

## 5 Diskussion

In der Suchtforschung erweist sich die Entwicklung experimenteller Modelle, welche einerseits die chronischen, suchterzeugenden Effekte des Alkohols und der Opiate bezüglich der humanen Situation widerspiegeln sollen, andererseits aber auch zuverlässig reproduzierbar sind und sich durch vorhersehbare Gültigkeit auszeichnen, als problematisch (KOOB, 2000).

Abhängigkeit spielt in der freien Natur und in der Veterinärmedizin eine untergeordnete Rolle. Die Entwicklung vor allem psychischer Abhängigkeit wird bereits dadurch verhindert, dass ein Tier von sich aus kaum in der Lage wäre, sich eine Droge mit hohem Suchtpotential zu beschaffen (SPANAGEL, 2000). Bei dem Versuch, die Ratte als Modell für menschlichen Alkoholismus zu etablieren, weisen viele Forschungsergebnisse darauf hin, dass Alkoholismus eine einzig auf den Menschen bezogene Krankheit ist, für welche kein tierisches Analog existiert (CLAY, 1963; MÜLLER, 2001; MYERS, 1966; MYERS und VEALE, 1972; PIRK, 2002; WAYNER et al., 1972).

Als Versuch, die unterschiedlichen Schwierigkeiten zu umgehen, wurden seit den sechziger Jahren verschiedene tierexperimentelle Modelle mit dem Ziel entwickelt, eine Suchtstoffpräferenz zu erreichen und den Drogenkonsum der Tiere (in der Regel bei Ratten) massiv zu steigern und die Situation beim Menschen annähernd zu simulieren.

Neben anderen Autoren (AUFRÈRE et al., 1997; SPANAGEL, 2000; SPANAGEL und HÖLTER, 2000) entwickelten WOLFFGRAMM und HEYNE seit den neunziger Jahren ein Tiermodell, mit welchem, nach von ihnen festgelegten Kriterien, bei Ratten eine Verhaltensabhängigkeit bezogen auf Alkohol, Etonitazen und andere Drogen wie Amphetamin induziert werden konnte. Die Tiere nahmen die Droge freiwillig auf, steigerten im Laufe des Experiments den Drogenkonsum und auch nach langer Abstinenzzeit zeigten sie ein erhöhtes Verlangen („craving“) nach der Droge („loss of reversibility“); der Verlust der Kontrolle über den Drogenkonsum war irreversibel („loss of control“).

Allerdings erwies sich dieses Tiermodell in Untersuchungen von MÜLLER (2001) und PIRK (2002) als nicht replizierbar. In keinem ihrer Versuche konnte auch nur eines der nach WOLFFGRAMM und HEYNE (1995) festgelegten Kriterien einer Verhaltensabhängigkeit nachvollzogen werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde versucht, in Anlehnung an das besagte Tiermodell und Beurteilung nach den dort beschriebenen Kriterien einer Verhaltensabhängigkeit, eine

Verhaltensabhängigkeit auf Alkohol oder den  $\mu$ -Opiatagonisten Etonitazen bei Ratten zu induzieren. Das Tiermodell wurde dahingehend verändert, dass den Tieren die Droge entweder forciert, kontinuierlich, regelmäßig intermittierend (alle zwei Tage), unregelmäßig intermittierend, in Form einer aufsteigenden Reihe der Konzentrationen oder initial in hoher Konzentration angeboten wurde.

Die durchgeführten Versuche und ihre Ergebnisse werden im folgenden einzeln besprochen:

## **5.1 Gruppe Alkohol**

### **Versuch Alkohol (regelmäßig intermittierend mit initial 20%)**

Das sogenannte „limited access paradigm“ erwies sich vielfach als geeignete Methode, bei Ratten einen hohen freiwilligen Drogenkonsum zu initiieren (HEYSER et al., 1997; LINSEMANN, 1988; SINCLAIR et al., 1992; WISE, 1972). In diesem Versuch wurde entsprechend der Experimente von GRANT et al. (1986), MACDONALL und MARCUELLA (1977) und WISE (1973) die Alkohollösung regelmäßig nur alle zwei Tage zur Verfügung gestellt. In Versuchen von WAYNER et al. (1972) und WAYNER und FRALEY (1972) erwies sich periodischer Entzug als wirksamer als wechselnde einzelne Entzugperioden. In Hinsicht auf ein schnelles Einsetzen der pharmakologischen Aktivität des Alkohols und, um somit die Möglichkeit einer operanten Konditionierung zu begünstigen, wurde den Tieren die Lösung initial in hoher Konzentration (20%) angeboten. Obwohl Konzentrationen über 10% als aversiv eingestuft werden (WOLFFGRAMM und HEYNE, 1995), bevorzugten Ratten in Isolationshaltung in einem Versuch von WOLFFGRAMM (1990) eine 20%-ige Alkohollösung gegenüber einer geringer konzentrierten Lösung.

In diesem Versuch kam es zwar in der Eingewöhnungszeit (Abschnitt I) und auch nach der Beurteilung eines längeren Intervalls (Abschnitt I versus Abschnitt X) zu einem signifikanten Anstieg des Gesamtalkoholkonsums [Hypothese 1], jedoch bereits beim und nach dem ersten Quinin-Test sank der Konsum wieder signifikant. Auch während des ersten Saccharose-Tests (Abschnitt IV) sank der Gesamtalkoholkonsum massiv. Die Beobachtung, dass die Tiere ihren Konsum nach Entfernen der Saccharoselösung wieder steigerten, bestätigt nicht die Kriterien einer Verhaltensabhängigkeit, sondern dieser Umstand ist vielmehr als ein Hinweis darauf zu anzusehen, dass die Ratten die alkoholische Lösung lediglich gerne konsumieren, d.h. die

Tiere haben in diesem Stadium zwar eine Präferenz für die 20%-ige Lösung gezeigt, aber keine Verhaltensabhängigkeit entwickelt [Hypothese 2]. Das zusätzliche Angebot der 25%-igen Alkohollösung führt zwar nochmals zu einem Anstieg des Gesamtalkoholkonsums, aber eine weitere Konzentrationssteigerung (30%) hat keine Auswirkung auf das Konsumverhalten. Bei der Durchführung des zweiten Quinin-Tests (Abschnitt VIII) konnte allerdings kein signifikanter Abfall des Gesamtalkoholkonsums nachgewiesen werden, was auf ein Nachlassen der Beeinflussung durch externe Stimuli hinweisen könnte [Hypothese 2], jedoch sank bereits in direktem Anschluss an diesen Test der Gesamtalkoholkonsum wieder signifikant, und zwar auch im Vergleich mit den Mittelwerten unmittelbar vor dem Kontrolltest. Im Falle einer Verhaltensabhängigkeit wäre hier der Konsum zumindest unverändert geblieben. Als den Tieren neben dem Saccharosewasser zwei Alkohollösungen (20- und 30%), welchen ebenfalls Saccharose beigemischt war, zur Verfügung standen, kam es zu einer geringfügigen, jedoch nicht signifikanten Steigerung des Gesamtalkoholkonsums. Diese Beobachtung ist allerdings in der Präsentation des Alkohols als süße Flüssigkeit begründet und nicht als Bestätigung eines Kriteriums einer Verhaltensabhängigkeit [Hypothese 2] zu deuten. Denn der Konsum des reinen Saccharosewassers lag merklich höher als der Konsum der Alkohol/Saccharoselösungen, welche aufgrund ihres süßen Geschmacks und nicht wegen ihrer psychotropen Effekte konsumiert wurden. Entsprechend sank der Gesamtalkoholkonsum drastisch, als die Alkohollösungen wieder ohne Saccharosezusatz angeboten wurden.

Es konnte im Verlauf dieses Versuchs zwar eine massive Steigerung des Gesamtalkoholkonsums induziert werden, jedoch bei der Durchführung der Quinin- und Saccharose-Tests war bei keinem der Tiere ein Kontrollverlust feststellbar. Auf die Durchführung einer Entzugsphase und eines Retests zur Überprüfung von Hypothese 3 wurde daher verzichtet. Da die Ratten bis zu diesem Zeitpunkt nicht als verhaltenabhängig eingestuft werden konnten, war eine Entwicklung von höherem Verlangen nach dem Suchtstoff bzw. auch keine Entzugssymptomatik zu erwarten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass durch die regelmäßig intermittierende Gabe von einer initial 20%-igen Alkohollösung ein sehr hoher freiwilliger Gesamtalkoholkonsum (in diesem Experiment bei einem Tier bis zu 24,31ml/kg KGW/d) bei den Versuchstieren erreicht werden kann, was aber keinen Übergang von kontrolliertem zu unkontrolliertem Drogenkonsum zur Folge hatte und somit auch keine Verhaltensabhängigkeit erzeugte, lediglich eine Suchtstoffpräferenz.

**Versuch Alkohol (aufsteigend)**

Die Erfahrung bei der ersten Drogenexposition, bzw. die Gewöhnung an die für alkoholnaive Tiere oftmals aversive Geschmacks- und Geruchsqualität, stellt einen wichtigen Faktor für die darauf folgende Konsumententwicklung dar (WOLFFGRAMM und HEYNE, 1995). Aus diesem Grund gingen viele Autoren dazu über, die Droge zunächst in geringer Dosierung einzuführen und danach in Form aufsteigender Konzentrationsreihen zu präsentieren (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; VEALE und MYERS, 1969).

Entsprechend wurde in diesem Versuch verfahren: innerhalb von neun Tagen wurde die Alkoholkonzentration von 3% auf 20% gesteigert und nach zweitägiger Pause mit dem gleichen Procedere von vorne begonnen. Nach 129 Versuchstagen wurde davon ausgegangen, dass sich ein Gewöhnungsprozess (Akklimation) vollzogen hat und die 20%-ige Alkohollösung keine Aversion zur Folge hat. Diese hohe Konzentration wurde nun fünf Tage kontinuierlich angeboten, mit wiederum zweitägiger Pause im Anschluss (ähnlich einem „limited access paradigm“).

Bei der Überprüfung der Hypothese 1 konnte zwar während der Akklimationsphase (Abschnitt I), bezogen auf den Mittelwert des relativen Gesamtalkoholkonsums aller Tiere, kein signifikanter Konsumanstieg beobachtet werden, jedoch bei der graphischen Betrachtung des Abschnittvergleichs der Einzeltiere fällt auf, dass fünf Tiere ihren Konsum deutlich steigerten und sieben Tiere ihn deutlich senkten, so dass im Mittel der Konsum unverändert schien. Nach Einführung der fünftägigen 20%-Periode (Abschnitt II) konnte zwischen Abschnitt I und II sowohl unmittelbar als auch nach Beurteilung eines längeren Zeitraumes ein signifikanter Anstieg des Gesamtalkoholkonsums nachvollzogen werden. Aus diesen Ergebnissen lässt sich erkennen, dass die Ratten nach der langsamen Gewöhnung an auch hohe Alkoholkonzentrationen freiwillig bei fünftägiger Gabe einer 20%-ige Alkohollösung diese in großer Menge zu sich nehmen und mit Bestätigung der Hypothese 1 das erste Kriterium einer Verhaltensabhängigkeit in diesem Versuch erfüllt wurde. Allerdings hatte sowohl der Quinin-Test, als auch der Saccharose-Test einen signifikanten Abfall des Gesamtalkoholkonsums zur Folge, welcher auch nach Wiederherstellung der bislang gewohnten Versuchsbedingungen nicht wieder anstieg. Die Tiere reagierten eindeutig auf externe Stimuli bzw. beide Kontrolltests. Selbst nach 240 Versuchstagen war also kein Übergang, wie in Versuchen von WOLFFGRAMM und HEYNE beschrieben, zwischen

kontrolliertem und unkontrolliertem Trinkverhalten ersichtlich und Hypothese 2 konnte auch in diesem Versuch nicht als Kriterium einer Verhaltensabhängigkeit bestätigt werden. Demnach wurde auf die Durchführung einer Entzugsphase und eines Retests zur Überprüfung von Hypothese 3 verzichtet.

Zusammenfassend macht dieser Versuch deutlich, dass auch nach einer langsamen Akklimatisation zwar eine Präferenz für stark konzentrierte alkoholische Lösungen bei Ratten bewirkt werden kann (die höchste von einem Tier aufgenommene Alkoholmenge lag bei 12,61ml/kg KGW/d), welche aber bei dieser Untersuchung nicht in eine Verhaltensabhängigkeit führte.

### **Versuch Alkohol (unregelmäßig intermittierend)**

Bei wiederholter Entzugserfahrung („limited access paradigm“) wird durch den latenten stimulierenden Effekt des Konsums die Entwicklung einer Abhängigkeit begünstigt (HÖLTER et al., 1998, 2000). Eine in unregelmäßigen Zeitabständen intermittierende Gabe von für die Tiere unvorhersehbar wechselnden Alkoholkonzentrationen sollte für die Ratten, als äußerst intelligente Tiere, welche einzeln und somit in ausgesprochen reizarmer Umgebung gehalten wurden, die Möglichkeit einer Abwechslung darstellen. Damit die Tiere die Option besitzen, bei Aversion gegenüber einer höher konzentrierten Lösung trotzdem Alkohol aufzunehmen, wurde gleichzeitig eine niedriger dosierte Lösung angeboten. Weil bei Ratten die Alkoholmetabolisierung sehr schnell verläuft, haben auch kleine Mengen pharmakologische Effekte zur Folge. Jedoch setzen diese erst zeitverzögert ein, so dass für das Tier eine Assoziation zum vorangegangenen Drogenkonsum schwierig ist. Je höher die aufgenommene Menge, desto stärker und schneller setzen die Effekte ein, was die Konditionierung erleichtert (WOLFFGRAMM und HEYNE, 1995).

Hypothese 1 konnte auch in diesem Versuch nachvollzogen werden, da es innerhalb von Abschnitt I, in welchem den Ratten in unregelmäßigen Zeitabständen intermittierend, unvorhersehbar wechselnde Alkoholkonzentrationen angeboten wurden, zu einem signifikanten Anstieg des Gesamtalkoholkonsums kam. Die höchste Alkoholmenge, die von einem Tier aufgenommen wurde, lag bei 9,96ml/kg KGW/d. Jedoch regierten die Ratten beim Quinin-Test mit einem signifikanten Abfall des Gesamtalkoholkonsums und beim Saccharose-Test mit einem noch tieferen, signifikanten Abfall. Es wurde hier trotz anfänglicher Konsumsteigerung und Präferenzentwicklung zugunsten der alkoholischen

Lösungen eine besonders deutliche Beeinflussung durch externe Stimuli (Kontrolltests) ersichtlich. Somit konnte das zweite Kriterium einer Verhaltensabhängigkeit nicht erfüllt werden und es wurde auch in diesem Versuch auf die Durchführung einer Entzugsphase und eines Retests zur Überprüfung von Hypothese 3 verzichtet.

Die Ratten hatten lediglich eine Präferenz für Alkohol entwickelt und keine Verhaltensabhängigkeit nach den Kriterien von WOLFFGRAMM und HEYNE. Ergänzend konnte durch diesen Versuch die Aussage von WAYNER et al. (1972) und WAYNER und FRALEY (1972) bestätigt werden, dass ein periodischer Entzug wirksamer ist als wechselnde einzelne Entzugsperioden. Obwohl auch in dem Versuch Alkohol (regelmäßig intermittierend mit initial 20%) keine verhaltensabhängige Tiere produziert wurden, lag der Gesamtalkoholkonsum im Mittel deutlich höher, und zumindest beim zweiten Quinin-Test sank der Konsum nicht signifikant.

## **5.2 Gruppe Etonitazen**

### **Versuch Etonitazen (kontinuierlich)**

Langzeitverfügbarkeit eines Suchtstoffs kann im Tierexperiment zur Folge haben, dass die Tiere immer nur kleine Mengen über den Tag verteilt konsumieren und somit kein ausreichender Level der Droge im Gehirn erreicht wird, um zum einen pharmakologische Effekte zu bewirken und zum anderen eine Assoziation dieser mit der Droge zu ermöglichen (CUNNINGHAM et al. 2000; MARCUELLA, 1989). In den Versuchen der Arbeitsgruppe um WOLFFGRAMM und HEYNE standen den Ratten kontinuierlich zwei oder mehr Drogenlösungen über einen Zeitraum von ca. neun Monaten zur Verfügung. Allerdings konnte bei Untersuchungen von MÜLLER (2001), bei welchen die Tiere ebenfalls kontinuierlichen Zugang hatten, keine Verhaltensabhängigkeit auf Alkohol erzeugt werden. Entsprechende Ergebnisse konnte PIRK (2002) beim Vergleich der kontinuierlichen und diskontinuierlichen Gabe des Suchtstoffs feststellen: ein kontinuierliches Vorhandensein der Droge wie in den Versuchen von WOLFFGRAMM und HEYNE führte zu einer niedrigeren durchschnittlichen Aufnahme sowohl von Alkohol- als auch Etonitazenlösungen als das Anbieten im Intervall.

Weder in Abschnitt 1 dieses Versuchs, in welchem den Ratten kontinuierlich eine Etonitazenlösung (2µg/ml) angeboten wurde, noch im Verlauf dieses Abschnitts, noch

unmittelbar nach dem zusätzlichen Angebot einer zweiten, höher dosierten Etonitazenlösung (4µg/ml) in Abschnitt II kam es zu signifikanten Veränderungen des Konsumverhalten. Die Aufnahme der Droge blieb mit Ausnahme von kurzen ein- bis dreitägigen Probierphasen von Einzeltieren konstant auf niedrigem Niveau. Im Verlauf des Abschnitts II konnte sogar ein signifikanter Konsumabfall der Etonitazenlösungen beobachtet werden. Demnach findet in diesem Versuch Hypothese 1 als Kriterium einer Verhaltensabhängigkeit keine Bestätigung. Nach dem Positionswechsel in Abschnitt III suchten die Tiere unmittelbar wieder das Wasser auf nun anderer Position auf, welches sie offensichtlich bevorzugten. Die Ratten besaßen die Kontrolle über den Konsum und auch Hypothese 2 wurde nicht bestätigt. Daher wurde auf die Durchführung einer Entzugsphase und eines Retests zur Überprüfung von Hypothese 3 verzichtet, da die Tiere zu diesem Zeitpunkt bereits zwei der Kriterien einer Verhaltensabhängigkeit nicht erfüllten, geschweige denn eine Präferenz für die Droge entwickelt hatten.

Dieser Versuch bestätigt die bereits beschriebenen Ergebnisse der Untersuchungen von MÜLLER (2001) und PIRK (2002). Der kontinuierliche Zugang zu einer Droge über einen längeren Zeitraum hinweg stellt auch bei dieser Untersuchung kein geeignetes Tiermodell zur Induktion einer Verhaltensabhängigkeit auf Etonitazen dar.

### **Versuch Etonitazen (forciert)**

Versuche, in welchen die Droge als einzige Flüssigkeitsquelle (forciert) zur Verfügung steht, erwiesen sich im Vergleich mit sogenannten „free choice-Modellen“ als weniger geeignet. Da die Droge von den Tieren zwecks Aufrechterhaltung der Flüssigkeitsbalance in großen Mengen aufgenommen werden muß, überwiegen vermutlich die toxischen und eher unangenehmen pharmakologischen Effekte gegenüber den angenehmen, wie z.B. Euphorie oder Entspannung (MEISCH, 1982). Die Tiere entwickeln zwar eine physische Abhängigkeit, welche jedoch nicht zwingend zu einer psychischen führen muß. Letztere resultiert eher aus einer positiven Verstärkung der pharmakologischen Effekte (HEYNE, 1996; HEYNE und WOLFFGRAMM, 1998; SAMSON und FALK, 1974). Um diese Aussagen zu überprüfen, wurde den Tieren in diesem Versuch die Etonitazenlösung forciert in aufsteigender Dosis präsentiert.

Bereits im Verlauf des Abschnitts II konnte trotz forcierter Verabreichung ein signifikanter Abfall des Konsums der Etonitazenlösung festgestellt werden. Mit steigender Dosis

versuchten die Tiere die Flüssigkeitsaufnahme so gering wie möglich zu halten. Infolgedessen konnte Hypothese 1 als Kriterium einer Verhaltensabhängigkeit nicht bestätigt werden. Die Beobachtung, dass die Ratten nach dem Wiederangebot von Wasser in Abschnitt III den Konsum der Etonitazenlösung sofort einstellten und nach dem Positionswechsel unmittelbar die neue Position der Wasserflasche aufsuchten, deutet offensichtlich auf eine Aversionsentwicklung der Tiere gegen die Etonitazenlösung hin. Somit blieb auch das zweite Kriterium einer Verhaltensabhängigkeit (Hypothese 2) unbestätigt und es wurde auch in diesem Versuch auf die Durchführung einer Entzugsphase und eines Retests zur Überprüfung von Hypothese 3 verzichtet.

Die Ratten schienen in diesem Versuch nicht einmal eine physische Abhängigkeit entwickelt zu haben, da sie nach freiwilligem Absetzen der Droge keine Entzugssymptomatik zeigten und zwecks eventueller Vermeidung einer solchen die Etonitazenlösung nicht mal in geringer Menge konsumierten.

Die am Versuchstag 8 verstorbenen drei Versuchstiere konnten vermutlich bei Erstpräsentation der Etonitazenlösung (2µg/ml) mangels gustatorischer, olfaktorischer oder visueller Unterscheidungsmöglichkeit zum Wasser die Wirkung dieser nicht einschätzen und nahmen mit einem Mal eine zu große Menge auf. Die toxische pharmakologische Wirkung von Etonitazen setzte verzögert nach der Aufnahme ein und führte, bevor die Ratten dies erlernen konnten, zu ihrem Tod.

### **Versuch Etonitazen (regelmäßig intermittierend)**

Entsprechend dem Versuch Alkohol (regelmäßig intermittierend mit initial 20%) wurde auch hier den Ratten die Droge nur alle zwei Tage zugänglich gemacht. Es sollte überprüft werden, wie sich die Tiere im Vergleich zu dem beschriebenen Alkoholversuch bezüglich der Etonitazenlösung verhalten.

Im Gegensatz zum Alkoholversuch, in welchem die Ratten bereits im Verlauf des Abschnitts I zumindest Anzeichen einer Präferenz für die Alkohollösung zeigten (signifikanter Konsumanstieg), probierten die Tiere in diesem Versuch nur vereinzelt von der Etonitazenlösung und sie reagierten im Verlauf des Abschnitts I sogar mit einem signifikanten Konsumabfall. Somit konnte Hypothese I als Kriterium einer Verhaltensabhängigkeit nicht bestätigt werden. Die Ratten präferierten eindeutig das Wasser gegenüber der Etonitazenlösung. Daher wurde auf einen Positionswechsel zur Überprüfung von Hypothese 2



und auf die Durchführung einer Entzugsphase und eines Retests zur Überprüfung von Hypothese 3 verzichtet. Es konnte in diesem Versuch bei den Ratten weder eine Präferenz noch eine Verhaltensabhängigkeit auf Etonitazen erzeugt werden.

### 5.3 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Untersuchung wurde versucht, mittels verschiedenartiger Tiermodelle, modifiziert nach dem von WOLFFGRAMM (1991) und WOLFFGRAMM und HEYNE (1995) angewandten Versuchsaufbau, eine Verhaltensabhängigkeit auf Alkohol oder Etonitazen bei Ratten zu erzeugen. Bereits MÜLLER (2001) konnte eine allgemeingültige Replizierbarkeit dieses Modells widerlegen und auch bei PIRK (2002) war trotz Präsentation der Drogen in süßer Flüssigkeit die Erzeugung einer Verhaltensabhängigkeit nicht möglich.

Als Fazit dieser Arbeit ist festzustellen, dass in keinem der sechs Versuche die Kriterien einer Verhaltensabhängigkeit befriedigend erfüllt wurden. Obwohl die Ratten in dem Versuch Alkohol (regelmäßig intermittierend mit initial 20%) eine deutliche Präferenz für die an sich aversive, 20%-ige Alkohollösung entwickelten und bei alleinigem Angebot dieser sehr große Mengen davon konsumierten, stellten sie den Alkoholkonsum bei dem zusätzlichen Angebot von Saccharosewasser bzw. dem Alkohol ohne Saccharosezusatz fast gänzlich ein. Während der anderen beiden Alkoholversuche war der Gesamtalkoholkonsum der Tiere im Mittel sogar geringer, und sie erfüllten die aufgestellten Kriterien einer Verhaltensabhängigkeit ebenfalls nicht.

Die Ergebnisse der Etonitazenversuche waren noch deutlicher. Wenn in den Alkoholversuchen zumindest eine Präferenzentwicklung (Konsumsteigerung) nachzuvollziehen war, entwickelten die Ratten während dieser Versuche eine offensichtliche Aversion gegen Etonitazen. Entsprechend wurden die Kriterien einer Verhaltensabhängigkeit auch hier nicht erfüllt.

Die Schwierigkeit bei der Problematik bezüglich der Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit im Tiermodell wird durch die Ergebnisse der Untersuchungen von MÜLLER (2001), PIRK (2002) und diese Arbeit bestätigt. Die menschliche Ethik verbietet zwar derartige Untersuchungen in der Humanmedizin, jedoch muß in Frage gestellt werden, ob die Ratte oder andere Tierarten als Modell für den menschlichen Alkoholismus/Morphinismus dienen kann. Diese und die Ergebnisse anderer Untersuchungen weisen darauf hin, dass Sucht

---

eine einzig auf den Menschen bezogene Krankheit ist, für welche kein tierisches Analog existiert. Sie hat multifaktorielle Ursachen und ist nicht allgemeingültig und vorhersehbar zu replizieren (CLAY, 1962; KOOB, 2000; MYERS, 1966; MYERS und VEALE, 1972; WAYNER et al., 1972).