

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse von Versuch 1 (Anbieten von Alkohol in verschiedenen Konzentrationen), Versuch 2 (Anbieten von Alkohol in einer hohen Konzentration) sowie Versuch 3 (Anbieten von ETZ) einzeln dargestellt.

Um die für diese Arbeit aufgestellten Hypothesen zur Überprüfung einer Verhaltensabhängigkeit verifizieren zu können, werden folgende Kriterien festgelegt:

1. Die Entwicklung der Alkohol- bzw. Etonitazenaufnahme der ersten Wochen im Vergleich zu späteren Wochen (30.-40. Woche) [Hypothese 1]
- 2 a. Die Entwicklung der Drogenaufnahme, wenn diese nicht mehr in wohlschmeckenden Flüssigkeiten sondern in Leitungswasser angeboten wird (Vergleich der Wochen mit Erdbeersiruplösung / Zuckerlösung mit den Wochen mit Leitungswasser) [Hypothese 2]
- 2 b. Die Veränderungen des Drogenkonsums, wenn Alkohol / ETZ mit Quinin vergällt wird bzw. eine normalerweise bevorzugte alternative Flüssigkeit zur Verfügung steht (Negativ- und Positivtest) [Hypothese 2]
3. Die Höhe des Etonitazenkonsums nach Entzugphase bei den Gruppen 6 und 7 [Hypothese 3]

Diese Kriterien werden für jede Gruppe einzeln nachvollzogen.

Die gemessenen Werte werden alle relativ bezogen auf das Körpergewicht der Versuchsratte pro Tag (g Alkohol bzw. μg ETZ/kg KGW/d) angegeben, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen gewährleisten zu können. Die Mittelwerte werden zusammen mit der Standardabweichung genannt.

4.1 Versuch 1

Ziel des ersten Versuches war es, eine Verhaltensabhängigkeit bei Ratten zu erzeugen, indem ihnen der Alkohol in zwei verschiedenen Konzentrationen in Erdbeersirup oder Zuckerwasser angeboten wurde. Die Gruppen 1 und 2 bekamen dabei die Testlösungen in einem 24stündigen Intervall zur Verfügung gestellt. Bei Gruppe 3 wurden diese kontinuierlich im Käfig belassen.

Gruppe 1 (Alkohol 5%ig und 15%ig in Erdbeersiruplösung)

Bei Betrachtung der Kurve (Abb.1) ist eine starke Schwankung der Alkoholaufnahme sichtbar. Die Werte liegen bei unveränderten Versuchsbedingungen (d. h. 5% und 15%ige Alkohollösung mit Erdbeersirup, 1.-45. Woche) im Allgemeinen zwischen minimal 3,9 g Alkohol/kg KGW/d (13. Woche) und maximal 6,59 g Alkohol/kg KGW/d (30. Woche). Dies ist ein durchschnittlicher Wert von 4,92 g Alkohol/kg KGW/d mit einer Standardabweichung von $\pm 1,56$. Eine Ausnahme davon bilden die Werte der Kontrolltests, die überwiegend unter dem niedrigsten Wert (3,9 g/kg KGW/d) liegen.

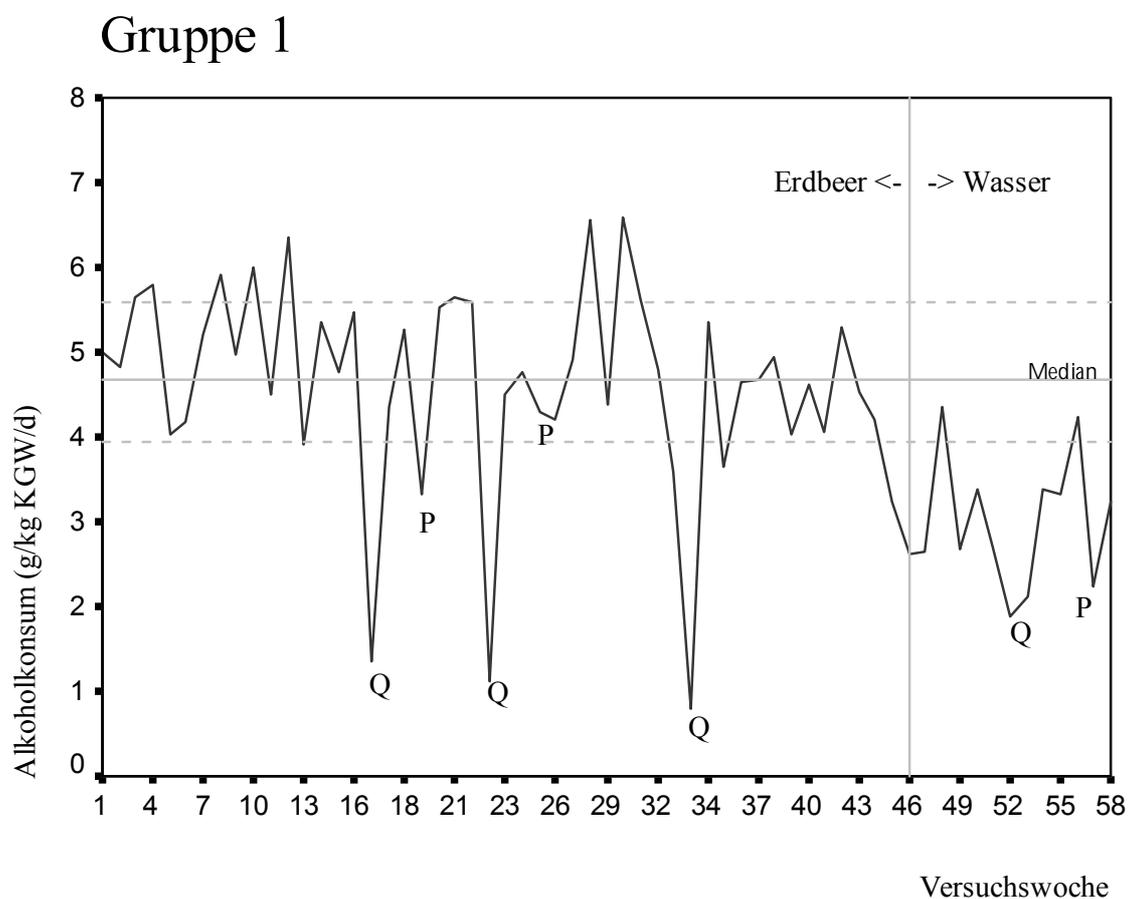


Abbildung 1: Kurvendiagramm der Mittelwerte des täglichen Alkoholkonsums (Gruppe 1) (Q = Quintest, P = Positivtest)

Bis auf zwei Peaks in der 28. und in der 30. Woche ist eine absteigende Tendenz erkennbar. Ein Vergleich der Wochen 5-9 mit den Wochen 36-40 verdeutlicht den abnehmenden Alkoholkonsum der Versuchstiere: Der Mittelwert der Wochen 5-9 beträgt 4,86 g Alkohol/kg

KGW/d ($\pm 1,92$), während der Mittelwert der Wochen 36-40 sich bei 4,59 g/kg KGW/d ($\pm 1,49$) befindet (Tab. 5).

Gruppe	Woche 5-9 (A)	Woche 9-12 (B)	Woche 36-40 (C)	Woche 46-57 (D)	Diffe- renz A vs. C	Diffe- renz B vs. C	Diffe- renz C vs. D
1	4,86 $\pm 1,02$	5,55 $\pm 0,92$	4,59 $\pm 1,49$	3,14 $\pm 1,96$	-0,27 (-5,6%)	-0,86 (-15,5%)	-1,45 (-31,60%)
2	4,15 $\pm 1,97$	5,17 $\pm 1,87$	4,65 $\pm 2,01$	3,33 $\pm 1,97$	+0,50 (+12,5%)	-0,52 (-10,1%)	-1,32 (-28,4%)
3	3,43 $\pm 0,83$	3,82 $\pm 0,81$	2,91 $\pm 0,57$	1,41 $\pm 0,87$	-0,52 (-15,2%)	-0,91 (-23,8%)	-1,50 (-51,5%)

Tabelle 5: Vergleich der Mittelwerte ausgewählter Wochen der Gruppen 1-3
(Mittelwerte mit Standardabweichung in g Alkohol/kg KGW/d)

Nach der 40. Woche ist ein deutliches Absinken der Kurve bis zum Tiefstwert von 2,61 g Alkohol/kg KGW/d in der Woche 46 zu erkennen. Ab dieser Woche wurden die Alkohollösungen in Leitungswasser angeboten. Während des gesamten Zeitraumes, in denen der Alkohol nicht mehr in süßen Flüssigkeiten präsentiert wurde, befindet sich die Kurve überwiegend unter der eingezeichneten 25%-Quartilslinie. Bei der vergleichenden Betrachtung des Mittelwertes der letzten Wochen mit Alkohol gemischt in Erdbeersirup 36-40 (4,59 g Alkohol/kg KGW/d $\pm 1,49$) mit dem der Wochen ohne Erdbeersirup 46-57 – ausgenommen die Kontrolltests – (3,14 g Alkohol/kg KGW/d $\pm 1,96$) zeigt sich die absteigende Tendenz (Tab 5).

Bei der Einzeltierdarstellung ist ein Tier auffällig. Eine Ratte zeigt keine Änderungen des Trinkverhaltens, d. h. weder ein Reduzieren noch ein Zunehmen der Alkoholaufnahme, nach der 46. Woche. Ansonsten verhält es sich tendenziell wie der Rest der Gruppe.

Als ein weiteres Kriterium ist der Alkoholkonsum während der Quinin- und Positivkontrolltests zu betrachten. Bereits auf dem Kurvendiagramm ist ein deutlicher Einbruch in der Kurve während der Tests zu erkennen. Beim Vergleich der Mittelwerte der jeweiligen zwei Wochen vor den entsprechenden Tests mit den Testwerten ist immer eine eindeutige Differenz zu Ungunsten der Tests vorhanden (Tab. 7). Besonders die Quinintests fallen durch den starken

Rückgang der Alkoholaufnahme auf. In der 33. Woche, d. h. nach mehr als acht Monaten Alkoholkonsum, reduzieren die Tiere die Ethanolaufnahme während des Quinintests bis auf den bis dahin geringsten Wert. In den Wochen 46-57, in denen der Alkoholkonsum allgemein niedrig ist, ist ein weiteres Absinken während des Quinintests (52.-53. Woche) deutlich. Die Positivtests sind jeweils durch einen Rückgang der Alkoholaufnahme gekennzeichnet, jedoch nicht so ausgeprägt wie im Falle der Quinintests (Tab. 6).

Testart / Woche	Mittelwert der Kontroll- tests	Mittelwert der 2 Wo- chen vorher	Differenz
Quinin / 16	1,36 <i>± 0,65</i>	5,07 <i>± 0,93</i>	-3,71 <i>(-73,2%)</i>
Quinin / 22	1,77 <i>± 1,61</i>	5,59 <i>± 1,79</i>	-3,82 <i>(-68,3%)</i>
Quinin / 33	0,80 <i>± 0,33</i>	5,21 <i>± 2,08</i>	-4,41 <i>(-84,6%)</i>
Quinin / 52-53	2,01 <i>± 2,20</i>	3,05 <i>± 1,64</i>	-1,04 <i>(-34,1%)</i>
Positivtest / 19	3,33 <i>± 0,74</i>	4,81 <i>± 0,78</i>	-1,48 <i>(-30,8%)</i>
Positivtest / 25	4,29 <i>± 1,99</i>	4,63 <i>± 1,02</i>	-0,34 <i>(-7,3%)</i>
Positivtest / 56-57	3,24 <i>± 4,32</i>	3,35 <i>± 2,36</i>	-0,11 <i>(-3,28%)</i>

Tabelle 6: Vergleich der Kontrolltests mit den zwei vorangehenden Wochen (Gruppe 1)
(Mittelwert mit Standardabweichung in g Alkohol/kg KGW/d)

Ein Tier verstarb in der 52. Woche. Die Sektion ergab keine makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen.

Gruppe 2 (Alkohol 5%ig und 15%ig in Zuckerlösung)

Die Kurve der zweiten Gruppe zeigt ein ähnlich schwankendes Bild wie die der Gruppe 1 (Abb. 2). Bei einem durchschnittlichen Alkoholkonsum in den Wochen 1-45 (berechnet ohne die Werte der Kontrolltests) von 4,79 g Alkohol/kg KGW/d ($\pm 1,99$) liegen die Werte zwischen minimal 3,1 g/kg KGW/d (3. Woche) und maximal 7,76 g/kg KGW/d (16. Woche). Bis zur 9. Woche zeigt sich ein relativ konstantes Einstiegsniveau. Von der 9. bis zur 16. Woche steigt die Kurve erkennbar an. Nach einem extremen Einbruch während des ersten Quininkontrolltests in der 16. Woche wird der hohe Wert dieser Woche nicht mehr erreicht. Es ist von da an eine absteigende Tendenz zu beobachten. Der Vergleich der Mittelwerte der Wochen 5-9 (4,15 g/kg KGW/d $\pm 1,97$) und der Wochen 36-40 (4,65 g/kg KGW/d $\pm 2,01$) zeigt durch das niedrige Einstiegsniveau einen leichten Anstieg in der durchschnittlichen täglichen Aufnahme. Bei vergleichender Betrachtung der anschließenden Wochen 9-12 (5,17 g Alkohol/kg KGW/d $\pm 1,87$) mit den Wochen 36-40 ist eine Zunahme bereits nicht mehr erkennbar (Tab. 5).

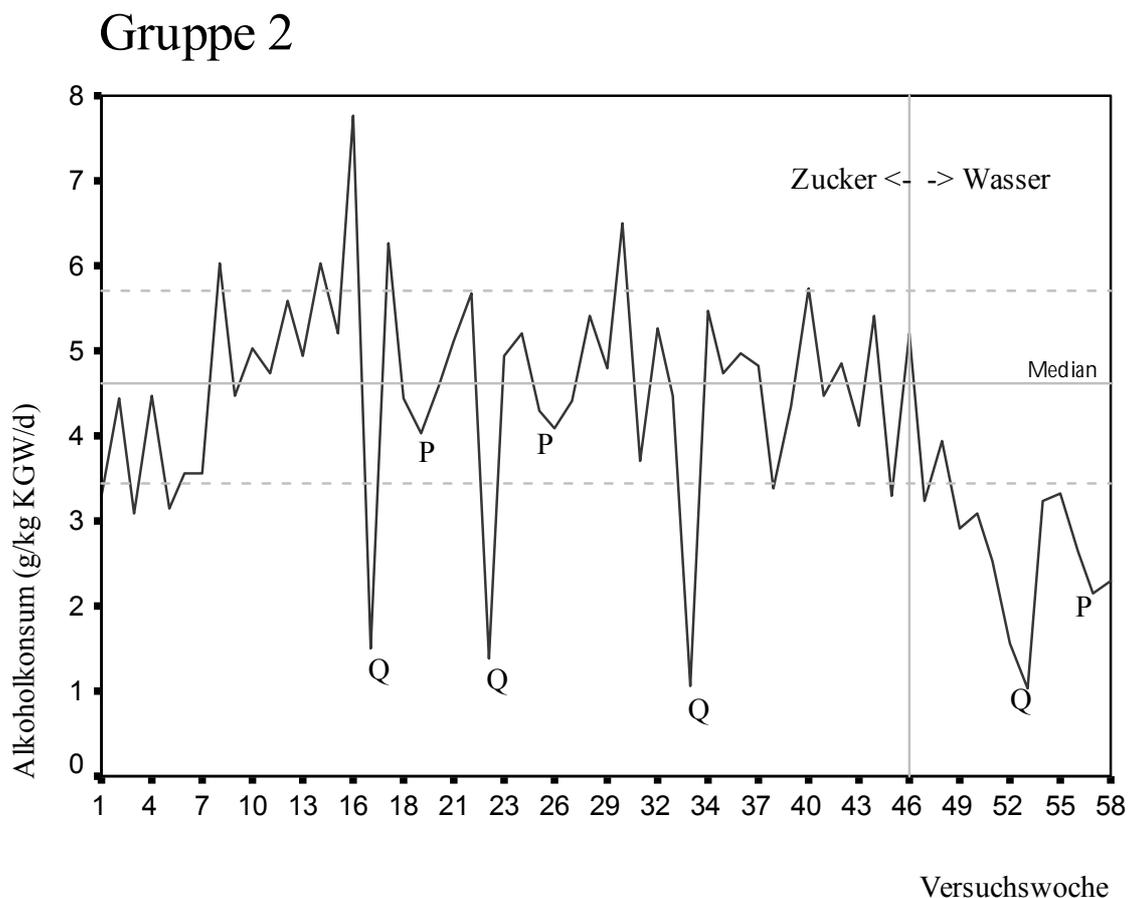


Abbildung 2: Kurvendiagramm der Mittelwerte des täglichen Alkoholkonsums (Gruppe 2) (Q = Quinintest, P = Positivtest)

Ab der 46. Woche (Ersetzen der Zuckerlösung durch Wasser) sinkt die Kurve deutlich bis unter die eingezeichnete 25%-Quartilslinie ab. Der Mittelwert dieser Wochen ohne Zuckerlösung (Woche 46-57) beträgt 3,33 g Alkohol/kg KGW/d ($\pm 1,97$) im Vergleich zu 4,65 g Alkohol/kg KGW/d ($\pm 2,01$) der Wochen 35-40 mit Zuckerlösung (Tab. 5). Auch in dieser Gruppe zeigt sich ein Tier relativ unbeeinflusst vom Wechsel von der Zuckerlösung zu Leitungswasser.

Während der Kontrolltests ist jeweils ein Absinken der Werte im Vergleich zu der Aufnahme in den Wochen davor erkennbar. Besonders auffällig ist dabei das abrupte Absinken der Kurve während des ersten Quintests in der 16. Woche um 73,5% (4,13 g/kg KGW/d). Während der folgenden Quintests fällt die Aufnahme jeweils auf ähnliche Werte ab. Wie bei Gruppe 1 sind die Reaktionen auf die Positivkontrolltests nicht so stark wie bei Quinin. Aber auch hier ist ein Absinken im Vergleich zum Mittelwert der vorherigen zwei Wochen sichtbar (Tab.7).

Testart / Woche	Mittelwert der Kontroll- tests	Mittelwert der 2 Wochen vorher	Differenz
Quinin / 16	1,49 $\pm 1,5$	5,62 $\pm 1,58$	-4,13 <i>(-73,5%)</i>
Quinin / 22	1,39 $\pm 0,43$	4,85 $\pm 2,01$	-3,46 <i>(-71,3%)</i>
Quinin / 33	1,05 $\pm 0,73$	4,49 $\pm 1,68$	-3,44 <i>(-76,6%)</i>
Quinin / 52-53	1,29 $\pm 0,72$	2,82 $\pm 1,47$	-1,53 <i>(-54,3%)</i>
Positivtest / 19	4,02 $\pm 1,26$	5,35 $\pm 1,97$	-1,33 <i>(-24,9%)</i>
Positivtest / 25	4,31 $\pm 1,78$	5,07 $\pm 2,01$	-0,76 <i>(-15%)</i>
Positivtest / 56-57	2,41 $\pm 2,53$	3,27 $\pm 1,64$	-0,86 <i>(-26,3%)</i>

Tabelle 7: Vergleich der Kontrolltests mit den zwei vorangehenden Wochen (Gruppe 2)
(Mittelwerte mit Standardabweichung in g Alkohol/kg KGW/d)

Gruppe 3 (nach WOLFFGRAMM und HEYNE (1995) kontinuierlich Alkohol 5%ig und 15%ig in Erdbeersiruplösung)

Der Kurvenverlauf der dritten Gruppe zeigt ein vergleichbares Bild zu den anderen Gruppen des Versuchs (Abb. 3). Der Mittelwert der täglichen Alkoholaufnahme liegt hier insgesamt bei 3,45 g/kg KGW/d ($\pm 1,08$). Nach einer Eingewöhnungsphase in den ersten 4-5 Wochen mit einem relativ hohen Einstieg (Peak in der 3. Woche mit 5,94 g/kg KGW/d) ist die Tendenz eindeutig absteigend. Während die Werte vor der 30. Woche eher über der Medianlinie liegen - mit Ausnahme der Kontrolltests -, sinkt die Aufnahme ab der 30. Woche darunter. Die vergleichende Betrachtung der Wochen 5-9 (3,43 g Alkohol/kg KGW/d $\pm 0,83$) mit den Wochen 36-40 (2,91 g/kg KGW/d $\pm 0,57$) unterstreicht diese Beobachtung (Tab. 5).

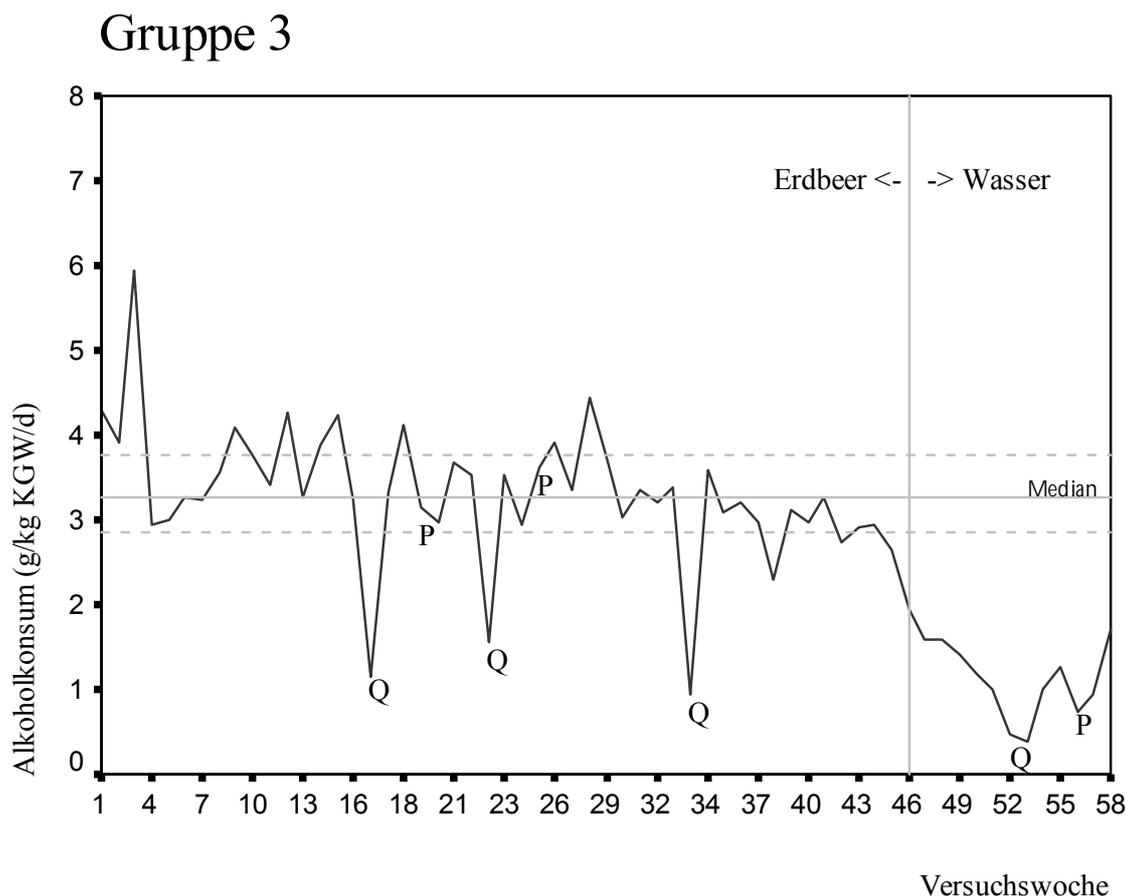


Abbildung 3: Kurvendiagramm der Mittelwerte des täglichen Alkoholkonsums (Gruppe 3) (Q = Quintest, P = Positivtest)

Bereits ab der 43. Woche, d. h. 3 Wochen vor der Umstellung von der Alkohol-Zuckerlösung auf Alkohol-Wasser sinkt die Kurve unter die 25%-Quartilslinie. Auch nach der 46. Woche

setzt sich das Absinken fort, um in der 52.-53. Woche mit dem Quinintest den tiefsten Punkt zu erreichen. Von 2,91 g Alkohol/kg KGW/d ($\pm 0,57$), dem Mittelwert der Wochen 36-40, geht die Aufnahme insgesamt um 51,6% (1,50 g/kg KGW/d) auf 1,41 g/kg KGW/d ($\pm 0,87$) in den Wochen 46-57 zurück (Tab. 5).

Bei dieser Gruppe zeigen sich vor allem während der Quinintests offensichtliche Einbrüche im Kurvenverlauf. Die Werte sinken jeweils unter die 25%-Quartilslinie auf Tiefstwerte bis zu 0,94 g/kg KGW/d (3. Quinintest in der 33. Woche). Auch während der letzten Versuchswochen mit einer sehr niedrigen täglichen Aufnahme (vergl. Mittelwert Woche 46-57) ist der letzte Quinintest in der 52.-53. Woche als klarer Einschnitt erkennbar. Die Positivtests dagegen haben einen geringen Einfluss auf den Kurvenverlauf (Tab. 8).

Testart / Woche	Mittelwert der Kontroll- tests	Mittelwert der 2 Wochen vorher	Differenz
Quinin / 16	1,16 <i>$\pm 0,36$</i>	4,05 <i>$\pm 1,04$</i>	-2,89 <i>(-71,4%)</i>
Quinin / 22	1,55 <i>$\pm 1,11$</i>	3,33 <i>$\pm 0,65$</i>	-1,78 <i>(-53,5%)</i>
Quinin / 33	0,94 <i>$\pm 0,28$</i>	3,28 <i>$\pm 0,61$</i>	-2,34 <i>(-71,3%)</i>
Quinin / 52-53	0,43 <i>$\pm 0,18$</i>	1,09 <i>$\pm 0,34$</i>	-0,66 <i>(-60,6%)</i>
Positivtest / 19	3,16 <i>$\pm 0,64$</i>	3,72 <i>$\pm 0,85$</i>	-0,56 <i>(-15,1%)</i>
Positivtest / 25	3,63 <i>$\pm 0,84$</i>	3,24 <i>$\pm 0,52$</i>	-0,39 <i>(-12%)</i>
Positivtest / 56-57	0,84 <i>$\pm 0,50$</i>	1,14 <i>$\pm 0,67$</i>	-0,30 <i>(-26,3%)</i>

Tabelle 8: Vergleich der Kontrolltests mit den zwei vorangehenden Wochen (Gruppe 3)
(Mittelwert mit Standardabweichung in g Alkohol/kg KGW/d)

Vergleichende Betrachtung der drei Gruppen:

Die drei Gruppen zeigen ein Absinken der täglichen Alkoholaufnahme im Versuchsverlauf. Bei Gruppe 3 mit kontinuierlicher Gabe der Testflüssigkeit war die absteigende Tendenz der Gesamtkurve deutlicher ausgeprägt als bei den anderen beiden. Die zweite Gruppe, in der der Alkohol in Zuckerlösung angeboten wurde, zeigte während des dritten und vierten Monats des Versuchs eine Zunahme des täglich aufgenommenen Alkohols, um diesen dann aber wieder zu reduzieren. Besonders offensichtlich wurde die Abnahme des Konsums, sobald die alkoholischen Lösungen nicht mehr in wohlschmeckenden Flüssigkeiten sondern in Leitungswasser angeboten wurden. Ein Tier der ersten Gruppe sowie ein Tier der zweiten Gruppe zeigten sich davon unbeeinflusst.

Die Quininkontrolltests sind jeweils durch starken Rückgang der Alkoholaufnahme zu erkennen, während die Reaktionen auf die Positivtests bei allen drei Gruppen etwas weniger ausgeprägt waren.

4.2 Versuch 2

Im zweiten Versuch wurde untersucht, inwieweit Ratten durch das Anbieten von Alkohol in hohen, eigentlich aversiven Konzentrationen (20-30%ig) in wohlschmeckenden Flüssigkeiten in eine Verhaltensabhängigkeit gebracht werden können. Der Versuch besteht aus Gruppe 4 und Gruppe 5, die die Alkohollösung entweder in Erdbeersirup- oder in Zuckerlösung präsentiert bekamen.

Gruppe 4 (Alkohol 20%ig in Zuckerlösung)

Die Kurve des mittleren täglichen Alkoholkonsums der Tiere aus Gruppe 4 stellt ein eindeutig absteigendes Bild der Alkoholaufnahme dar (Abb.4). Die Tiere steigen mit einer - vor allem für diese hohe Alkoholkonzentration - überraschend hohen Alkoholaufnahme in den Versuch ein. In der 5. Versuchswoche (d. h. der ersten Woche mit Alkohol) liegt der Konsum bei 9,23 g Alkohol/kg KGW/d. Daraufhin fällt die Kurve bis auf den Wert von 7,3 g/kg KGW/d in der 10. Woche ab. In der 11. Woche gibt es wieder einen deutlichen Peak bis auf 11,33 g/kg KGW/d. Von da an sinkt die Kurve kontinuierlich bis zum Ende des Versuches ab. Ein Vergleich des Mittelwertes der Wochen 5-9 ($8,69 \text{ g/kg KGW/d} \pm 2,89$) mit dem der Wochen 25-29 ($6,57 \text{ g/kg KGW/d} \pm 1,38$) zeigt eine Reduktion der täglichen Alkoholaufnahme um 24,4% ($2,12 \text{ g/kg KGW/d}$) (Tab. 9).

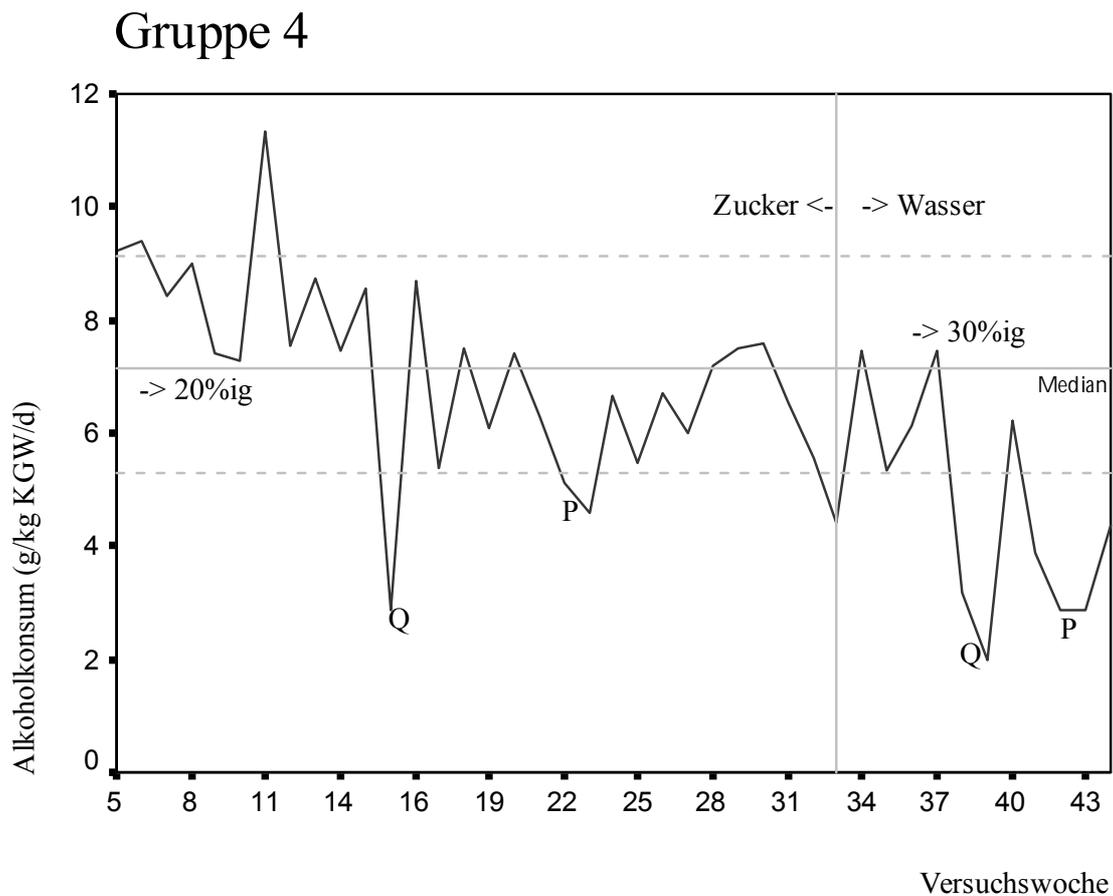


Abbildung 4: Kurvendiagramm der Mittelwerte des täglichen Alkoholkonsums (Gruppe 4) (Q = Quintest, P = Positivtest)

Ab der 30. Woche, d. h. bei Reduktion des Zuckergehaltes in der Alkohollösung um die Hälfte, sinkt der Alkoholkonsum deutlich ab. Nach der 33. Woche, wenn der Alkohol nur noch in Wasser angeboten wird, kommt es phasenweise zu einem leichten Anstieg. Die Kurve bleibt dabei überwiegend unter der Medianlinie. Der Vergleich der Mittelwerte von den Wochen 25-29, in denen der Alkohol noch in Zuckerlösung angeboten wurde, mit den Wochen 30-43, in denen der Alkohol in Wasser mit geringerer Zuckerkonzentration bzw. ohne Zucker angeboten wurde, zeigt ein Absinken um 10,2% (0,67 g/kg KGW/d). Die tägliche Aufnahme lag in den Wochen 25-29 bei 6,57 g/kg KGW/d ($\pm 1,38$) und in den Wochen 30-43 ohne die Werte der Kontrolltests bei 5,90 g/kg KGW/d ($\pm 2,72$) (Tab. 9).

Gruppe	Woche	Woche	Woche	Differenz A vs. B	Differenz B vs. C
	5-9 (A)	25-29 (B)	30-43 (C)		
4	8,69	6,57	5,90	-2,12	-0,67
	± 2,89	± 1,38	± 2,72	(-24,4%)	(-10,2%)
5	8,89	6,86	4,19	-2,03	-2,67
	± 3,28	± 2,43	± 2,43	(-22,8%)	(-38,9%)

Tabelle 9: Vergleich der Wochenmittelwerte der Gruppen 4 und 5
(Mittelwert mit Standardabweichung in g Alkohol/kg KGW/d)

Die Erhöhung der Alkoholkonzentration von 20% auf 30% in der 36. Woche sorgt kurzfristig für eine Zunahme der Aufnahme auf Werte über den Median. Drei der sechs Tiere zeigen in der Woche nach der Konzentrationserhöhung einen deutlichen Peak in der Kurve. Der Konsum bricht aber bei allen Tieren, wie auch auf der Kurve der gesamten Gruppe ersichtlich, in der 38. Woche mit dem Quintest eindeutig ein. Ein erneuter kurzzeitiger Peak in der 39. Woche bleibt weit unter der Medianlinie. Dann sinkt die Kurve bis zu dem letzten Positivtest in den Wochen 41-42 ab und steigt auch in der letzten Versuchswoche nur leicht an.

Die Kontrolltests ergeben ähnlich deutliche Resultate wie bei dem ersten Versuch. Während des ersten Quintests kommt zu einem Absinken der Aufnahme um 60,8% (4,6 g Alkohol/kg KGW/d): Von 7,62 g Alkohol/kg KGW/d in den zwei Wochen vor dem Quintest reduziert sich der tägliche Konsum auf 2,97 g/kg KGW/d. Ein ähnliches Bild zeigt sich während des zweiten Quintests. Die Positivtests bewirken ebenfalls eine Reduktion der Alkoholaufnahme, allerdings weniger ausgeprägt als Quinin (Tab. 10).

Testart / Woche	Mittelwert der Kontroll- test	Mittelwert der 2 Wo- chen vorher	Differenz
Quinin / 16	2,97 ± 1,63	7,57 ± 3,17	-4,6 (-60,8%)
Quinin / 38-39	2,56 ± 2,75	6,79 ± 2,94	-4,23 (-62,3%)
Positivtest / 22	5,11 ± 5,62	6,87 ± 2,27	-1,76 (-25,6%)
Positivtest / 42-43	2,86 ± 0,98	5,06 ± 2,03	-2,2 (-43,5%)

Tabelle 10: Vergleich der Kontrolltests mit den zwei vorangehenden Wochen (Gruppe 4)
(Mittelwert mit Standardabweichung in g Alkohol/kg KGW/d)

Gruppe 5 (Alkohol 20%ig in Erdbeersiruplösung)

Die Betrachtung der Kurve der Gruppe 5 ergibt ein ähnliches Bild wie bei Gruppe 4 (Abb. 5). Auch hier zeigt sich ein sehr hoher Einstieg mit 7,75 g Alkohol/kg KGW/d. Die tägliche Aufnahme steigt daraufhin bis zur 8. Woche auf einen Höchstwert von 11,75 g/kg KGW/d. Von diesem Zeitpunkt an sinkt die Kurve mit kurzzeitigen Peaks in der 15. Woche (9,75 g/kg KGW/d), in der 21. Woche (9,81 g/kg KGW/d) und 27. Woche (8,98 g/kg KGW/d) immer weiter ab. Die Betrachtung der Mittelwerte von den Wochen 5-9 (8,89 g/kg KGW/d ± 3,28) und den Wochen 25-29 (6,86 g/kg KGW/d ± 2,43) zeigt eine Abnahme der Alkoholaufnahme um 22,8% (2,03 g/kg KGW/d) (Tab.9).

Ab der 30. Woche mit Reduktion des Erdbeersirups um die Hälfte ist ein abrupter Abfall der Kurve von 7,77 auf 2,66 g Alkohol/kg KGW/d (33. Woche) sichtbar. Auch in dieser Gruppe zeigt sich dann ab der 33. Woche, wenn der Alkohol nur noch in Wasser gemischt angeboten wird, ein leichter Anstieg. Das Niveau der Kurve liegt dabei bis zum Ende des Versuches weit unter der 25%-Quartilslinie. Der Vergleich der Werte der Wochen 25-29 (6,86 g Alkohol/kg KGW/d ± 2,43) und der Wochen 30-43 (4,19 g/kg KGW/d ± 2,43) zeigt eine eindeutige Reduzierung der Alkoholaufnahme (Tab. 9).

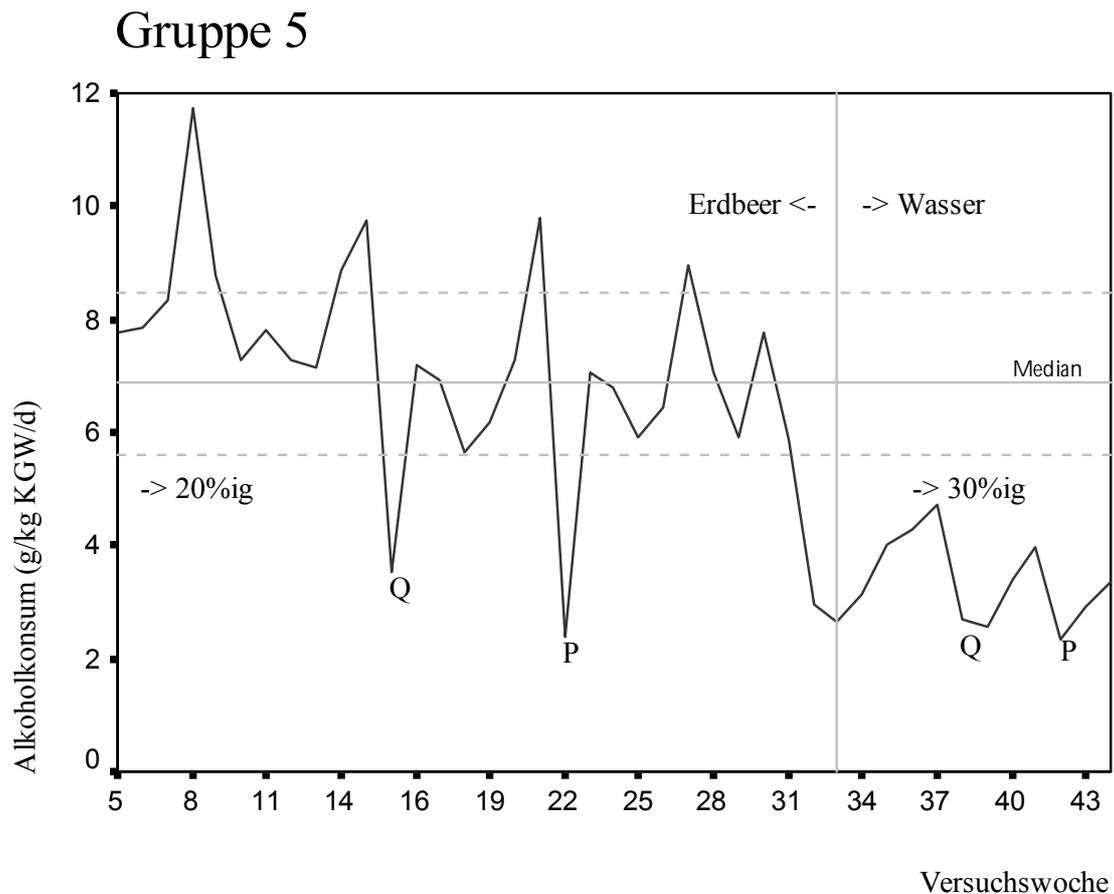


Abbildung 5: Kurvendiagramm der Mittelwerte des täglichen Alkoholkonsums (Gruppe 5) (Q = Quintest, P = Positivtest)

Ähnlich wie in der Gruppe 4 lässt sich hier bei zwei Tieren ein kurzfristiger Anstieg des Konsums nach Erhöhung der Alkoholkonzentration auf 30% nachweisen. Diese Zunahme zeichnet sich auch auf der Gruppendarstellung ab. Dem folgt jeweils ein deutlicher Rückgang in der darauf folgenden Woche.

In der Gruppe 5 haben sowohl die Quintests als auch die Positivtests deutliche Einbrüche im Kurvenverlauf zur Folge. Während des ersten Quintests sinkt die tägliche Alkoholaufnahme um 62,3% (5,8 g/kg KGW/d) ab, während des darauf folgenden ersten Positivtests sogar um 72,2% (6,17 g/kg KGW/d). Die beiden letzten Kontrolltests führen zu einem Abfall von 42% (1,9 g/kg KGW/d, 2. Quintest) und 28,1% (1,03 g/kg KGW/d, 2. Positivtest) (Tab 11).

Testart / Woche	Mittelwert der Kontroll- test	Mittelwert der 2 Wo- chen vorher	Differenz
Quinin / 16	3,51 ± 3,33	9,31 ± 4,13	-5,8 (-62,3%)
Quinin / 38-39	2,62 ± 0,81	4,52 ± 1,48	-1,9 (-42%)
Positivtest / 22	2,37 ± 1,44	8,54 ± 4,22	-6,17 (-72,2%)
Positivtest / 42-43	2,64 ± 1,30	3,67 ± 2,66	-1,03 (-28,1%)

Tabelle 11: Vergleich der Kontrolltests mit den zwei vorangehenden Wochen (Gruppe 5)
(Mittelwert mit Standardabweichung in g Alkohol/kg KGW/d)

Vergleichende Betrachtung der Gruppen

Beide Gruppen zeigen ein einheitliches Verhalten während des gesamten Versuches. Sie beginnen beide den Versuch mit einem für diese starke Alkoholkonzentration überraschend hohen Einstiegsniveau. Diese Werte werden in den ersten drei Monaten noch gesteigert bis zu der höchsten Alkoholaufnahme von über 11 g/kg KGW/d in der 11. Woche (Gruppe 4) bzw. 8. Woche (Gruppe 5). Von diesen Höchstwerten an zeigen die Kurven jeweils deutlich bis zum Versuchende eine absinkende Tendenz. Bei Gruppe 5 wird die kontinuierliche Reduktion des Konsums durch kurzzeitige Peaks unterbrochen. Das ändert aber nicht die generelle Tendenz des Alkoholkonsumverhaltens.

Als Folge der Halbierung der Zucker- bzw. Erdbeersirupkonzentration ist bei allen Tieren des zweiten Versuchs ein deutlicher Rückgang bei der Alkoholaufnahme zu verzeichnen. Das Ersetzen der süßen Flüssigkeiten durch Wasser (33. Woche) sowie das Erhöhen der Alkoholkonzentration führen jeweils bei beiden Gruppen zu einem kurzfristigen leichten Anstieg. Bei drei Tieren aus Gruppe 4 und zwei Tieren aus Gruppe 5 ist die einmalige Zunahme nach der Konzentrationserhöhung des Alkohols besonders eindeutig ausgeprägt.

Die durchschnittliche tägliche Alkoholaufnahme beider Gruppen bleibt trotz allem nach der 33. Woche deutlich unter den Werten vorangehender Wochen.

Die Kontrolltests zeigen sich bei beiden Gruppen während des gesamten Versuchsverlaufes als offensichtliche Einschnitte im Kurvenverlauf. Die Tiere reduzieren ihre tägliche Alkoholaufnahme um bis zu 72,2 % (6,17 g/kg KGW/d, Gruppe 5, erster Positivkontrolltest in der 22. Woche).

4.3 Versuch 3

Ziel des dritten Versuchs war es eine Verhaltensabhängigkeit bei Ratten auf Etonitazen zu erzeugen. Da WOLFFGRAMM und HEYNE (1998) feststellten, dass es einige generelle Prinzipien für Abhängigkeitsentwicklung bei verschiedenen Drogen gibt, wurde der Versuch nach dem gleichen Aufbau wie die beiden Alkoholversuche durchgeführt. Die Gruppe 6 bekam dabei den Suchtstoff in Zuckerlösung präsentiert, die Gruppe 7 in Erdbeersirup.

Beide Gruppen waren hinsichtlich der körperlichen Reaktionen auf die ETZ-Gabe vergleichbar. Die Beobachtungen wurden jedoch nicht näher quantifiziert und werden daher lediglich beschrieben. Bis zum Versuchsende nahmen alle Ratten sofort nach Platzierung der Flasche in den Käfig größere Mengen der Testflüssigkeit auf. Bereits während des Hineinstellens der Flaschen ohne die endgültige Positionierung abzuwarten begannen die Tiere ohne Unterbrechung zu trinken. In den ersten Tagen nach Einführung der Drogen konnte jeweils ein schnelles Einsetzen der Wirkung beobachtet werden. Etwa zehn Minuten nach Platzierung der Flaschen in den Käfig zeigte der überwiegende Teil der Tiere hektisches Verhalten, was sich in Schreckhaftigkeit, deutlich vermehrtem Putzen, unaufhörlichem Wühlen, häufigen Luftsprüngen und Herumrennen im Käfig äußerte. Dieses Verhalten wurde zeitweise abgelöst von einer Phase, in der die Ratten schwankend in einer Ecke saßen. Nach 24 Stunden zeigten die Tiere wieder ein physiologisches Verhalten, bis die Flaschen das nächste Mal angeboten wurden. Auffällig war nach mehreren Wochen der ETZ-Gabe, dass einige Tiere das ausgiebige Putzen bis zu einer Automutilation vor allem der Extremitäten hin ausweiteten.

Nach einigen Wochen des Versuchverlaufes waren deutliche Gewichtsschwankungen sowie eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit apathischem Verhalten, struppigem Fell und glanzlosen Augen erkennbar. Die Futteraufnahme blieb dabei unverändert. Die Tiere erholten sich weitestgehend an den Wochenenden, an denen keine Testflüssigkeit zur Verfügung stand.

Gruppe 6 (ETZ in Zuckerlösung)

Bei der Betrachtung der Kurve der mittleren täglichen ETZ-Aufnahme der sechs Tiere aus Gruppe 6 fällt ein relativ inhomogenes Bild des Versuchsverlaufes auf (Abb. 6). Eine ansteigende Tendenz ist jedoch bis zur 25. Woche erkennbar. Ab der 4. Woche, d. h. mit Beginn der ETZ-Gabe, steigt die Kurve schnell mit einem Einbruch in der 11. Woche auf ein bisher in der Fachliteratur nicht beschriebenes ETZ-Konsum-Niveau von über 1020 μg ETZ/kg KGW/d in der 12. Woche an. Darauf folgen mehrere Einbrüche. In der 14. Woche wurde die ETZ-Gabe unterbrochen, danach steigt die Kurve wieder kurzzeitig steil an. Bedingt durch mehrere Kontrolltests kommt es jeweils zu einem abrupten Absinken der ETZ-Aufnahme. Ab der 17. Woche steigt die Kurve jedoch wieder bis zur 22. Woche bis auf noch höhere Werte von 1336,71 μg ETZ/kg KGW/d.

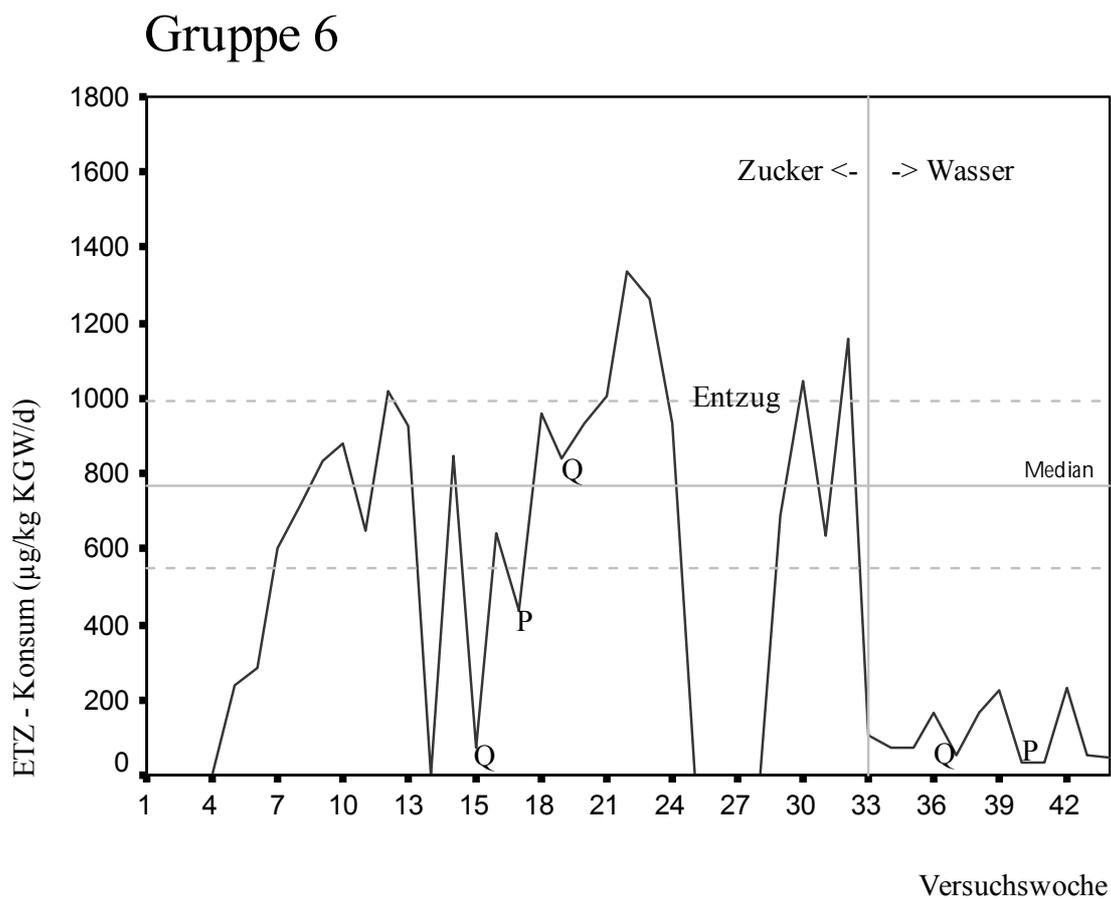


Abbildung 6: Kurvendiagramm der Mittelwerte des täglichen ETZ-Konsums (Gruppe 6)
(Q = Quintest, P = Positivtest)

Bis zur 24. Woche, in der die Entzugsphase beginnt, fällt sie dann leicht ab (930,61 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW/d). Der Mittelwert der Wochen 4-8 beträgt 424 μg ETZ/kg KGW/d (\pm 250,30). In den

Wochen 22-24 nehmen die Tiere täglich durchschnittlich 1176,44 µg ETZ/kg KGW ($\pm 374,34$) auf. Dies ist ein Anstieg von über 177% (751,86 µg/kg KGW/d) (Tab. 12).

Gruppe	Woche	Woche	Woche	Woche	Differenz A vs. B	Differenz B vs. C	Differenz C vs. D
	4-8 (A)	22-24 (B)	29-32 (C)	33-43 (D)			
6	424,58	1176,44	881,12	121,74	+751,86	-295,32	-759,38
	$\pm 250,30$	$\pm 374,34$	$\pm 517,66$	$\pm 161,36$	(+177,1%)	(-25,1%)	(-86,2%)
7	301,68	1184,09	875,03	171,66	+882,41	-309,06	-703,37
	$\pm 206,02$	$\pm 479,59$	$\pm 402,93$	$\pm 149,07$	(+292,5%)	(-26,1%)	(-80,4%)

Tabelle 12: Vergleich der Wochenmittelwerte der Gruppen 6 und 7

(Mittelwert mit Standardabweichung in µg ETZ/kg KGW/d)

Nach der Abstinenzphase ist ein sofortiger hoher Einstieg bei Werten leicht unter denen vor der 24. Woche erkennbar (Mittelwert der 29. Woche: 690,27 µg ETZ/kg KGW/d). Bei einem der sechs Einzeltiere ist ein höherer Wert als vor der Abstinenz zu beobachten. Die Werte steigen bis auf ein relativ hohes Niveau bis zur 33. Woche, in der die Zuckerlösung durch Wasser ersetzt wird. In der 31. Woche ist kurzzeitig ein Einbruch von 1042,44 µg/kg KGW/d auf 632,27 µg/kg KGW/d sichtbar. Der Mittelwert der Wochen 29-32 nach der Abstinenz liegt im Vergleich zu den Werten der Wochen 22-24 vor der Abstinenz um 25,1% (295,32 µg ETZ/kg KGW/d) niedriger (Tab. 12).

Ab der 33. Woche mit Ersetzen der Zuckerlösung durch Wasser stürzt die Kurve auf Durchschnittswerte unter 200 µg/kg KGW/d ab. Bis zum Ende des Versuchs ändert sich daran kaum etwas. Die durchschnittliche tägliche ETZ-Aufnahme dieser Wochen beträgt 121,74 µg ETZ/kg KGW/d ($\pm 161,36$). Dies ist im Vergleich zu den Wochen 29-32 ein Rückgang des Drogenkonsums um 86,2% (759,38 µg/kg KGW/d) (Tab. 12).

Die Kontrolltests führen jeweils zu einer Reduktion der ETZ-Aufnahme. Besonders ausgeprägt zeigt sich dies während des ersten Quintests in der 15. Woche. Die durchschnittliche tägliche ETZ-Aufnahme fällt von 424,64 µg/kg KGW ($\pm 479,95$) in den zwei vorangehenden Wochen auf 71,72 µg/kg KGW ($\pm 46,88$) während des Tests. Im Laufe des Versuchs wird der Rückgang des Konsums während der Kontrolltests geringer. Während des zweiten Quintests in der 19. Woche ist noch ein Absinken von 12,9% (123,81 µg ETZ/kg KGW/d) zu

erkennen. Die Betrachtung des dritten Quintests (36.-37. Woche) zeigt kaum Veränderungen zum durchschnittlichen Kurvenverlauf. Die Positivtests führen insgesamt zu einer weniger stark ausgeprägten Reduzierung des Konsums (Tab. 13).

Testart / Woche	Mittelwert der Kontroll- test	Mittelwert der 2 Wo- chen vorher	Differenz
Quinin / 15	71,72 ± 46,88	424,64 ± 479,95	-352,92 (-83,1%)
Quinin / 19	838,14 ± 190,76	961,95 ± 210,80	-123,81 (-12,9%)
Quinin /36-37	106,98 ±116,05	73,56 ± 18,70	+33,42 (+45,4%)
Positivtest / 17	434,10 ± 141,56	644,48 ± 154,84	-210,38 (-32,6%)
Positivtest / 40-41	33,15 ± 81,00	195,52 ± 190,32	-162,37 (-83%)

Tabelle 13: Vergleich der Kontrolltests mit den zwei vorangehenden Wochen (Gruppe 6)
(Mittelwert mit Standardabweichung in µg ETZ/kg KGW/d)

Ein Tier verstarb in der 32. Woche nach Aufnahme von hohen Mengen ETZ (2812,60 µg/kg KGW/d). Die Sektion ergab keine makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen.

Gruppe 7 (ETZ in Erdbeersiruplösung)

Die Betrachtung der Kurve der Gruppe 7 zeigt ein ähnliches Bild des Versuchsverlaufes wie bei Gruppe 6 (Abb. 7). Eine ansteigende Tendenz ist bis auf wenige Einbrüche deutlich erkennbar. Auch hier steigt die Kurve schnell auf ein ebenso hohes ETZ-Konsum-Niveau von über 1040 µg ETZ/kg KGW/d bis zur 13. Woche an. Darauf folgen mehrere deutliche Rückgänge der ETZ-Aufnahme. In der 14. Woche ist die ETZ - Gabe ausgesetzt. Danach steigt die Kurve steil auf 876,46 µg/kg KGW/d an. Infolge der Kontrolltests kommt es dann jeweils zu einem abrupten Absinken der ETZ-Aufnahme in der 15. Woche (1. Quintest) und 17. Woche (1. Positivtest). Ab der 18. Woche steigt die Kurve mit einem kleinen Einbruch nach dem

zweiten Quintest in der 19. Woche weiter an bis zur 23. Woche. Sie erreicht dabei einen Höchstwert von 1610,95 $\mu\text{g ETZ/kg KGW/d}$. In der 25. Woche sinkt der Wert bereits auf 707,86 $\mu\text{g/kg KGW/d}$ ab. Der tägliche Mittelwert der Wochen 4-8 liegt bei 301,68 $\mu\text{g ETZ/kg KGW}$ ($\pm 206,02$). Für die Wochen 22-24 beträgt die tägliche durchschnittliche Aufnahme 1184,09 $\mu\text{g ETZ/kg KGW}$ ($\pm 479,59$). Daraus ergibt sich ein Anstieg der ETZ-Aufnahme um 292,5% (+882,41 $\mu\text{g/kg KGW/d}$) (Tab. 12).

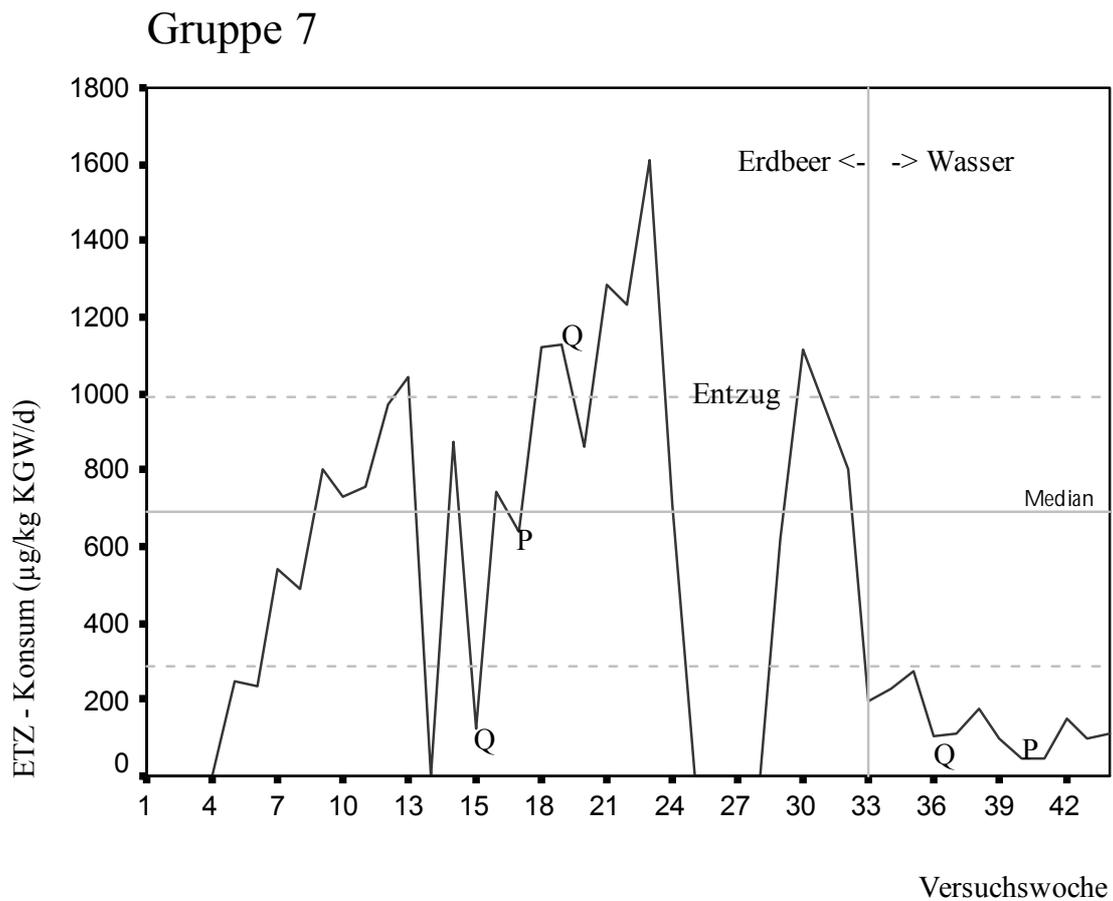


Abbildung 7: Kurvendiagramm der Mittelwerte des täglichen ETZ-Konsums (Gruppe 7)
(Q = Quintest, P = Positivtest)

Auch in dieser Gruppe ist nach der Abstinenzphase ein sofortiger hoher Einstieg erkennbar. Die Werte liegen dabei aber unter denen vor der 25. Woche. Beträgt der Mittelwert der Gruppe in der 24. Woche 707,86 $\mu\text{g ETZ/kg KGW/d}$, liegt er in der 29. Woche bei 621,87 $\mu\text{g/kg KGW/d}$. Zwei der sechs Einzeltiere zeigen einen höheren Wert beim Wiedereinstieg als vor der Abstinenz.

Die Werte steigen in der 30. Woche noch bis auf 1118,24 $\mu\text{g ETZ/kg KGW/d}$. Dann ist eine leicht absteigende Tendenz bis zur 33. Woche zu beobachten. Der Mittelwert der Wochen

29-32 nach der Abstinenz liegt im Vergleich zu dem Wert der Wochen 22-24 vor der Abstinenz um 26,1% (309,06 $\mu\text{g ETZ/kg KGW/d}$) niedriger (Tab. 12).

Ab der 33. Woche mit Ersetzen der Erdbeersiruplösung durch Wasser fällt die Kurve deutlich unter die 25%-Quartilslinie. Bis zum Ende des Versuchs sinkt sie immer weiter ab. Die durchschnittliche tägliche ETZ-Aufnahme dieser Wochen beträgt 171,66 $\mu\text{g ETZ/kg KGW/d}$. Dies ist im Vergleich zu den Wochen 29-32 ein Rückgang des Drogenkonsums um 80,4% (703,37 $\mu\text{g/kg KGW/d}$) (Tab. 12).

Die Kontrolltests führen wie bei Gruppe 6 überwiegend zu einer Reduktion der ETZ-Aufnahme. Während des ersten Quinintests in der 15. Woche fällt die durchschnittliche tägliche ETZ-Aufnahme von 438,23 $\mu\text{g/kg KGW}$ ($\pm 480,54$) in den zwei vorangehenden Wochen auf 124,69 $\mu\text{g/kg KGW}$ ($\pm 94,00$). Im Laufe des Versuchs wird der Rückgang des Konsums durch die Kontrolltests deutlich geringer. Während des ersten Positivtests ist noch eine Reduzierung sichtbar. Beim zweiten Quinintests in der 19. Woche ist kein Absinken der ETZ-Aufnahme mehr zu erkennen. Erst während des dritten Quinintests (36.-37. Woche) zeigt sich erneut ein Rückgang bei der ETZ-Aufnahme um 56,8% (140,32 $\mu\text{g/kg KGW/d}$) (Tab. 14).

Testart / Woche	Mittelwert der Kontroll- test	Mittelwert der 2 Wo- chen vorher	Differenz
Quinin / 15	124,69 <i>$\pm 94,00$</i>	438,23 <i>$\pm 480,54$</i>	-313,54 <i>(-71,5%)</i>
Quinin / 19	1125,81 <i>$\pm 376,36$</i>	1119,44 <i>$\pm 347,86$</i>	+6,37 <i>(+0,6%)</i>
Quinin / 36-37	106,74 <i>$\pm 53,07$</i>	247,06 <i>$\pm 168,46$</i>	-140,32 <i>(-56,8%)</i>
Positivtest / 17	641,09 <i>$\pm 265,72$</i>	644,48 <i>$\pm 154,84$</i>	-210,38 <i>(-32,6%)</i>
Positivtest / 40-41	45,20 <i>$\pm 25,88$</i>	137,98 <i>$\pm 111,95$</i>	-92,78 <i>(-67,2%)</i>

Tabelle 14: Vergleich der Kontrolltests mit den zwei vorangehenden Wochen (Gruppe 7)
(Mittelwert mit Standardabweichung in $\mu\text{g ETZ/kg KGW/d}$)

In der Gruppe 7 starben zwei Tiere. Sie zeigen jeweils einen leichten Anstieg der ETZ-Aufnahme direkt vor ihrem Tod. Auch hier waren bei der Sektion keine makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen erkennbar.

Vergleichende Betrachtung der Gruppen

Beide Gruppen zeigen einen Anstieg der ETZ-Aufnahme fast bis zu Beginn der Abstinenz in der 25. Woche. Die Erhöhung des Drogenkonsums wird nur durch die Kontrolltests unterbrochen, der Konsum steigt aber danach jeweils kontinuierlich weiter an.

Nach der Entzugsphase steigen beide Gruppen auf einem niedrigeren Niveau als vorher wieder in den Drogenkonsum ein. Die Gruppe 7 bleibt dabei deutlich unter dem Wert der 24. Woche. Bei einem Tier der Gruppe 6 und bei zwei Tieren der Gruppe 7 ist ein erhöhter Konsum von ETZ beim Wiedereinstieg zu beobachten.

Bis zur 33. Woche bleibt die ETZ-Aufnahme auf höherem Niveau, d. h. bei durchschnittlich über 870 µg/kg KGW/d.

Das Ersetzen der süßen Flüssigkeit durch Leitungswasser führt bei beiden Gruppen zum abrupten Abfall der ETZ-Aufnahme. Von einer Woche zur anderen sinken die Werte um über 80% ab. Sie bleiben dann bis zum Versuchsende auf diesem niedrigen Niveau.

Bei beiden Gruppen zeigt sich hinsichtlich der Kontrolltests das gleiche Bild. Während die ersten Kontrolltests noch eine deutliche Reduktion des Drogenkonsums bewirken, wird diese Wirkung auf die Aufnahme bis zur 19. Woche hin immer geringer. Nach der Entzugsphase zeigt sich dann wieder ein deutlicherer Rückgang während der Kontrolltests im Vergleich zur sonstigen ETZ-Aufnahme.

Da die ETZ-Konzentration im Versuchsverlauf immer weiter erhöht wird, erscheint ein Vergleich mit der durchschnittlichen täglichen Aufnahme an Testflüssigkeit mit dem Suchtstoff sinnvoll.

Bis zur 13. Woche ist dabei noch ein unterschiedliches Bild bei Gruppe 6 (Abb. 8) und Gruppe 7 (Abb. 9) zu erkennen.

Die Tiere der Gruppe 6 beginnen mit einer täglichen Aufnahme von etwa 150 ml ETZ-Lösung/kg KGW. Dann steigert sich der Konsum bis zur 8. Woche auf 360 ml/kg KGW/d. Ab der 9. Woche sinkt die aufgenommene Flüssigkeitsmenge kontinuierlich bis zur 13. Wo-

che auf 230 ml/kg KGW/d ab. In der 14. Woche wurde die ETZ-Gabe für eine Woche unterbrochen.

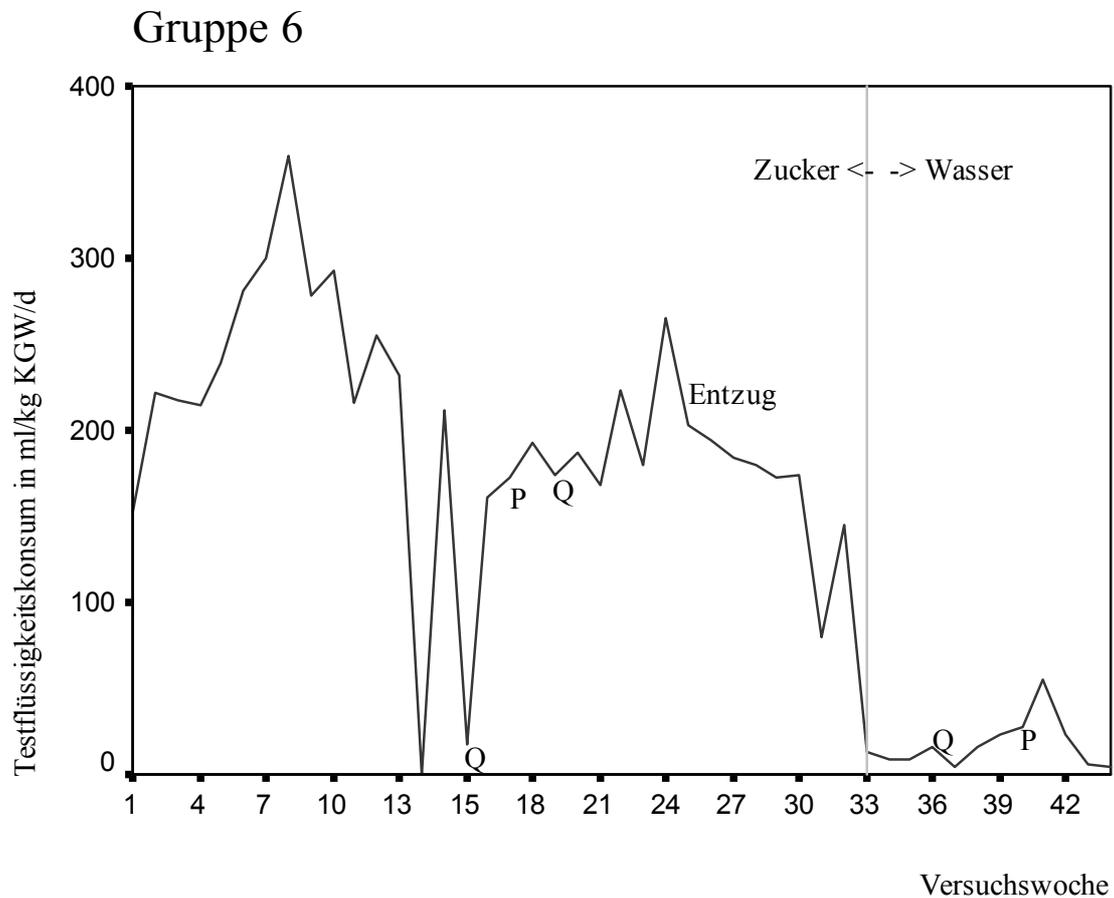


Abbildung 8: Kurvendiagramm der Mittelwerte der täglichen Testflüssigkeitsaufnahme (Gruppe 6) (Q = Quintest, P = Positivtest)

Die Gruppe 7 beginnt bei ähnlichen Werten wie Gruppe 6 (149 ml/kg KGW/d). Sie pendelt sich dann ab der 2. Woche auf ein relativ gleich bleibendes Niveau um 250 ml/kg KGW/d ein bis zur 14. Woche.

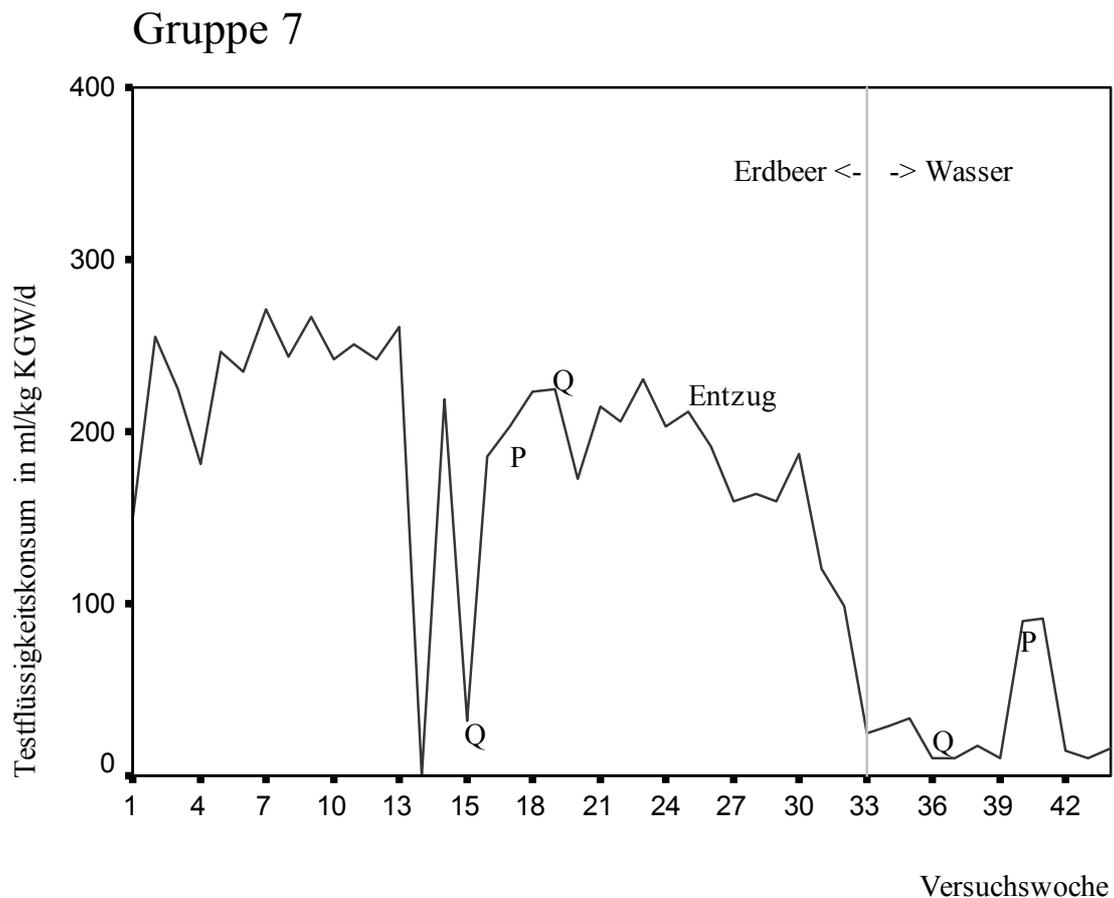


Abbildung 9: Kurvendiagramm der Mittelwerte der täglichen Testflüssigkeitsaufnahme (Gruppe 7) (Q = Quinintest, P = Positivtest)

Nach der 14. Woche ist der Kurvenverlauf der beiden Gruppen sehr ähnlich. In der 15. Woche steigt die Flüssigkeitsaufnahme auf über 200 ml/kg KGW/d. Der darauf folgende Quinintest sorgt einmalig für einen deutlichen Rückgang. Ab der 16. Woche bleiben beide Kurven bis zur 30. Woche auf einem durchschnittlichen Niveau von knapp unter 200 ml/kg KGW/d für Gruppe 6 und von etwas über 200 ml/kg KGW/d für Gruppe 7. Die durchgeführten Kontrolltests führen nur während des ersten Quinintests zu einer sichtbaren Reduzierung des Aufnahmevolumentums der ETZ-Flüssigkeit. In den Wochen des ETZ-Entzuges 25-28 bekommen die Tiere weiterhin die süße Flüssigkeit ohne ETZ angeboten. Im Kurvenverlauf kommt es dadurch zu einem leichten Rückgang der Testlösungsaufnahme.

Ab der 30. Woche geht der Konsum der ETZ-Lösung kontinuierlich zurück. Mit Ersetzen der süßen Flüssigkeit durch Wasser in der 33. Woche sinkt die Kurve ab auf einen Tiefstwert von etwa 13 ml (Gruppe 6) / 24 ml (Gruppe 7). Dieses niedrige Niveau bleibt bis zum Ende des Versuchs bestehen. In Gruppe 7 kommt es während des Positivtests in der 40.-41. Woche

kurzfristig zu einem Anstieg. In der folgenden Woche gehen die Werte sofort wieder auf das tiefe Niveau zurück.