939) und Methadon (1945). Der erste Opioidantagonist, Nalorphin, wurde in den 50er Jahren entwickelt und als Antidot bei Morphinvergiftungen verwendet.

Bei der Suche nach endogenen Opioiden im tierischen Organismus entdeckten Hughes und Kosterlitz 1975 die ersten Vertreter dieser Substanzklasse, erkannten sie als Peptide und benannten sie nach ihrer Herkunft aus dem Gehirn „Enkephaline“. Kurz danach wurden zwei weitere Gruppen von Opiodpeptiden, das β -Endorphin und die Dynorphine, beschrieben. Pharmakologische Untersuchungen mit diesen Substanzen führten zum Nachweis von spezifischen Bindungsstellen für Opioide und zur Bestätigung sowie Erweiterung der bereits 1967 von William Martin empfohlenen Klassifizierung der Opioidrezeptor-Typen. (FORTH et al., 2001)

Einteilung der Opioide

Die Bezeichnung „Opioid“ ist ein Überbegriff für alle Substanzen mit opioidderger Wirkung, unabhängig von ihrer chemischen Struktur (FREY und LÖSCHER, 2002).

Man unterscheidet körperfremde (exogene) Opiate mit Alkaloidstruktur und körpereigene (endogene) Peptide mit opiatähnlichen Wirkungen, sogenannte endogene Opioidpeptide.

Körperfremde exogene Opiate

Natürliche und synthetische Opiate

Die natürlichen Opiate sind Alkaloide des Opiums. Die pharmakologisch bedeutsamsten gehören dem Phenantren-Typ (Morphin, Codein) oder dem Benzylisochinolin-Typ (Papaverin, Noscapin) an. Durch Veränderung des natürlichen Alkaloidmoleküls erhält man halbsynthetische Opiate, wie z.B. Diacetylmorphin (Heroin). Zu den vollständig synthetisierten Opiaten gehören z.B. Etonitazen, Fentanyl oder Levomethadon (FORTH et al., 2001; FREYE, 1995).

Rezeptorselektive Opiate

Opiatrezeptoren unterteilen sich in μ -, δ - und κ -Rezeptorfamilien und befinden sich im ZNS im limbischen System, in der Medulla oblongata und im Rückenmarkhinterhorn oder in der Peripherie. Sie können prä- oder postsynaptisch lokalisiert sein und sind ihrer zellulären Funktion nach an inhibitorisch wirkende GTP-bindende Proteine (G-Proteine) gekoppelt. Über die Adenylatcyclasen und cAMP sind sie in der Lage, u.a. Ionenkanäle in ihrer Funktion zu beeinflussen.

Man kann die Opiate nach ihrer Affinität zu den verschiedenen Opiatrezeptoren unterteilen. μ -Agonisten, wie Etonitazen und Morphin, haben eine um das Vielfache höhere Affinität zum μ -Rezeptor als zu den anderen Opiatrezeptoren. Entsprechend verhält es sich mit δ - und κ -Agonisten (EMMERSON et al., 1994; ESTLER, 2000; FORTH et al., 2001; FREY und LÖSCHER, 2002; RAYNOR et al., 1993).

Agonisten und Antagonisten

Liganden an Opioidrezeptortypen (μ , δ oder κ) wirken je nach intrinsischer Aktivität entweder als reine Agonisten (z.B. Etonitazen, Morphin), als partielle Agonisten (z.B. Buprenorphin) oder als reine Antagonisten (z.B. Naloxon). Letztere heben durch Antagonismus am

Opiatrezeptor praktisch alle zentralen und peripheren Wirkungen von Opioiden auf (FREYE, 1995; FORTH et al., 2001; LÖSCHER et al., 2002).

Körpereigene endogene Opioidpeptide

Opioidpeptide sind im Organismus weit verbreitet und an der Steuerung verschiedener Körperfunktionen beteiligt. Es sind körpereigene Peptide, die an die gleichen Rezeptoren binden und eine ähnliche Wirkung zeigen wie die Opiate. Opioidpeptide werden durch graduelle Proteolyse aus drei inaktiven Vorstufen (Pro-Peptide) gebildet. Eine biologisch wichtige Rolle spielen z.B. die Endorphine (FORTH et al., 2001; HÖLLT, 1986).

Wirkung und Wirkungsmechanismus der Opiate

Zentrale Wirkungen

Die zentralen Wirkungen der Opiate sind Analgesie, Sedation, Erbrechen, Atemdepression und eine antitussive Wirkung. Es kommt zu einer Senkung des zentralen Sympathikotonus und einer Steigerung des Vagotonus, was mit ausgeprägten kardiovaskulären Effekten, wie Bradykardie, einhergeht. Je nach Rezeptorselektivität wird auch die Emotions- und Motivationslage beeinflusst. μ -Agonisten, wie Etonitazen und Morphin, wirken euphorisierend, anxiolytisch, spannungslösend und führen zu Opiatabhängigkeit. κ -Agonisten wirken dysphorisch. Die zentralen Wirkungen unterliegen im Gegensatz zu den peripheren der Toleranz (ESTLER, 2000; FORTH et al., 2001; HERZ, 1993).

Periphere Wirkungen

Durch Hemmung der Motilität des Gastro-Intestinal-Traktes, Erhöhung des Sphinktertonus und den der glatten Muskulatur, wirken Opiate stark obstipierend. Weiterhin haben sie eine erhöhte Bronchosekretion und –konstriktion zur Folge. Außerdem bewirken Opiate Harn- und Galleverhalt, Wehenhemmung und Blutdruckabfall (ESTLER, 2000).

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Opioide entfalten ihre unterschiedlichen Wirkungen über die Opiatrezeptoren und zelluläre Effektorsysteme in den entsprechenden anatomischen Strukturen. Die Wirkungen auf die Emotions- und Motivationslage sowie auf die Abhängigkeitsentwicklung werden über Rezeptoren im Bereich des limbischen Systems vermittelt (FREYE, 1995).

Die eindeutige Zuordnung einer Opiatwirkung zum wirkungsvermittelnden Rezeptor ist jedoch oft nicht möglich, weil bei vielen Wirkungen mehrere verschiedene Rezeptortypen eine Rolle spielen. Es gibt allerdings auch Wirkungen, die überwiegend über einen bestimmten Rezeptortyp vermittelt werden; so z. B. über den μ -Rezeptor Abhängigkeit, Euphorie, Analgesie und Atemdepression (ALMEIDA und SHIPPENBERG, 1991; FREYE, 1995; HERZ, 1995; MANSOUR et al., 1987).

Opiatrezeptoren sind über ein inhibierendes G-Protein an die verschiedenen zellulären Effektorsysteme gekoppelt. Diese können entweder Ionenkanäle oder Second-Messenger-Systeme sein. Über die Bindung an den Rezeptor und die Aktivierung des G-Proteins können Opiate unter anderem zu einer vermehrten Öffnung von Kaliumkanälen, einer verminderten Öffnung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen und zu einer Verminderung des Second-Messengers cAMP führen. Anhaltende Veränderungen in diesem System, z. B. ein kompensatorisch erhöhter cAMP-Spiegel, werden als mögliche molekulare Basis für die chronischen Opiatwirkungen, wie Abhängigkeitsentwicklung und Entzugssymptomatik, diskutiert (ALMEIDA und SHIPPENBERG, 1991; FORTH et al., 2001; HERZ, 1993; REISINE et al., 1996).

Unterschiede in der Lipophilie bewirken ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten, denn diese Eigenschaft ist wesentlich für die Bioverfügbarkeit, aber auch verantwortlich für die Verteilung und Elimination. Nach oraler Gabe von Morphin sind nur 10-40% der verabreichten Dosis bioverfügbar und damit systemisch wirksam. Ein erheblicher Anteil wird in Morphin-6-glucuronid (M-6-G) verwandelt. Fast alle Opioide werden metabolisch eliminiert.

Alle Opioide passieren die Plazenta und können auch in die Muttermilch übergehen (ESTLER, 2000).

Etonitazen

Etonitazen wird zu der Gruppe der vollständig synthetisierten, exogenen Opiate gezählt. Chemisch gesehen ist es ein Benzimidazol-Derivat (2-[2-(4-Ethoxybenzyl)-5-nitro-1-benzimidazolyl]triethylamin, ETZ).

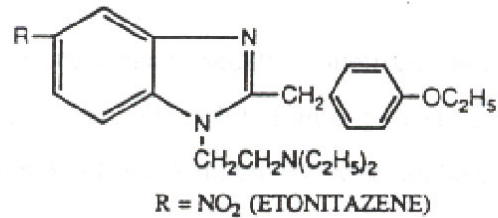


Abbildung 1.1: Strukturformel von Etonitazen (HERZ, 1993)

Das Wirkspektrum von Etonitazen ist dem von Morphin qualitativ ähnlich, allerdings in seinen verschiedenen Wirkungen wie Analgesie, Atemdepression, Euphorie, Abhängigkeitsentwicklung und Unterdrückung von Entzugssymptomen etwa 1000-2000fach stärker (FRANCE und WOODS, 1990; SALA et al., 1992; WIKLER et al., 1963). Bei der Abhängigkeitsentwicklung, aber auch bei der Vermittlung der anderen „klassischen“ Opiatwirkungen spielt der μ -Rezeptor eine entscheidende Rolle (BUTTELMANN et al., 1992; PASTERNAK, 1993; THOMSON et al., 1993). Etonitazen reagiert selektiv agonistisch mit μ 1-Opiatrezeptoren. Diese liegen präsynaptisch und verhindern somit die Transmitterausschüttung. Etonitazen besitzt zu diesen Rezeptoren eine bis zu 2500fach höhere Affinität als Morphin, sowie eine 10fach stärkere zu μ 2-Opiatrezeptoren. (BRAIDA et al., 1994; ESTLER, 2000; MOOLTEN et al., 1993).

Etonitazen wird insbesondere in der tierexperimentellen Suchtforschung häufig verwendet, weil bei der Verwendung anderer Opioide wie Morphin der bittere Geschmack dieser Substanzen von den Labortieren oft nicht akzeptiert wird (HYATIÄ und SINCLAIR, 1993; McMILLAN und LEANDER, 1976). Infolge seiner hohen Potenz muß Etonitazen in stark verdünnten Lösungen angeboten werden, wobei die für die Tiere limitierenden geschmacklichen Faktoren umgangen werden können (MOOLTEN et al., 1993). Trotz der niedrigen verwendeten Konzentration können somit entsprechende Verhaltenseffekte

produziert werden (McMILLAN und LEANDER, 1976). Die Tiere werden durch den leicht, wenn überhaupt wahrnehmbaren, bitteren Geschmack der Etonitazenlösungen in ihrem Konsum weder positiv noch negativ beeinflusst. Viel mehr scheinen die post-ingestionem stattfindenden Effekte die Aufnahme zu regulieren (BICKEL et al., 1995; HYYATIÄ und SINCLAIR, 1993; McMILLAN und LEANDER, 1976). Laut CARLSON (1989) wirkt der Geschmack an sich von Opioiden nicht aversiv auf Ratten. Eine Aversion oder Präferenz wird nicht durch gustatorische Faktoren stimuliert, sondern entsteht wahrscheinlich über die Effekte auf das ZNS.

Im Tierversuch gelten μ -Agonisten bzw. Opioide, die auf zentrale Rezeptoren wirken, (insbesondere Etonitazen) als starke positive Verstärker, d.h. sie verstärken die Verhaltensweisen, die zur Einnahme des Opiats führen (BECHARA und VAN DER KOOY, 1985; HYYTIA et al., 1996; MEISCH, 1995; MUCHA und HERZ, 1985). Etonitazen ist außerdem durch seine langen Kohlenstoffketten besonders lipophil. Dadurch ist es in der Lage innerhalb kürzester Zeit die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten und wirkt hauptsächlich auf das Gehirn (SALA et al., 1990).

2.3 Suchtverhalten in der Humanmedizin

Abhängigkeit

Abhängigkeit ist eine in der Medizin modernere Bezeichnung für verschiedene Formen des Angewiesenseins auf bestimmte Substanzen oder Verhaltensweisen (PSCHYREMBEL, 1998). Entsprechend wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 2002) aufgrund fließender Übergänge zwischen „Gewöhnung“ und „Sucht“ der übergeordnete Begriff „Pharmakon-Abhängigkeit“ (engl.: drug dependence) für geeignet erachtet. Aus den Wechselwirkungen zwischen Individuum und Droge ergibt sich ein Zustand, welcher mit körperlicher (physischer) und seelischer (psychischer) Abhängigkeit, sowie Toleranzentwicklung einhergehen kann.

Die seelische oder psychische Abhängigkeit ist ein anfangs beherrschbares, später aber unwiderstehliches Verlangen nach wiederholter Zufuhr des Suchtmittels (Drogenhunger, „craving“), um sich positive Empfindungen zu verschaffen oder unangenehme zu vermeiden (ESTLER, 2000; FORTH et al., 2001). Durch Verstärkung („reinforcement“) von

Verhaltensweisen kommt es zum unkontrollierten Gebrauch der Droge („loss of control“) oder Nichtaufhörenkönnen (JELLINEK, 1960). Die psychische Abhängigkeit beruht auf einer individuellen Wertschätzung der Effekte desselben (meist Distanzierung von allen unangenehmen Einflüssen der Umwelt) und ist für alle Suchtgifte obligat.

Die körperliche oder physische Abhängigkeit ist durch die Notwendigkeit der Anwesenheit des Pharmakons für die Homöostase des Organismus gekennzeichnet und dadurch, dass nach chronischer Einnahme der Droge bei abruptem Absetzen oder bei Anwendung eines spezifischen Antagonisten Entzugssymptome auftreten. Physische Abhängigkeit und auch Toleranz können bei Suchtgiften auftreten, sind aber nicht obligat (FORTH et al., 2001; FREY und LÖSCHER, 2002).

In Anlehnung an einen Vorschlag der WHO (ICD-10) läßt sich die Abhängigkeit gegenüber psychotropen Substanzen in folgende Klassifikation einordnen:

- Morphintyp
- Alkohol-/ Benzodiazepin-/ Barbiturat-Typ
- Cocaintyp
- Amphetamintyp
- Cannabistyp
- Halluzinugentyp.

Diese Abhängigkeitstypen unterscheiden sich qualitativ und quantitativ in bezug auf Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit.

Innerhalb der einem Abhängigkeitstyp zugeordneten Stoffe besteht weitgehend *Kreuzdependenz*, d.h., die durch Entzug einer Substanz hervorgerufenen Dysfunktionen können durch Gabe einer anderen Substanz dieses Typs aufgehoben werden (das Morphinentzugssyndrom durch Methadon, das Alkoholsyndrom durch Hypnotika wie Clomethiazol) (FORTH et al., 2001).

Alkoholismus / Morphinismus

Obwohl die Alkoholismusforschung der letzten 40 Jahre einige Fragen klären konnte, werden nicht selten auch heute noch Diskussionen über Definition und Wesen des Alkoholismus geführt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1965) definiert den Alkoholismus als die Aufnahme großer Mengen Alkohols über einen Zeitraum von länger als einem Jahr hinweg.

Ein Alkoholiker verliert dabei die Kontrolle über den Konsum. Er ist körperlich, psychisch und in seiner sozialen Stellung geschädigt, oder weist zumindest Vorstufen einer solchen Entwicklung auf und ist daher behandlungsbedürftig.

Als weiterführende Kriterien zum Vorliegen eines Alkoholabhängigkeitssyndroms sollten nach der internationalen medizinischen Klassifikation psychischer Störungen der WHO (ICD-10) mindestens drei der im folgenden aufgezählten Punkte erfüllt sein:

- starker Wunsch / Zwang zum Alkoholkonsum („craving“);
- Kontrollverlust („loss of control“);
- wiederholte, körperliche Entzugssymptome;
- erhöhte Alkoholtoleranz des Körpers;
- fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen;
- anhaltender Alkoholkonsum trotz schädlicher Folgen.

EDWARDS und GROSS (1976) differenzierten das Alkoholabhängigkeitssyndrom ähnlich, wobei zum einen

- die Vermeidung von Entzugssymptomen durch weiteren Alkoholkonsum und zum anderen
- das Wiederherstellen des Syndroms nach Abstinenz (Rückfall)

als weitere Kriterien festgehalten wurden.

Eine Differenzierung, die auch heute noch praktische Bedeutung besitzt, ist eine an JELLINEK (1960) und an die Richtlinien der WHO angelehnte Abgrenzung des Verhaltens zum Alkohol in drei Hauptgruppen:

(I) *Nichttrinker*

(II) *Trinker*

- a) gelegentlich Trinkende
- b) gelegentlich exzessiv Trinkende

(III) *Alkoholiker*

- a) nicht süchtige
- b) süchtige (=Alkoholranke)

Nicht süchtige Alkoholiker werden weiter in *Alpha- und Beta-Alkoholiker* unterteilt, die durch Konflikt-, Erleichterungs- bzw. Gelegenheitstrinken zwar eine psychische Abhängigkeit entwickeln, deren Progressivität jedoch gering ist und ihnen die Freiheit läßt, jederzeit den

Alkoholkonsum einzustellen. Es kommt also zu keinem Kontrollverlust. Beim *Beta-Alkoholiker* tritt eine psychische Abhängigkeit erst relativ spät auf.

Der Begriff „Alkoholkranker“ ist nur für den süchtigen Alkoholiker anzuwenden, der vor allem durch Kontrollverlust und Unfähigkeit zur Abstinenz charakterisiert ist. Es erfolgt eine Unterteilung in drei weitere Gruppen. Der *Gamma-Alkoholiker* entwickelt sowohl eine psychische als auch physische Abhängigkeit sowie Kontrollverlust. Sie stellen mit etwa 90% den Hauptanteil der Alkoholkranken in der Bundesrepublik. *Delta-Alkoholiker* (Gewohnheitstrinker) verhalten sich anfangs wie Beta-Alkoholiker, entwickeln aber eine ausgeprägte psychische und physische Abhängigkeit mit der Unfähigkeit zur Abstinenz. Man nennt sie auch „Spiegeltrinker“, da sie stets einen konstanten Blutalkoholspiegel benötigen, um die in Trinkpausen entstehenden Entzugserscheinungen zu verhindern. Die *Epsilon-Alkoholiker*, sogenannte „Quartalssäufer“, trinken episodisch. Auch bei dieser Gruppe kommt es zum Kontrollverlust. Oft liegt eine Grundstörung aus dem manisch-depressiven Formenkreis vor (DHS, 1980; JELLINEK, 1960; SCHMIDT, 1986).

Durch dauernde wiederholte Aufnahme von großen Mengen Alkohol kommt es zu chronischer Vergiftung, in deren Verlauf einige typische Krankheitsbilder entstehen können. Zielorgane des chronischen Alkoholabusus sind in erster Linie die Leber (Fettleber, Hepatitis, Leberzirrhose), das Nervensystem (Tremor, Wernicke-Korsakow-Syndrom, Demenz) sowie das kardiovaskuläre System (alkoholische Kardiomyopathie). Dosis- und zeitabhängig führt chronischer Konsum zu einer Erhöhung der Inzidenzen von Tumoren verschiedener Lokalisation (FORTH et al., 2001).

Am Anfang der Opioidabhängigkeit („Morphinismus“) stehen oft Neugier, Experimentieren und der Wunsch, das Gefühl „high“ zu sein, kennen zu lernen. Es entwickelt sich ein Zustand seelischer Ruhe und Unbeschwertheit, ein Zustand der Euphorie, der Schwierigkeiten vergessen oder als unbedeutend erscheinen läßt. Diese pharmakoinduzierten Erlebnisse sind geeignet, den Wunsch nach Wiederholung unwiderstehlich werden zu lassen. Im nächsten Stadium der Abhängigkeit ist der Morphinist meist nur durch Zufuhr steigender Dosen des Opioids in einer erträglichen seelischen und körperlichen Verfassung zu halten (Toleranzentwicklung). Dabei erfährt seine Gemüts- und Stimmungslage eine grundsätzliche Wandlung. Mit seiner Person beschäftigt, zieht er sich von seiner Umgebung zurück und wird ihr gegenüber teilnahmslos. Ihn beherrscht ausschließlich die Suche nach dem Opioid. Seine Willensstärke und Intelligenz lassen nach, die Körperpflege wird zunehmend vernachlässigt.

Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen des Morphins gehören neben der Toleranzentwicklung, die starke psychische und physische Abhängigkeit bei chronischer Zufuhr. Entscheidender Risikofaktor für die Abhängigkeitsentwicklung scheint die Selbstapplikation des Opioids zu sein. Denn chronische Schmerzpatienten werden auch nach längerer sachgemäßer Behandlung mit starken Analgetika zwar physisch, jedoch nur ganz selten psychisch abhängig (FORTH et al., 2001).

Toleranz

Toleranz befähigt den Organismus, gegen die Wirkung eines Pharmakons kompensatorisch zu reagieren, so dass nach wiederholter Zufuhr seine Effekte nachlassen und nur bei Erhöhung der Dosis aufrechterhalten werden können (FORTH et al., 2001; MELLO, 1972).

Mehrere Erscheinungsformen der Toleranzentwicklung werden unterschieden:

Die metabolische oder pharmakokinetische Toleranz führt durch Anpassung des Stoffwechsels und Induktion der metabolisierenden Enzyme zu einem erhöhten Abbau des Pharmakons (SCHMIDT, 1986). Die am Rezeptor erforderliche Konzentration und auch die letale Dosis verändern sich nicht. Um also die erforderliche Plasmakonzentration aufrechtzuerhalten, wird der Konsum der Droge in immer kürzeren Zeitintervallen notwendig (FREY und LÖSCHER, 2002). Metabolisch bedingte Toleranz spielt vor allem bei Barbituraten eine Rolle, ist aber für die Gewöhnung an morphinartige Analgetika oder Alkohol von untergeordneter Bedeutung. Die Eliminationsgeschwindigkeit des Alkohols beim Alkoholiker und die des Morphins beim Morphinisten ist nicht wesentlich verschieden von der bei gesunden Personen (FORTH et al., 2001).

Bei der funktionellen oder pharmakodynamischen Toleranz kommt es durch Verminderung der Rezeptordichte zu einer herabgesetzten Ansprechbarkeit des Zielorgans (SCHMIDT, 1986). Die entscheidende Rolle spielt hier eine Gegenregulation am Wirkort, besonders im ZNS. Bei einer Alkoholtoleranz verringert sich die zentralnervöse Wirkung durch Abnahme der Empfindlichkeit der Gehirnzellen, während die Abbaurate nicht erhöht wird. Bei Morphin ist der Grad der erreichbaren Toleranz hoch (10- bis 20fache Dosissteigerungen). Es wird eine Entkopplung der Opioidrezeptoren von der Adenylatcyclase diskutiert und damit eine allmähliche Abnahme der Hemmwirkung des Morphins auf das Enzym (ESTLER, 2000; FORTH et al., 2001).

Metabolische und funktionelle Toleranz können nebeneinander gegen ein und denselben Stoff auftreten (FREY und LÖSCHER., 2002).

Kreuztoleranz bezeichnet den Wirkungsverlust von Pharmaka (z.B. von Morphin), der durch wiederholte Gabe einer ähnlich wirkenden Substanz (z.B. eines anderen Opioids) ausgelöst worden ist. Kreuztoleranz entwickelt sich ausschließlich zwischen solchen Opioiden, die am selben Rezeptortyp wirken (FORTH et al., 2001).

Man spricht von einer *erworbenen Toleranz*, wenn die ursprüngliche Empfindlichkeit nach einem ausreichend langen Entzug wieder hergestellt werden kann. Erworbene Toleranz ist reversibel (NEWMAN, 1941).

Im Tierexperiment unterscheiden ELMER et al. (1993) zwischen der physiologischen (unkonditionierten) und der assoziativen (konditionierten) Toleranz. Drei verschiedenen Mäusestämmen mit variierender Opiat-Rezeptor-Konzentration wurde unter verschiedenen Umweltbedingungen Etonitazen injiziert. Eine Toleranz gegenüber den analgetischen Effekten von Etonitazen entwickelten nur die Tiere, gleich welchen Stammes, die die Injektionen mit unangenehmen Umweltbedingungen verbunden hatten. Die in diesem Beispiel konditionierte Toleranz ist unabhängig von genetischen Faktoren.

Jedoch zeigen Tierexperimente von LÊ und KIIANMAA (1988), dass Toleranzentwicklung auch mit genetischer Prädisposition gekoppelt sein kann. Selektiv für die Suchtforschung gezüchtete Alkohol-präferierende Mäuse- und Rattenstämme entwickeln wesentlich schneller und dauerhafter eine akute und chronische Toleranz gegenüber Ethanol als ihre konträr reagierenden für Alkoholaversion gezüchteten Artgenossen.

WALKER und YOUNG (2001) stellten fest, dass Opiat-Agonisten mit niedriger Potenz die Toleranzentwicklung deutlich mehr beeinflussen, als Agonisten mit hoher Potenz. Je niedriger die Effizienz, desto höher war die Toleranzentwicklung.

Entzug / Entzugserscheinungen

Durch abruptes Beenden der Applikation einer suchterzeugenden Substanz oder durch Zufuhr eines entsprechenden Antagonisten kann es im Zustand der Abhängigkeit zu schweren Entzugserscheinungen kommen (ESTLER, 2000). Die Ausprägung dieser hängt von der Art des konsumierten Suchtgifts, der Dosis, der Frequenz und Dauer der Einnahme sowie dem

Grad der Abhängigkeit ab. Die Entzugerscheinungen können so stark sein, dass eine Wiedereinnahme der Droge unvermeidlich wird (ALTMANN et al., 1996), bzw. medikamentöse Unterstützung zur Linderung der Erscheinungen notwendig ist (FORTH et al., 2001).

Alkoholentzug

8-12 Stunden nach einem Entzug können leichte Entzugssymptome mit Tremor, Angst und vegetativen Zeichen (Tachykardie, Hypertonie, Hyperhidrose) beginnen und sich innerhalb der nächsten 24 Stunden verstärken.

Ein bis zwei Tage nach dem Alkoholentzug kann bei einem kleinen Prozentsatz der Alkoholiker ein manifestes Alkoholentzugsdelir, mit schwerer Erregtheit, Halluzinationen, Orientierungsstörungen, Bewusstseinsstörungen, Tremor, Tachykardie und Temperaturanstieg auftreten (FORTH et al., 2001).

MELLO (1972) stellte fest, dass bei der Ausprägung des Alkohol-Abstinenzsyndroms das Trinkmuster entscheidender ist als die Trinkdauer.

Das Auftreten von Entzugerscheinungen nach Absetzen des Alkohols gilt als ein diagnostisches Kriterium einer Verhaltensabhängigkeit. Außerdem demonstrieren die Resultate vieler experimenteller Studien, dass die Folgen eines Entzugs bei Tieren (erhöhte Aktivität des autonomen Nervensystems, Körperstellungs- und Bewegungsabnormalitäten, Hyperexzitabilität des ZNS) denen ähneln, die bereits beim Menschen beobachtet worden sind (BECKER, 2000).

Opioidentzug

Die Entzugerscheinungen sind grundsätzlich den akuten Opioidwirkungen entgegengesetzt. Je schneller der Agonist seine Funktion am Opioidrezeptor einstellt, desto intensiver gestaltet sich die Entzugssymptomatik (FREY und LÖSCHER, 2002).

Mit Abnahme der Opioidkonzentration im Blut stellt sich beim Abhängigen ein sogenannter Opiathunger („craving“) ein und starke motorische Unruhe. Anschließend kommt es zu zunehmender zentraler Erregung (Aggressivität, Ruhe- und Schlaflosigkeit), verbunden mit vegetativen Erscheinungen (Hyperhidrose, Piloerektion, Hyperglykämie, Tränen- und Speichelfluss, Vomitus, Diarrhö) sowie Bauch- und Muskelschmerzen. Psychisch entwickeln sich Dysphorie und Depressionen bis hin zu Zwangsvorstellungen (FREYE, 1995; FORTH et al., 2001; TÄSCHNER und WIESBECK, 1991; TRETTNER et al., 1994).

Bei einem plötzlichen Entzug des Morphins und insbesondere durch das Zuführen eines Morphinantagonisten, kommt es durch das Überwiegen gegenregulatorischer Mechanismen (Rebound) zum Entzugssyndrom, welches vorher durch das Morphin kompensiert wurde (ESTLER, 2000).

Opioide mit einer längerfristigen Dissoziation vom Rezeptor (z. B. Methadon) mildern oder verhindern die Entzugssymptome. Diese treten dann aber nach Absetzen des jeweiligen Substituenten wieder auf, sofern die Reduktion nicht stufenweise bzw. langsam erfolgt.

Entzugssymptome dauern nach ihrem Höhepunkt noch für Wochen in gemilderter Form an (FORTH et al., 2001; FREY und LÖSCHER, 2002).

Für das Entstehen von Entzugerscheinungen ist eine Toleranzentwicklung des zentralen Nervensystems gegenüber der Wirkung der Droge essentiell. Toleranz kann dagegen ohne klinisch manifeste Entzugssymptome vorhanden sein (EDWARD und GROSS, 1976).

2.4 Standardmethoden zur Erzeugung von Präferenz / Verhaltensabhängigkeit eines Suchtstoffes im Tierversuch

In der Suchtforschung sind Tiermodelle experimentelle Annäherungen, die mit dem Ziel entwickelt wurden, bestimmte Phänomene, die beim Menschen beobachtet werden, zu studieren. Angestrebt wurde eine zuverlässige Reproduzierbarkeit und vorhersehbare Gültigkeit der Experimente (KOOB, 2000). Tiermodelle zeichnen sich entweder durch direkte Qualität (Wiederspiegelung bestimmter Aspekte der menschlichen Konditionen) oder durch vorhersagende Qualität (tierexperimentell festgestellte Ergebnisse gestatten Rückschlüsse auf die Wirkung der Droge oder die Wirksamkeit bestimmter Medikamente) aus (TABAKOFF und HOFFMANN, 2000). Entsprechende Untersuchungen am Menschen sind aus vielen Gründen nicht verwendbar durchzuführen. Zum einen wäre die Induktion eines Suchtsyndroms beim Menschen als unethisch zu betrachten, zum anderen ergäben sich experimentelle Schwierigkeiten aus der Tatsache, dass eine Manifestation des Alkoholismus beim Menschen für gewöhnlich 10-20 Jahre benötigt. Dies entspricht etwa 1/7 oder mehr der menschlichen Lebenserwartung. Allerdings nehmen Alkoholismusstudien bei Ratten in der Regel nur etwa 1/11 ihrer Lebenserwartung in Anspruch (CLAY, 1963).

Das Studium des Alkoholismus mithilfe niederer Lebewesen soll ein besseres Verständnis seiner Ätiologie ermöglichen und auf physiologischer, biochemischer oder molekularer Ebene Mechanismen eines bestimmten Verhaltens erforschen, von welchem man annimmt, dass es

analog einem Verhalten ist, das zum Repertoire des menschlichen Alkoholismus gehört (TABAKOFF und HOFFMANN, 2000). Tiermodelle sollen die Umstände, die eine Abhängigkeit beim Menschen bewirken, so genau wie möglich nachzeichnen. Dabei ergeben sich jedoch methodische Probleme verschiedenster Art, weil im Verlauf der Entwicklung einer Abhängigkeit eine große Anzahl verhaltenstechnischer und physiologischer Variablen in einer komplexen Weise interagieren. Oftmals lassen sich nur ein oder wenige Kriterien nachstellen, da vor allem die psychischen und sozialen Komponenten nur schwer oder gar nicht reproduzierbar bleiben (MYERS, 1966). Obwohl bei Nagetieren oder auch bei anderen Säugetieren freiwilliger Alkoholkonsum in freier Wildbahn vorkommt (z.B. in Form von Verzehr verrotteter Früchte) und als Teil des normalen Verhaltensrepertoires angesehen werden kann, spielt Abhängigkeit (insbesondere psychische) hier eine untergeordnete Rolle (SPANAGEL, 2000). Einige Autoren kommen zu der Erkenntnis, dass bei dem Versuch, die Ratte als Modell für menschlichen Alkoholismus zu etablieren, viele Ergebnisse darauf hinweisen, dass Alkoholismus eine einzig auf den Menschen bezogene Krankheit ist, für welche kein tierisches Analog existiert (CLAY, 1963; MYERS, 1966; MYERS und VEALE, 1972; WAYNER et al., 1972).

In der Suchtforschung herrschen Untersuchungen vor, in welchen die Tiere freiwillig große Mengen Alkohol oder alternative Suchtstoffe über einen kurzen Zeitraum hinweg konsumieren. Dabei erfolgt kein Nachweis einer Verhaltensabhängigkeit; vielmehr gilt das Interesse einer eventuellen Beeinflussung des Konsumverhaltens durch umwelt- oder sozialbedingte Reizwirkung (KULKOSKY et al., 1980; MACDONALL und MARCUELLA, 1977; MYERS, 1962). Allerdings ist allein die Feststellung, dass ein Tier sich freiwillig eine Droge zuführt, kein Hinweis auf eine Drogenabhängigkeit, sondern vielmehr handelt es sich dabei um kontrollierten Drogenkonsum (HEYNE, 1996; SPANAGEL, 2000).

Als einen ersten Versuch, Parameter einer Verhaltensabhängigkeit festzulegen, wird der Begriff der Suchtstoffpräferenz eingeführt. In sogenannten „*free choice / freie Wahl*“-Modellen bevorzugen die Versuchstiere eine Drogenlösung trotz des Angebots alternativer drogenfreier Flüssigkeit (SCHMIDT, 1986). Um sich im Versuchsmodell dem humanen Konsumverhalten anzunähern, liegt der Schwerpunkt auf der Freiwilligkeit des Drogenkonsums (SPANAGEL, 2000). In der Regel erfolgt nur ein Vergleich, ob sich eine Steigerung oder Senkung der Präferenz für die Testlösung zur alternativen Flüssigkeit einstellt. Hierfür werden verschiedene Möglichkeiten einer Wertung verwendet:

- Nach dem *Alles-oder-Nichts-Phänomen* bedeutet Präferenz, dass die Droge trotz des Angebots einer drogenfreien Flüssigkeit als einzige konsumiert wird;
- Eine *relative Präferenz* beschreibt das Konsumverhältnis zwischen einer Drogen- und einer alternativen Lösung. Bei einem Konsumverhältnis von mindestens 51% zu 49% zugunsten der Drogenlösung (d.h. der Quotient aus der jeweils aufgenommenen Drogen- und der Gesamtmenge liegt über 0,5) gilt eine Präferenz für diese als manifestiert;
- Oder *jedes Tier agiert als seine eigene Kontrolle*; z.B. wird mittels steigender Alkoholkonzentrationen für jedes Tier die individuell bevorzugte Lösung eruiert. Durch diese Methode wird eine willkürliche Wahl bestimmter Konzentrationen verhindert und durch Berücksichtigung individueller Geschmacksunterschiede eine negative Beeinflussung der initialen Alkoholakzeptanz vermieden (AMIT und STERN, 1972; BREWSTER, 1972; FULLER und COLLINS, 1972; KAMPOV-POLEVOY et al., 1990; MENDELSON und MELLO, 1964; MYERS, 1966).

Sogenannte „*operant self-administration*“- Modelle sind von den „free choice / freie Wahl“-Modellen abzugrenzen (WILSON et al., 1996). Ein limitierendes Problem bei „free choice / freie Wahl“-Modellen ist es, die Motivation des Tieres zu demonstrieren (TABAKOFF und HOFFMANN, 2000). Daher wird bei operanten Modellen eine Wahl-Hierarchie etabliert, wobei die Tiere konditioniert werden, den Suchtstoff durch gewollte Handlung zu „erarbeiten“ (MYERS, 1966). Die Initiation der „self-administration“ ist von der Annahme hergeleitet, dass menschliche Trinkgewohnheiten teilweise erlernt sind. Eine kontinuierliche Exposition geht mit einem fortschreitendem Wechsel der Gewohnheiten einher. Durch operante Konditionierung (z.B.: Futterpräsentation, Lichtsignale, Wasserentzug, Geruchsstoffe) erlernen die Tiere durch Drücken von Hebeln oder Knöpfen, sich die Droge zugänglich zu machen (CICCOCIOPPO et al., 2001; CUNNINGHAM und NIEHUS, 1997; GOMEZ und MEISCH, 2000; HEYSER et al., 1997; SLAWECKI und SAMSON, 1997). Um den Einfluss von Geschmack zu vermeiden, wird oftmals ein intravenöser Zugang für die Droge gewählt (CARROLL et al., 1979, 1981, 1982; HYYTIA et al., 1996). In Versuchen von MEISCH (1982) nahmen Rhesusaffen enorme Mengen Alkohol auf, den sie sich selbst, mittels Druck auf einen Hebel, über einen Verweilkatheter, der über die Jugularvene bis in den rechten Herzhof führte, injizierten.

Versuche, in welchen die *Droge als einzige Flüssigkeitsquelle zur Verfügung steht oder zwangsweise (forciert) verabreicht* wird, erwiesen sich als weniger geeignete Tiermodelle als Experimente, in welchen die Tiere zwischen der Droge und drogenfreier Alternative wählen konnten. Die Tiere müssen die Droge in Mengen aufnehmen, bei welchen vermutlich nicht mehr die erwünschten „Reward-Effekte“, sondern toxische und eher unangenehme überwiegen (MEISCH, 1982). Ein Tier, das forciert hohe Alkoholkonzentrationen zu sich nimmt, hat keine Verdünnungsmöglichkeit der Lösung, so dass es im weiteren Verlauf zur Dehydrierung des Körpers kommt. Selbst geringe Konzentrationen setzen diesen Prozess fort. Bei gleichzeitigem Angebot von Wasser bleibt dem Organismus die Chance, trotz hohen Alkoholkonsums, die extrazelluläre Flüssigkeitsbalance aufrecht zu erhalten. Ratten, die forciert einer 12- oder 15%-igen Alkohollösung ausgesetzt waren, entwickelten eine allgemeine Aversion gegenüber Alkohol, die sich dann auch auf niedrigere Konzentrationen übertrug (KAHN und STELLAR, 1960; VEALE und MYERS, 1969). Die Tiere entwickeln zwar nach forcierter Behandlung eine physische Abhängigkeit, welche jedoch nicht zwingend zu einer psychischen führen muß. Diese resultiert eher aus der positiven als aus der negativen (Vorbeugung von Entzugssymptomen) Verstärkung der pharmakologischen Effekte (HEYNE, 1996; HEYNE und WOLFFGRAMM, 1998; SAMSON und FALK, 1974). Auch Menschen entwickeln trotz langer Vorgeschichte mit hohem Alkoholkonsum nicht zwangsläufig einen Alkoholismus (CLAY, 1963). Über 50% der deutschen Bevölkerung konsumieren mindestens einmal wöchentlich Alkohol über einen längeren Zeitraum hinweg. Doch nur schätzungsweise 4-7% der Erwachsenenbevölkerung sind Alkoholiker oder alkoholgefährdet (DHS, 2002).

In der Suchtforschung werden verschiedene Möglichkeiten der forcierter Verabreichung einer Droge genutzt. Die Lösungen werden entweder zur oralen Aufnahme angeboten oder intraperitoneal, intracerebral, intragastrisch oder intravenös injiziert (AMIT und STERN, 1971; CUNNINGHAM und LINNAKIS, 1980; LÊ und KIIANMAA, 1988; MYERS, 1963; MYERS und TYTELL, 1972; STEWARD und GRUPP, 1981; YORK, 1981). Bei Versuchsmodellen mit Opiaten wird vor allem der parenterale Weg als Verabreichungsmöglichkeit gewählt. Dabei steht allerdings die Erforschung der Folgen des Drogenkonsums im Vordergrund, weniger die Entwicklung einer Verhaltensabhängigkeit (GOMEZ und MEISCH, 2000; MAY et al., 1998, 1999; WALKER und YOUNG, 2001). In nur wenigen Versuchen wurde versucht, durch physische Abhängigkeit auf Morphin eine Präferenz für ein Opiat hervorzurufen (WIKLER et al., 1963).

Ein prinzipielles Problem bei der Etablierung von Drogen, die zur oralen Aufnahme angeboten werden, sind

- a) der oftmals für die Tiere *aversive Geschmack*;
- b) das *verspätete Einsetzen der Effekte* auf das ZNS (ein länger als 5-minütiges Intervall erweist sich als zu lang, um eine operante Konditionierung zu bewirken);
- c) der *Konsum von nur geringem Volumen* der Drogenlösung, mit der Folge, dass die Alkohol-Konsum-Rate nicht die des Alkohol-Metabolismus übersteigt und pharmakologische Effekte ausbleiben.

Um diese Probleme zu umgehen und eine nicht nur kurzfristige Konsumsteigerung, sondern eine permanente Umkehrung der Präferenz für Wasser über die Droge zu erreichen, wurden verschiedene Strategien zur Beeinflussung der Drogenaufnahme entwickelt und somit die experimentellen Bedingungen ständig verändert (AMIT und STERN, 1971; IIDA, 1960; MEISCH, 2001). Es konnten also auch oral aufgenommene Drogen als positive Verstärker, sogenannte „reinforcer“ (einem Umstand, der die Wahrscheinlichkeit einer Antwort erhöht), etabliert werden (KOOB, 2000; MEISCH, 2001).

In der initialen Versuchsperiode hängt die Wahl der Lösung von ihrem *Geschmack und Geruch* ab (WOLFFGRAMM, 1990). Der Mensch bevorzugt in der Regel gekühlte und für ihn wohlschmeckende alkoholische Getränke, während bei den meisten Suchtstudien den Tieren Drogenlösungen ohne Zugabe von Geschmackstoffen und mit Zimmertemperatur angeboten werden. Eine entsprechende Darreichungsform wäre für das menschliche Empfinden wenig attraktiv (RODGERS, 1972). Alkoholkonzentrationen unter 6% werden auch von alkohol-naiven Ratten freiwillig konsumiert. Allerdings wird der Alkohol in diesen Konzentrationen vermutlich aufgrund seines noch leicht süßlichen Geschmacks getrunken und nicht wegen seiner pharmakologischen Wirkung (SPANAGEL, 2000; WOLFFGRAMM und HEYNE, 1995). In Tierexperimenten, tranken Ratten nach der Amputation des Geschmackskortex und Bulbektomie des Geruchskortex signifikant mehr Alkohollösung in höheren Konzentrationen als unbehandelte Tiere. Demnach trinken Ratten hohe Konzentrationen wegen ihrer psychotropen Effekte und nicht aufgrund ihres Geschmacks oder Geruchs (KAHN und STELLAR, 1960; MORROW et al., 1993).

In vielen Experimenten fiel die individuell unterschiedliche Alkoholaufnahme von Tieren in Selbstwählversuchen auf und ließ zunächst die Frage nach einer *genetischen Disposition* zur Alkoholpräferenz bzw. –aversion offen (SCHMIDT, 1986). Eine selektive Zucht ergab, dass die Nachkommen von Ratten, die freiwillig größere Mengen Alkohol zu sich nehmen, stärkere Konsumenten sind, als die Nachkommen von Ratten, die eine Tendenz, Alkohol zu

vermeiden, zeigen. Eine derart selektive Zucht, wiederholt über viele Generationen, wird verwendet, um die AA-Linie („alcohol-accepting“) zu entwickeln, welche eine 10%-ige Alkohollösung dem Wasser vorzieht und die ANA-Linie („alcohol-non-accepting“), welche Wasser präferiert. Inzwischen ist es im allgemeinen anerkannt, dass genetische Faktoren für eine Prädisposition bei manchen Menschen während des Prozesses zum Alkoholismus verantwortlich sind; allerdings sind auch Umweltfaktoren notwendig zur Manifestation. AA- und ANA-Linien unterscheiden sich in ihrer Sensitivität für Alkohol: AA-Ratten sind resistenter gegenüber hypnotischen und motorischen Störungen durch Alkohol und zeigen eine stärkere Toleranzentwicklung. Selbst bei alkohol-naiven AA-Ratten ist die Rate des Alkoholmetabolismus höher als bei ANA-Ratten, welche einen 2-4fach höheren Blutlevel an Acetaldehyd akkumulieren (ERIKSSON, 1973; SINCLAIR et al., 1989). Alkoholpräferierende Ratten bevorzugen Alkohol selbst bei Anwesenheit alternativer, wohlschmeckender Flüssigkeit (SPANAGEL, 2000). PHILLIPS et al. (1989) fanden durch Zucht verschiedener Mäuselinien, die selektiv auf bestimmte Wirkungen des Alkohols reagierten, heraus, dass nicht für alle Alkoholeffekte ein einzelnes Genpaar zuständig ist. Weitere speziell für Alkoholpräferenz gezüchtete Hauptstämme sind die P/NP-Linie („alcohol preferring / alcohol-non-preferring“) und die HAD/LAD-Linie („high-alcohol-drinking / low-alcohol-drinking“) (WILSON et al., 1996). Selektiv auf Alkoholpräferenz/-aversion gezüchtete Tiere werden vor allem genutzt, um alkoholbezogenes Verhalten zu studieren; d.h.: die Unterschiede bezüglich der hypnotischen, hypothermischen und lokomotorisch stimulierenden Effekte, sowie das Ausmaß von Entzugserscheinungen und der Toleranzentwicklung (TABAKOFF und HOFFMANN, 2000).

Als eine weiterführende Möglichkeit, eine permanente Umkehrung der Präferenz für Wasser über die Droge zu erreichen, wurde der *Einfluss von Stress* untersucht. Bereits CLAY (1964) fand heraus, dass Manipulationen wie Umgreifen mit den Händen und unregelmäßiges Herausnehmen von Ratten zu einem signifikant höheren, freiwilligen Alkoholkonsum führten, als bei „unmanipulierten“ Kontrolltieren. Um die Untersuchungen messbarer zu gestalten, wurden die Tiere Stress in Form von Elektroschocks, Isolation oder Immobilisation durch Kälte ausgesetzt. Dabei konnten während der Stressphase entweder keine Veränderungen oder sogar eine Abnahme des Alkoholkonsums festgestellt werden, erst nach Beendigung dieser stieg der Konsum deutlich. Zudem zeigte sich, dass unregelmäßig wiederkehrender Stress zu stärkerem Konsumanstieg führt, als periodisch wiederkehrender Stress (NASH und MAICKEL, 1985; SPRAGUE und MAICKEL, 1994). Allerdings konnte eine

Konsumsteigerung unter Stress bei Versuchen von MELLO und MENDELSON (1966) nur bei Tieren, die bereits vorher freiwillig in stressfreier Situation Alkohol tranken, provoziert werden. Eine Abnahme des Alkoholkonsums in Versuchen von HEDLUND und WAHLSTRÖM (1998) durch vorherige intraperitoneale Injektionen mit Diazepam kann vielleicht durch eine dadurch stressmindernde, beruhigende Wirkung erklärt werden. ROCKMAN et al. (1986) teilten ihre Ratten je nach vorangegangenem Konsumlevel einer entweder „low, medium oder high-drinker“-Gruppe zu. Nur bei der „low-drinker“-Gruppe kam es durch Stress zu einem deutlichen Anstieg des Alkoholkonsums, während die „medium-drinker“-Gruppe keine signifikanten Veränderungen zeigte und die „high-drinker“-Gruppe ihre Alkoholaufnahme sogar senkte. Stress steigert den Alkoholkonsum also nur bei Tieren mit bisher geringem Konsum (BOND, 1978). Individuen, welche von Anfang an eine Aversion gegenüber Alkohol zeigen, können auch durch Stress nicht zu einem freiwilligen Konsum gebracht werden (MELLO und MENDELSON, 1966).

Des Weiteren können sowohl die *Haltungsform* als auch der *soziale Rang* des Individuums Auswirkungen auf dessen Drogenaufnahme haben. Tiere in Einzelhaltung, welche auch als eine Form von Isolationsstress angesehen werden kann, zeigen einen signifikant höheren Konsum des Suchtstoffs, als Tiere in Gruppen-, Paar- oder Kontakthaltung. Bei Alkoholversuchen präferieren Ratten in Einzelhaltung höher konzentrierte Lösungen (20%) (DEATHERAGE, 1971; KULKOSKY et al., 1980; PARKER und RADOW, 1973; WOLFFGRAMM, 1990). Tiere in Gruppenhaltung trinken weniger als sozial isolierte Tiere. Sie bevorzugen niedrige Konzentrationen (5%) und trinken eher in kleinen Schlucken als in einem großen (WOLFFGRAMM, 1991; WOLFFGRAMM und HEYNE, 1995).

Sozial schwächere Tiere nehmen wesentlich mehr Drogen auf als ihre sozial übergeordneten, dominanten Artgenossen; besonders augenfällig ist dieses Phänomen bei Tieren, die in Einzelhaltung gehalten werden. Vermutlich besteht eine individuelle Prädisposition, welche sowohl die soziale Dominanz als auch die Drogenpräferenz determiniert (HEYNE, 1996; WOLFFGRAMM, 1990, 1991; WOLFFGRAMM und HEYNE, 1995).

Als eine weitere Möglichkeit, die freiwillige Aufnahme von Drogen zu steigern, wird eine zeitweise *Futterrestriktion (prandiales Modell)* beschrieben (CARR, 1996; CUNNINGHAM et al., 2000; GHATAN et al., 1996; MEISCH, 2001). Die wechselseitige Beeinflussung von Alkohol und Futtermitteln hat sich als positive Verstärkung erwiesen, denn die Präsentation von Futter stellt ohne Zweifel ein verstärkendes Moment für ein hungriges Tier dar; auch der

menschliche Alkoholgenuss ist normalerweise mit Verstärkern wie Essen und Geselligkeit assoziiert (STEWART und GRUPP, 1981). In Versuchen von SAMSON und FALK (1974) konnten durch portionierte Futterrationen¹ Tiere zu wesentlich höherem Alkoholkonsum gebracht werden als die Kontrolltiere. Dieser Effekt wird hier als „psychogene Polydipsie“ bezeichnet. Durch Futterrestriktion läßt sich auch bei Versuchen mit dem Opiat Etonitazen eine Konsumsteigerung provozieren (CARROLL und BOE, 1982; CARROLL und MEISCH, 1979; GHATAN et al., 1996).

Einige Studien haben gezeigt, dass Ratten im „free-choice-Modell“ pharmakologisch signifikante Mengen Alkohol konsumieren, wenn sie täglich nur für *kurze Perioden bzw. intermittierend Zugang* erhalten („*limited access paradigm*“) (HEYSER et al., 1997; LINSEMANN, 1988; SINCLAIR et al., 1992; WISE, 1972). Langzeitverfügbarkeit kann im Versuch zur Folge haben, dass die Tiere immer nur kleine Mengen über den Tag verteilt trinken und somit z.B. kein ausreichender Alkohollevel im Gehirn erreicht wird. Beim „*limited access paradigm*“ hingegen kommt es in kurzer Zeit zu einem relativ hohen Konsum (CUNNINGHAM et al., 2000; MARCUELLA, 1989). Selbst bei stark konzentrierten Alkohollösungen (bis zu 80%), die die Tiere vorher mieden, wurde ein Konsumanstieg bzw. ein Wechsel des Präferenz-/Aversionsverhaltens beobachtet (WAYNER et al., 1972). Die Lösungen werden den Tieren entweder nur eine halbe oder wenige Stunden am Tag oder intermittierend, d.h. die Droge wird nur in bestimmten, regelmäßig wiederkehrenden Perioden zur Verfügung gestellt, präsentiert (HEYSER et al., 1997; MACDONALL und MARCUELLA, 1977; SINCLAIR et al., 1992; WAYNER und FRALEY, 1972). Bei intermittierender Alkoholgabe haben die Tiere z. B. nur alle zwei Tage (GRANT et al., 1986; MACDONALL und MARCUELLA, 1977; WISE, 1973) oder alle zwei Tage für zwei Tage Zugang zu der Lösung. Dabei erwies sich ein periodischer Entzug im Vergleich mit wechselnden einzelnen Entzugsperioden als wirksamer (WAYNER et al., 1972; WAYNER und FRALEY, 1972). Auch beim menschlichen Alkoholmissbrauch ist bei häufigen Trinkepisoden das Verlangen („*craving*“) nach der Droge nach Abstinenzperioden ein wichtiger Aspekt, welcher mitverantwortlich für unkontrolliertes Trinken zu sein scheint (HEYSER et al., 1997). Bei alcohol-preferring Ratten (P-Linie) konnte bereits die Erwartung der Alkohol-Verfügbarkeit eine Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens bewirken, was möglicherweise eine Rolle bei der Initiation des „*craving*“ spielt (KATNER et al., 1996). Bei wiederholter Alkoholentzugserfahrung wird durch den latenten stimulierenden Effekt des

¹ Einzelpellets alle zwei Minuten für eine Stunde und anschließend drei Stunden Pause

Konsums die Entwicklung einer Abhängigkeit begünstigt. Ein wiederholter Entzug scheint für Tiere beängstigender zu sein als erste Entzugserfahrungen (HÖLTER et al., 1998, 2000). Allerdings waren in Versuchen von WAYNER et al. (1972) keine offensichtlichen Zeichen pharmakologischer Effekte oder Verhaltens- oder physische Abhängigkeit zu erkennen, obwohl hier bei vielen Tieren ein sehr hoher Alkoholkonsum festgestellt werden konnte. Ein solcher Konsumanstieg kann laut HEYSER et al. (1997) nicht als Manifestation einer Abhängigkeit gedeutet werden, sondern ist er vielmehr mit Veränderungen der verstärkenden Eigenschaften des Alkohols verbunden.

Das Phänomen des rückfallartigen Trinkens bzw. der temporäre Konsumanstieg direkt nach einer Abstinenzphase wird als „alcohol deprivation effect“ (ADE) beschrieben (HEYSER et al., 1997; SINCLAIR et al., 1989). Ein ADE kann auch nach einer längeren Abstinenzzeit beobachtet werden, teilweise auch nach einem Zeitraum von über einem Jahr. Außerdem wird er als Messwert für „craving“ und „relapse behavior“ genutzt. Bitter schmeckende Substanzen, wie Quinin, oder wohlschmeckende, wie Saccharoselösungen, haben keinen Einfluss auf den ADE, was auf eine nicht-nutritive Komponente des Alkoholkonsums und pharmakologisch motiviertes Trinkverhalten hindeutet (SPANAGEL und HÖLTER, 1999, 2000). Obwohl der Effekt nicht dauerhaft anhält und nur im „free choice-Modell“ beobachtet wurde, wird er als Zeichen einer Verhaltensabhängigkeit gedeutet (BAUMGARTNER et al., 1997; WOLFFGRAMM und HEYNE, 1992, 1995; SPANAGEL et al., 1996).

Der ADE ist nicht auf alkoholische Lösungen beschränkt. Ähnliche Effekte konnten bei intermittierender Gabe von Saccharin-, Chinin-, Zitronensäure- und salinen Lösungen beobachtet werden. Diese Ergebnisse stellen wiederum in Frage, ob die Basis des Effektes an den metabolischen, toxischen oder abhängigmachenden Eigenschaften des Alkohols liegt (PINEL und HUANG, 1976; SINCLAIR et al., 1992; WAYNER und FRALEY, 1972).

Tiermodelle mit ADE haben vor allem einen vorhersagenden Charakter, weil Medikamente, die beim Menschen „craving“ und Rückfälle reduzieren sollen, den AD-Effekt blockieren (TABAKOFF und HOFFMANN, 2000).

Nagetiere verfügen über eine angeborene Angst gegenüber Neuem (Neophobie) (CUNNINGHAM et al., 2000). Daher stellt die Erfahrung bei der ersten Drogenexposition bzw. die Gewöhnung an den für drogen-naive Tiere initial oft aversiven Geschmack einen signifikanten Faktor für eine folgende Präferenzentwicklung dar. Um eine Aversion zu vermeiden, wird in vielen „free-choice-Modellen“ die drogenhaltige Lösung in niedriger Konzentration eingeführt und im Folgenden in Form einer *aufsteigenden Alkohol- oder*

Etonitazenreihe (Akklimation) gesteigert. Die Gewöhnung an Geschmacks- und Geruchsqualitäten durch wiederholte Steigerung der Droge kann zu einer signifikanten Präferenz, vor allem für höhere Konzentrationen führen (BICE und KIEFER, 1990; HYYTIA und SINCLAIR, 1993; KAHN und STELLAR, 1960; LANKFORD et al., 1991; SLAWECKI und SAMSON, 1997, 1998; TABAKOFF und HOFFMANN, 2000). Die Antworten auf Dosiserhöhungen lassen sich in Form einer umgekehrten U-Funktion darstellen: mit Erhöhung der Konzentration steigt der Drogenkonsum und somit der Blutalkoholspiegel. Die letzthöchste Konzentration, welche das Tier noch freiwillig aufnimmt (bei Alkohollösungen zwischen 10- und 85%), wird als „final acceptance concentration“ (FAC) bezeichnet. Danach nimmt die Höhe des Konsums wieder ab. Die Dosen auf dem aufsteigenden Ast der Kurve wirken verstärkender als auf dem absteigenden (Übersättigung). Hier überwiegen die aversiven Effekte (MEISCH, 2001; RUSSEL und STERN, 1972; SUZUKI et al., 1988). In einem Versuchsmodell von VEALE und MYERS (1969) wurde Ratten unter Wasser-Alkohol-Selbstselektionbedingungen eine Reihe von Alkohollösungen angeboten, die schrittweise innerhalb von 11 Tagen von 3% auf 30% gesteigert wurde. Zwischen den Sequenzen hatten die Tiere unterschiedliche Pausen (ein Tag bis fünf Monate), in welchen ihnen nur Wasser und Futter zur Verfügung stand. Im Verlauf wiederholter Sequenzen stieg die Präferenzschwelle graduell, d.h. die Konzentration, bei welcher die Alkohollösung die Hälfte der Flüssigkeitsaufnahme beträgt. Die Wasseraufnahme sank proportional, während die Gesamtlüssigkeitsaufnahme konstant blieb. Auch nach einer fünfmonatigen Pause konsumierten die Ratten dreimal so viel als acht Monate vorher.

WISE (1972) stellte drei offenbar wichtige Aspekte der Alkoholpräsentation heraus:

1. die graduelle Exposition steigender Alkoholkonzentrationen (Akklimation),
2. die Zugänglichkeit für Alkohol nur an wechselnden Tagen (wiederholte Gabe und Entzug) und
3. das Angebot immer in freier Wahl mit Wasser. Dabei erwies sich die intermittierende Gabe als die Methode, die den Konsum am wirksamsten verstärkte. Jedoch entwickelten vorher akklimateisierte Tiere ihre Alkoholpräferenz bei darauffolgender intermittierender Gabe schneller als nicht akklimateisierte.

Ein schnelles Einsetzen der pharmakologischen Aktivität ist ein wichtiger Faktor für die Beeinflussung der verstärkenden Wirksamkeit von Drogen. Um einen Blutalkoholspiegel zu erreichen, der vom Tier mit den Verhaltenseffekten assoziiert werden kann, ist die *Aufnahme höher konzentrierter Alkohollösungen (20%)* eine wirksamere Verstärkung verglichen mit der Aufnahme niedriger konzentrierter Lösungen (SLAWECKI und SAMSON, 1997). Ratten trinken hohe Konzentrationen wegen ihrer psychotropen Effekte und nicht aufgrund ihres Geschmacks oder Geruchs (KAHN und STELLAR, 1960; MORROW et al., 1993). In einem Versuch von WOLFFGRAMM (1990) bevorzugten Ratten in Isolationshaltung eine 20%-ige Alkohollösung gegenüber einer geringer konzentrierten Lösung. Auch in einem Tierexperiment von SAMSON et al. (1988) favorisierten Ratten bei gleichzeitigem Angebot einer 10- und 20%-igen Alkohollösung die 20%-ige – trotz an sich aversiven Geschmacks. WOLFFGRAMM und HEYNE (1995) ließen den Ratten bei kontinuierlichem Zugang die Wahl zwischen einer 5-, 10- und 20%-igen Alkohollösung und Wasser. Die Tiere tendierten dazu, eine bestimmte Konzentration zu bevorzugen, wobei 10% am wenigsten favorisiert wurde; sie entschieden sich entweder für die 5- oder 20%-ige Lösung.

Als ein bislang unerwarteter Faktor, welcher den Drogenkonsum beeinflusst, erwies sich die *Position von Flüssigkeit- und Futterspendern*. In Versuchen von GILLESPIE und LUCAS (1958) veränderte sich die Präferenz für Alkohol durch Veränderung der Spenderposition. Die Möglichkeit, die Quelle zu erreichen, erschien wichtiger als die inhaltliche Natur. Während des Prozesses der Selektion macht die Ratte einen räumlichen Unterschied zwischen verschiedenen Positionen. Vermutlich unterscheiden sich auch bei Tieren recht- und linkshändige, so dass die jeweilige Lokalisation des Alkohols eher „zum Trinken“ einlädt (MYERS, 1966). Um eine Positionspräferenz und falsche Interpretationen zu vermeiden, ging man im Tierexperiment dazu über, entweder täglich (RUSSEL und STERN, 1972) oder wöchentlich (SPANAGEL et al., 1996) die Flaschenposition zu verändern, oder die Alkohollösung bei der einen Hälfte der Tiere auf rechter Position, bei der anderen Hälfte auf linker Position anzubieten (SINCLAIR et al., 1992).

Kriterien der Verhaltensabhängigkeit im Tierexperiment

Die bisher beschriebenen Studien hatten fast ausschließlich zum Ziel, Versuchstiere zur kurzfristigen Einnahme einer möglichst großen Menge an Drogenlösung zu bewegen. Das Konsumverhalten wird mittels einer Präferenzentwicklung beschrieben. Meistens wurde nicht die Induktion einer irreversiblen Verhaltensabhängigkeit, ähnlich dem Alkoholismus beim Menschen, angestrebt.

Eine erste Beschreibung bzw. Festlegung bestimmter Parameter von psychischer Abhängigkeit finden sich in Untersuchungen von AUFRÈRE et al., bei der Arbeitsgruppe um WOLFFGRAMM und HEYNE, bei SPANAGEL und HÖLTER, bei MÜLLER und bei PIRK.

AUFRÈRE et al. (1997) definieren eine Verhaltensabhängigkeit in Bezug auf Alkohol, neben der Präferenz für Alkohol über Wasser, mit der täglichen Alkoholaufnahme von über 7g/kg Körpergewicht.

In Versuchen von HEYNE (1991, 1996, 2000), HEYNE und WOLFFGRAMM (1998), WOLFFGRAMM et al. (1991) und WOLFFGRAMM und HEYNE (1992, 1995) müssen für das Erreichen einer Verhaltensabhängigkeit folgende Kriterien erfüllt sein:

1. freiwillige Aufnahme der Droge;
2. Steigerung des Drogenkonsums im Laufe des Tierexperiments;
3. erhöhtes Verlangen nach der Droge („*craving*“) auch nach langen drogenfreien Perioden („*loss of reversibility*“);
4. irreversibler Verlust der Kontrolle über den Drogenkonsum („*loss of control*“), d.h. trotz externer Stimuli, wie dem Vergällen der Droge mit einem bitteren Geschmackstoff, einem alternativen Angebot wohlschmeckender Substanzen (z.B. Saccharoselösung) oder anderer Umweltreize bleibt der Drogenkonsum unvermindert.

Sie entwickelten ein Tiermodell, mit welchem Verhaltensabhängigkeit bei Ratten erzeugt werden sollte. In ihren Alkoholversuchen verwendeten sie männliche Wistarratten, denen sie neben Trinkwasser 5-, 10- und 20%-ige Alkohollösungen über einen ca. neunmonatigen Zeitraum (42-47 Wochen) kontinuierlich zur freien Wahl anboten. In entsprechenden Etonitazenversuchen standen drei verschiedene Etonitazenlösungen (2-, 4- und 8mg/l) und Trinkwasser zur Verfügung. Den Etonitazenlösungen waren als Differenzierungsmöglichkeit

unterschiedliche Mengen Essigsäure beigemischt. Weitere Versuche wurden unter anderem mit d-Amphetamin in drei verschiedenen Konzentrationen durchgeführt.

Dieser ersten Periode schloss sich eine mindestens viermonatige (19-25 Wochen) Abstinenzzeit an, in welcher den Tieren nur Trinkwasser zur Verfügung stand. Danach wurden wieder die gleichen Bedingungen (freie Wahl zwischen denselben vier Flüssigkeiten) entsprechend der ersten Versuchsperiode hergestellt, der sogenannte „Retest“. Während der letzten Wochen des Retests wurden die Drogenlösungen durch die Zugabe von Quininhydrochlorid (siehe S.31ff.) vergällt und/oder zusätzlich eine Saccharoselösung (siehe S. 33ff.) angeboten. Als Kontrollgruppen dienten Tiere, die bis zum Retest keinen Kontakt zur Droge hatten, sowie Tiere, deren einzige Flüssigkeitsquelle die Drogenlösung darstellte (forcierte Gruppe).

Die Entwicklung einer Verhaltensabhängigkeit schien hier ein mehrstufiger Prozess zu sein, der generell ähnlichen Prinzipien folgt. WOLFFGRAMM und HEYNE (1998) teilten diese Entwicklung in drei unterschiedliche Phasen ein:

1. Während der „*Erstkontaktphase*“ lernen die Tiere den Umgang mit der ihnen bislang unbekanntem Droge. Diese Phase nimmt die ersten ein bis zwei Wochen des Versuchs in Anspruch. Die individuellen Einnahmedosen schwanken stark von Tag zu Tag;
2. In der fünf- bis achtmonatigen „*Phase des kontrollierten Drogenkonsums*“ entwickeln die Tiere eine individuell stabile, jedoch interindividuell schwankende Drogenpräferenz;
3. Nach der zweiten Phase steigt der Drogenkonsum kontinuierlich. Diese Erhöhung bleibt auch nach der Abstinenzphase bestehen, bzw. kommt es zu weiterem Konsumanstieg, ohne dass sich ein nachweisbarer Wirkungsverlust (Toleranz) einstellt. Die Beimengung von Quinin als Bitterstoff oder das zusätzliche Angebot einer wohlschmeckenden Saccharoselösung haben keinen Einfluss auf die Höhe der eingenommenen Drogenmenge. Daher wird diese Phase als „*Phase des Kontrollverlusts*“, „*loss of control*“ oder „*point of no return*“ bezeichnet.

Während dieser Tierexperimente konnten Alkoholaufnahmen von bis zu 2,05g/kg KGW/d, sowie freiwillige Etonitazenaufnahmen von 13,6µg/kg KGW/d bzw. forcierte (Kontrolltiere) von 218µg/kg KGW/d erreicht werden.

SPANAGEL (2000) und SPANAGEL und HÖLTER (2000) entwickelten ebenfalls ein Langzeit-Tiermodell mit freierwilliger Alkoholaufnahme, aber wiederholten Entzugsphasen. Als Grundlage einer Verhaltensabhängigkeit legten sie folgende Kriterien fest:

1. „craving“ bzw. das starke Verlangen, Alkohol zu konsumieren;
2. rückfallartiges Trinken auch nach langer Abstinenzphase („alcohol deprivation effect“, ADE);
3. Toleranzentwicklung gegenüber Alkohol;
4. leichte physische, sowie psychische Entzugssymptome während der Abstinenzphase.

Ähnlich den vorher beschriebenen Versuchen erhielten männliche Wistarratten im Rahmen eines „free-choice-Modells“ kontinuierlichen Zugang zu Wasser und einer 5-, 10- und 20%-igen Alkohollösung. Allerdings wurden letztere bereits nach zwei Monaten für mehrere Tage entzogen und danach wieder zugänglich gemacht. Diesem Procedere wurden die Tiere monatlich über ein Jahr hinweg unterzogen. Nach jedem Entzug konnte der „alcohol deprivation effect“ beobachtet werden und mit jedem weiteren stieg der Alkoholkonsum, es wurde vermehrt höher konzentrierter Alkohol bevorzugt und das Trinkverhalten veränderte sich dahingehend, dass es unflexibel und unkontrolliert wurde. Das Vergällen der Alkohollösungen oder das Anbieten von Saccharoselösung hatte in diesem Stadium wenig Auswirkung auf den Drogenkonsum.

MÜLLER (2001) überprüfte die Replizierbarkeit des Tierexperiments von WOLFFGRAMM und HEYNE (1995) und in einem zweiten Experiment untersuchte er unter ähnlichen Versuchsbedingungen stammesspezifische Unterschiede bezüglich der Entwicklung von Verhaltensabhängigkeit.

Männliche Wistarratten erhielten kontinuierlich über 45 Wochen die freie Wahl zwischen Wasser, einer 5- und einer 10%-igen Alkohollösung. Einer dreimonatigen Abstinenzphase folgte der zweimonatige „Retest“, in welchem während des letzten Monats die alkoholischen Lösungen mit Quinin vergällt wurden.

Im zweiten Versuch bekamen Ratten der Stämme Fischer, Lewis, Long Evans, Sprague Dawley und Wistar über einen Zeitraum von neun Monaten kontinuierlichen Zugang zu Wasser, einer 5- und einer 10%-igen Alkohollösung. Einer darauffolgenden dreiwöchigen Abstinenzphase schloss sich der vierwöchige Retest an. Während der letzten beiden Wochen wurde den Alkohollösungen Quinin beigemischt.

Sowohl im ersten als auch im zweiten Teil dieser Versuchsreihe erfüllte keines der Tiere, gleich welchen Stammes, auch nur eins der von WOLFFGRAMM und HEYNE aufgestellten

Kriterien einer Verhaltensabhängigkeit. Diese Ergebnisse stellten somit die Replizierbarkeit dieses Versuchsmodells in Frage.

Von PIRK (2002) wurde das Tiermodell von WOLFFGRAMM und HEYNE (1995) mit der Fragestellung erweitert, ob sich eine Verhaltensabhängigkeit bezüglich Alkohol sowie Etonitazen mittels Applikation der Drogen in süßen Flüssigkeiten induzieren lässt.

Männliche Wistarratten erhielten in Anlehnung an das oben erwähnte Tiermodell über ca. neun Monate kontinuierlich oder im 24h-Rhythmus Zugang zu Wasser, einer 5%-igen Alkohol/Erdbeersiruplösung und einer 10%-igen Alkohol/Erdbeersiruplösung oder entsprechend als Saccharoselösung. In einem zweiten Versuch wurde zusätzlich eine 20%-ige Alkohollösung, welche im Laufe des Versuchs auf 30% gesteigert wurde, angeboten. Nach dreimonatiger Abstinenz erhielten die Tiere im Retest die Alkohollösungen wieder in gehabter Kombination. Auch hier wurde eine Verhaltensabhängigkeit mittels Quininvergällung überprüft. Als zusätzlicher Test wurde eine süße Flüssigkeit ohne alkoholischen Zusatz zur Verfügung gestellt. Im Ergebnis sank die Alkoholaufnahme im Versuchsverlauf kontinuierlich. Alle Kontrolltests führten zu einer deutlichen Reduktion des Alkoholkonsums.

Im dritten Versuch wurde den Tieren -ähnlich dem besagten Versuchsschema- Etonitazen, dessen Konzentration langsam gesteigert wurde, präsentiert. Nach 25 Wochen wurde ein vierwöchiger Entzug durchgeführt. Ab der 33. Versuchswoche wurde der Suchtstoff in Wasser, statt in süßer Flüssigkeit angeboten. Obwohl die Tiere ihren Konsum bis zum Entzug steigerten, und diesen auch während der Kontrolltests wenig reduzierten, zeigte sich nach Ersetzen der süßen Flüssigkeit durch Wasser ein massiver und anhaltender Konsumrückgang. Darauf folgende Kontrolltests führten zu deutlicher Reduzierung der Etonitazenaufnahme.

Demzufolge führt auch die Veränderung des Tiermodells nach WOLFFGRAMM und HEYNE hinsichtlich der Präsentation von Alkohol oder Etonitazen in süßen Flüssigkeiten nicht zu der Entwicklung einer Verhaltensabhängigkeit.

Chininhydrochlorid in der Suchtforschung

Chininhydrochlorid ($C_{20}H_{24}N_2O_2$, Quinin) wird aus der Rinde des Chinarindenbaumes gewonnen und kann chemisch den Alkaloiden zugeordnet werden. Es ist ein weißes, kristallines Pulver, welches sich durch einen extrem bitteren Geschmack auszeichnet. Chininhydrochlorid wirkt auf viele Kleinlebewesen schon in geringen Konzentration toxisch.

Bei einer Verdünnung von 1:10'000 stellen weiße Blutkörperchen ihre Bewegungen ein. Da Chinin auf Malaria-Plasmodien schon in Verdünnungen, die den menschlichen Körper- und Blutzellen noch nicht wesentlich schaden, tödlich wirkt, wird es als Antimalaria-Präparat eingesetzt. Medizinische Verwendung findet es zudem als Antineuralgikum, Antipyretikum und als Spasmolytikum. Größere Chinindosen können Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Taubheit, vorübergehende Erblindung und Herzlähmung hervorrufen. Auf den Menschen kann die Einnahme 8-10g letale Wirkung haben (ESTLER, 2000; RÖMPP, 1996). Seinen Einsatz in der tierexperimentellen Suchtforschung findet es aufgrund des Umstandes, dass viele Tierspezies eine initiale Aversion gegenüber bitterem Geschmack besitzen. Evolutionär bedingt meiden Ratten auch in freier Wildbahn bittere Substanzen, da die meisten toxischen Komponenten entsprechend schmecken, und sie sie als giftig bzw. schädlich ansehen (GARCIA und HANKINS, 1975; KAMPOV-POLEVOY et al., 1990; WIRBSER, 2000).

Allerdings ist nicht allein der bittere Geschmack verantwortlich für die Anorexie und die daraufhin folgenden Gewichtsverluste, vielmehr kann dieser Umstand als Resultat post-ingestionem ausgelöster, toxischer Effekte verstanden werden. Ratten, die sich zwischen Quinin und einer noch bittereren, aber nicht toxischen Futterdiät entscheiden mussten, präferierten letztere. Die toxischen Effekte von Quinin resultierten in einer konditionierten Geschmacksaversion (ARAVICH und SCLAFANI, 1980; KRATZ et al., 1978; KRATZ und LEVITSKY, 1978; SCLAFANI et al., 1979).

Im Tierversuch wird Chininhydrochlorid häufig den zu untersuchenden Suchtmitteln, wie Alkohol- oder Etonitazenlösungen, als Kontrollsubstanz beigemischt. Dies dient der Untersuchung, ob die Tiere die Lösungen trotz des bitteren Geschmacks des Quinins weiterhin konsumieren. Es wird somit überprüft, ob Anzeichen einer Abhängigkeit auf die entsprechende Droge oder zumindest eine Präferenz vorliegen könnte (AMIT und STERN, 1971; ERAVCI et al., 1997).

In Versuchen von WOLFFGRAMM und HEYNE (1992, 1995) und HEYNE (1996) tranken vorher von den Untersuchern als abhängig eingestufte Ratten weiterhin hohe Mengen von quininvergällten Alkohol- bzw. Etonitazenlösungen (0,2 g/l Quinin), wohingegen die Kontrolltiere und vorher als nicht abhängig eingestuft Tiere die Aufnahme dieser Lösungen vermieden. Der abnehmende Einfluss externer Stimuli auf den Drogenkonsum, in diesem Beispiel die Vergällung der Lösungen mit Quinin, wurde hier als Kriterium für Verhaltensabhängigkeit festgelegt und als sogenannte Negativkontrolle verwendet.

SPANAGEL et al. (1996, 1999) stellten fest, dass sich durch den Zusatz von Quinin zu den Alkohollösungen der „alcohol deprivation effect“ (gesteigerter Alkoholkonsum nach Entzug desselben) bei nur über einen kurzen Zeitraum (60 Tage) mit Alkohol behandelten Tieren verringern läßt. Im Gegensatz dazu kann es als Zeichen von Abhängigkeit gedeutet werden, wenn bei den Tieren, die den Alkohol bereits über einen längeren Zeitraum (8 Monate) konsumiert haben, sich der Abstinenzeffekt durch Quininzusatz nicht oder nur in geringem Maße reduzieren läßt.

GOODWIN et al. (2000) konnten in verschiedenen Experimenten darstellen, dass eine bei Ratten festgestellte hohe Sensitivität auf bitteren Geschmack ein wichtiger Hinweis auf einen niedrigen Alkoholkonsum und/oder eine niedrige Präferenz für denselben sein könnte.

Saccharose in der Suchtforschung

Saccharose (β -D-Fructofuranosyl- α -D-glucoopyranosid, $C_{12}H_{22}O_{11}$), auch Rohrzucker oder Rübenzucker (engl.: „sucrose“) genannt, ist ein aus je einem Molekül Glucose und Fructose aufgebautes Disaccharid. Sie wird vor allem aus Zuckerrüben und Zuckerrohr, in geringem Maße auch aus dem Saft des Zuckerahorns gewonnen und stellt ein wichtiges Nahrungsmittel dar (KARLSON, 1988).

Aufgrund des oft beschriebenen Umstandes, dass der süße Geschmack der Saccharose von den meisten Nagern präferiert wird, findet sie vielfältigen Einsatz in der tierexperimentellen Suchtforschung (ACKROFF et al., 1993; SAMSON et al., 1982; STEWART et al., 1994).

WOLFFGRAMM et al. (1995) verwenden in ihren Versuchen Saccharoselösungen als Testflüssigkeit im Vergleich zu Alkohol- oder Etonitazenlösungen. Grundprinzip dieses Kontrolltests ist, dass im Fall von Drogenabhängigkeit die wohlschmeckende, süße Lösung als externer Stimulus nicht mehr ausreicht, um das Verlangen („craving“) nach der Droge zu beeinflussen, bzw. deren Konsum einzustellen („loss of control“). Sie stellen den Versuchstieren wahlweise eine Flasche mit Saccharoselösung ohne Suchtstoff, eine Wasser-Droge-Lösung und reines Wasser zur Verfügung. Vorher als verhaltensabhängig eingestufte Tiere verschmähen die süße Flüssigkeit und das hohe Trinkniveau der Droge bleibt konstant. Kontrolltiere hingegen reduzieren den Drogenkonsum drastisch und konsumieren fast ausschließlich die süße Lösung. Diese Verhaltensweise wird hier als ein Kriterium für Verhaltensabhängigkeit festgelegt (Positivtest). Auch SPANAGEL et al. (1996, 1999) versuchten, eine vorher festgestellte Präferenz für Alkohol durch eine Saccharoselösung zu beeinflussen.

Der kennzeichnende Geschmack von Alkohol wirkt oft aversiv auf alkohol-naive Individuen und gilt damit als ein limitierender Faktor für den Alkoholkonsum bzw. ist entscheidend mit ihm assoziiert. Zudem konsumieren alkohol-naive Ratten freiwillig keine ausreichende Volumina einer Alkohollösung und nicht schnell genug, um einen Blutalkoholspiegel zu erreichen, der vom Tier mit den Verhaltenseffekten assoziiert werden kann. Demnach scheint eine Gewöhnung an Alkohol essentiell zu sein und bietet gleichzeitig eine hervorragende Möglichkeit, einen hohen Konsum zu provozieren. Dabei erweist sich eine Saccharose-Substitution („sucrose-substitution-procedure“) als eine wichtige Basis im Geschmacksgewöhnungsprozess, um den Konsum zu initiieren. Durch die schnelle Einnahme steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die verstärkenden Eigenschaften, bzw. die pharmakologische Aktivität des Alkohols, mit dem Konsum assoziiert werden (SLAWECKI und SAMSON, 1997, 1998). SAMSON et al. (1996) konnten durch Zusatz von Saccharose zu den Alkohollösungen einen signifikanten Anstieg des täglichen Alkoholkonsums erreichen. Dabei ist der süße Geschmack nicht der einzige Kontrollfaktor der Alkoholaufnahme, weil sonst bei einem alleinigen Saccharose/Wasser-Angebot ein entsprechender oder zumindest niedrigerer Konsum zu erwarten wäre. Der Konsum der reinen Saccharose-Lösung lag sogar noch höher. Obwohl eine Interaktion zwischen dem Alkoholstimulus und dem Saccharosestimulus zu bestehen scheint, stellt es sich aus tierexperimenteller Sicht als ein Problem dar, zu unterscheiden, ob der Alkoholkonsum auf die psychoaktiven Effekte des Alkohols oder auf den süßen Geschmack der Lösungen zurückzuführen ist. Allerdings wird die freiwillige Aufnahme von gesüßtem Alkohol zumindest in Teilen durch den pharmakologischen Effekt kontrolliert (HEYMANN et al, 1999).

Oftmals wird der Suchtstoff (vor allem Alkohol) nur zu Beginn als Eingewöhnung in einer süßen Flüssigkeit präsentiert. Bei der sogenannten „sucrose-substitution-procedure“ wird zunächst sukzessiv der prozentuale Anteil des Alkohols gesteigert und im Folgenden das Süßungsmittel nach und nach reduziert (CUNNIGHAM et al., 2000; SLAWECKY und SAMSON, 1986, 1997). Grundgedanke dabei ist, dass die meisten Menschen in der Regel Alkohol nicht in Form einer reinen Alkohol/Wasser Lösung konsumieren. Selbst hochprozentige Drinks zeichnen sich durch einen bestimmten Eigengeschmack aus, der individuell präferiert wird. Es stellt also bezogen auf den menschlichen Konsum eine absurde Situation dar, wenn Tiere Alkohol in Wasser konsumieren sollen (SAMSON et al., 1996). In anderen Tierexperimenten wird der Suchtstoff während des gesamten Versuchablaufs in gesüßter Form präsentiert (KAMPOV-POLEVOY et al., 1994; KHAVARI und RISNER, 1973; NASH und MAICKEL, 1985; PIRK, 2002).

Bei alkohol-präferierenden Ratten konnte vielfach die Tendenz beobachtet werden, Saccharose- und/oder Saccharinlösungen weit über die Grenzen ihrer normalen täglichen Flüssigkeitsaufnahme („daily fluid intake“, DFI) aufzunehmen. Dieses Phänomen wird auch als „Saccharin-induzierte-Polydipsie“ bezeichnet und läßt die Existenz einer engen Beziehung zwischen den genetischen Faktoren vermuten, die die Präferenz sowohl für Süßes als auch für Alkohol beeinflussen. Eine Präferenz für Süßes läßt den Konsum von Alkohol und entsprechend die Präferenz dafür vermuten. Der drastische Anstieg des DFI bei süßen Lösungen kann auch als Kriterium für Verhaltensabhängigkeit („loss of control“) gedeutet werden. Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei humanen Untersuchungen nachvollzogen werden. Eine Präferenz für Süßes wurde bei Alkoholikern häufiger beobachtet als bei Nicht-Alkoholikern. (AGABIO et al., 2000; GHATAN et al., 1996; KAMPOV-POLEVOY et al., 1999; OVERSTREET et al., 1993). Andererseits konnte auch eine negative Korrelation zwischen der Saccharose-Einnahme und dem Alkoholkonsum festgestellt werden, weil eine freiwillige Einnahme der Saccharose sowohl bei alkohol-naiven als auch alkohol-erfahrenen Ratten den folgenden Alkoholkonsum unterdrücken kann. Auch beim Menschen mindert das Essen und Trinken von Süßem den Druck zum Trinken (AGABIO et al., 2000; FARKAS und DWYER, 1984; KAMPOV-POLEVOY et al., 1995, 1999).

Statt der Saccharose werden in der tierexperimentellen Suchtforschung auch andere Süßungsmittel, wie z.B. Dextrose, Glucose, Fructose, Saccharin, Schokodrinks oder Erdbeersirup verwendet (ACKROFF and SCLAFANI, 1991; COLOMBO et al., 1997; LANKFORD et al., 1991; PIRK, 2002; SAMSON und FALK, 1974).