

2 Literaturübersicht

2.1 Alkohol

Chemisch gesehen sind Alkohole Kohlenwasserstoffe, bei denen Wasserstoffatome durch Hydroxylgruppen ersetzt sind. Im Zusammenhang mit Sucht und menschlichem Konsum steht der Begriff „Alkohol“ für sämtliche Getränke, die Ethanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, Ethylalkohol) in verschiedenen Konzentrationen enthalten.

Ethanol entsteht durch Gärung aus Mono-, Di-, oder Polysacchariden in Gegenwart von Hefe oder durch Synthese aus Ethylen / Acetylen. Die Konzentrierung erfolgt mittels Destillation. Reines Ethanol enthält maximal 96% Ethanol und 4% Wasser. Konsumiert wird es in Genussmitteln mit gewöhnlich nicht mehr als 50 Volumenprozent. Aufgrund seiner entspannenden, enthemmenden und sedierenden Wirkung wird Ethanol oft als Rauschmittel mit nicht zu unterschätzendem Abhängigkeitspotential missbraucht (KARLSON 1988, SCHMIDT 1986).

Die Aufnahme von Ethanol findet im oberen Verdauungstrakt statt. Bei in kleinen Schlucken getrunkenen alkoholischen Getränken kann es bereits in der Mundhöhle und der Speiseröhre zu einer Resorption kommen. Ein Viertel wird im Magen, der Rest schließlich im Dünndarm über die Schleimhäute aufgenommen und gelangt so in die Blutbahn. Die Geschwindigkeit der Alkoholresorption ist stark abhängig von der Magen-Darm-Füllung (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1981).

Alkohol ist sowohl lipo- als auch hydrophil. Es passiert somit ungehindert sämtliche Blut-Schranken wie die Blut-Hirn-Schranke und ist innerhalb weniger Minuten im Gehirn nachzuweisen (DIAMOND und GORDON 1997). Mit dem Blutfluss verteilt es sich gleichmäßig auf die verschiedenen Organe und geht auch in die Muttermilch sowie durch die Plazenta in den Embryo über (ESTLER 2000). Ethanol liefert bis zu 30 Kilojoules verwertbare Energie pro Gramm und kann damit als Energiequelle genutzt werden (FORTH et al. 2001). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Ratten bis zu einem bestimmten Punkt ihren Kalorienbedarf über die Aufnahme von Alkohol decken können. Es wurde beschrieben, dass Ratten die aufgenommene Futtermenge proportional zu der konsumierten Alkoholmenge reduzieren, um ihre Energiezufuhr konstant zu halten. (MYERS und VEALE 1972; WOLFFGRAMM 1990).

Die Elimination beginnt sofort nach Zufuhr von Alkohol. Etwa 5-10% werden unverändert über die Niere, Atemluft und Haut ausgeschieden, der Rest unterliegt einer Metabolisierung in der Leber. In den Leberzellen wird Ethanol zu Essigsäure abgebaut. Im ersten Schritt wird der Alkohol katalysiert durch das Enzym Alkohol-Dehydrogenase (A-DH) in Acetaldehyd umgewandelt, dann durch eine Aldehyd-Dehydrogenase (AL-DH) zu Essigsäure oxidiert. Für diese Schritte ist die Anwesenheit von Nicotinamidadeninnucleotid (NAD) notwendig. NAD stellt den geschwindigkeitsbegrenzenden Faktor für den Alkoholabbau dar, denn das verbrauchte NAD (NADH) wird nur sehr langsam wieder regeneriert. Dadurch wird der Eliminationsprozeß konzentrationsunabhängig und zeitlinear. Die Abbaugeschwindigkeit kann zwischen einzelnen Individuen um bis zu 30% schwanken, wobei sie bei Männern schneller ist als bei Frauen. Sie ändert sich nicht durch Gewöhnung oder Abhängigkeit (ESTLER 2000). Andere Abbauwege über mikrosomales Cytochrom-P450-Isoenzym 2E1 und peroxisomale Katalase können durch langjährigen hohen Alkoholkonsum 4- bis 10fach induziert werden. Sie spielen aber im gesamten Eliminationsprozeß von Ethanol nur eine geringe Rolle (FORTH et al. 2001).

Von den abbauenden Hauptenzymen A-DH und AL-DH sind verschiedene Isoenzyme bekannt. Bestimmte Isoenzyme sind vor allem in Teilen der asiatischen Bevölkerung zu finden und sind dort für eine stärkere Wirkung von Ethanol verantwortlich. Die Mutation des Gens der AL-DH führt zu einer weniger effektiven Umsetzung und hat eine erhöhte Acetaldehydproduktion nach Genuss von Alkohol zur Folge (HARDMANN et al. 1996).

Eine wesentliche Folge von regelmäßigem Alkoholkonsum ist eine Fetteinlagerung in die Leber durch die Erhöhung des NAD/NADH-Verhältnisses sowie durch extremes Anfallen von Triglyceriden. Diese Fetteinlagerung kann später in eine Fettleber bis hin zur Leberzirrhose übergehen. Ferner kann es durch jahrelangen Alkoholabusus zu peripheren Polyneuropathien, zu einer erhöhten Prävalenz von cerebralen degenerativen Veränderungen, zu Blutdruckerhöhung und damit der Gefahr von kardiovaskulären Erkrankungen und einer allgemein höheren Infektanfälligkeit kommen (FORTH et al. 2001).

2.2 Etonitazen

Ein in der Opiatforschung verwendeter Stoff ist die Droge „Etonitazen“ (2-[2-(4-Ethoxybenzyl)-5-nitro-1-benzimidazolyl]triethylamin, ETZ). Chemisch gesehen ist ETZ ein Benzimidazol-Derivat. Aufgrund seiner Wirkung wird es zu der Gruppe der synthetischen morphinähnlichen Analgetika (Opiode) gezählt.

Opioide allgemein werden zu den so genannten „downern“ gerechnet, da sie die Aktivitäten des Körpers und die allgemeine Reaktionsbereitschaft mindern. Die Wirkung ist abhängig von ihrer Selektivität gegenüber Opiatrezeptoren. Dabei werden vier verschiedene Rezeptortypen (μ -, δ -, χ -, ϵ - Rezeptoren) sowie mehrere Subtypen unterschieden. Durch Aktivierung zentraler μ - Rezeptoren z. B. kann es zu einer Tonusänderung der Skelettmuskulatur kommen. Bei hoch affinen Opioiden kann sich eine starke Rigidität der Muskulatur bis hin zu einer ausgeprägten Muskelstarre (Katatonie) entwickeln (FREY und LÖSCHER 1996). Außerdem können Stereotypen beobachtet werden wie z. B. ausgeprägter Laufdrang bei Morphin.

ETZ reagiert selektiv agonistisch mit μ 1-Opiatrezeptoren. Diese Rezeptoren liegen präsynaptisch und vermindern somit die Transmitterausschüttung. Die speziellen Wirkungen von Opioiden an μ 1-Rezeptoren sind supraspinale und spinale Analgesie, Sedation, Hypothermie, Euphorie, Miosis und physische Abhängigkeit (ESTLER 2000).

ETZ besitzt eine bis zu 2500fach höhere Affinität zu diesen Rezeptoren als Morphin sowie eine 10fach stärkere zu μ 2- Rezeptoren. Insgesamt wird es bei Verhaltenstests betreffend Analgesie, Katalepsie sowie bei der Unterdrückung von Entzugssymptomen als 1000fach potenter als Morphin eingestuft (MOOLTEN et al. 1993; BRAIDA et al. 1994). Aufgrund dieser wesentlich stärkeren und selektiveren μ -Wirkung im Vergleich zu Morphin wird ETZ oft als Versuchsdroge in Tiermodellen zum Thema Drogenabhängigkeit (Sucht) benutzt. (HEYNE 1996; HYYTIA et al. 1996; CARLSON 1997, MAY et al. 1998).

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation von Opioiden ist abhängig von der Lipophilie der einzelnen Stoffe, denn diese beeinflusst die Plasmaproteinbindung und das pharmakokinetische Verhalten (Verteilung, Elimination). Durch seine langen Kohlenstoffketten ist ETZ besonders lipophil. Dadurch ist es in der Lage, innerhalb kürzester Zeit die Blut-Hirnschranke zu überschreiten und hauptsächlich auf das Gehirn zu wirken (SALA et al. 1990).

Ein limitierender Faktor für den Einsatz von Opioiden in Tiermodellen ist deren bitterer Geschmack. Daher ist ein Stoff wie ETZ wichtig, der infolge seiner hohen Potenz stark zu verdünnen ist und somit der deutliche Geschmack umgangen werden kann (MOOLTEN et al. 1993). Laut HYYATIA et al. (1993) lässt sich der leicht bittere Geschmack von ETZ nicht völlig unterdrücken. Dadurch wurde allerdings der Konsum in ihrem Versuch weder positiv noch negativ beeinflusst. Die Aufnahme schien viel mehr durch die post-ingestionem stattfindenden Effekte reguliert zu werden. CARLSON (1989) kommt zu dem Schluss, dass der Geschmack per se von Opioiden nicht aversiv auf Ratten wirkt. Aversion oder Präferenz

gegenüber Opioiden haben andere Grundlagen. Höchstwahrscheinlich entstehen sie über die Effekte auf das zentrale Nervensystem. BECHARA und VAN DER KOOY (1985) stellten dazu fest, dass vor allem Opioide, die auf zentrale Rezeptoren wirken - wie ETZ -, positiv verstärkende oder euphorisierende Effekte hervorrufen. Opioide, die an peripheren Rezeptoren (z. B. in den Eingeweiden) wirken, produzieren dagegen eher aversive oder schwindelerzeugende Effekte.

2.3 Drogenabhängigkeit in der Humanmedizin

Allgemeine Definition

Aufgrund des fließenden Überganges zwischen den Begriffen „Sucht“ und „Gewohnheitsbildung“ schlägt die WHO (2002) die übergeordnete Bezeichnung „Pharmakon-Abhängigkeit“ (drug dependence) vor.

Abhängigkeit ist die Bezeichnung für verschiedene Formen des Angewiesenseins auf bestimmte Substanzen oder Verhaltensweisen (PSCHYREMBEL 1998). Die Abhängigkeit von bestimmten Stoffen (so genannten „Drogen“) kann mit drei Phänomenen verknüpft sein, die nicht gleichzeitig auftreten müssen: eine körperliche (physische) und seelische (psychische) Abhängigkeit sowie eine Toleranzentwicklung.

Drogenabhängigkeit kann eine Störung physiologischer, intellektueller sowie motivationaler Funktionen mit sich führen, die in Realitätsverlust und im Spätstadium in Verwahrlosung, Verfall und Demenz endet.

Die körperliche Abhängigkeit zeichnet sich aus durch das Auftreten eines substanzspezifischen Entzugssyndroms bei Aussetzen der Substanzzufuhr (abruptes Absetzen oder Einnahme eines Antagonisten), sowie durch die notwendig werdende Einnahme der Substanz, um ebensolche Symptome zu vermeiden. Zum Teil kommt es gleichzeitig zu einer Toleranzentwicklung für die entsprechende Substanz.

Psychische Abhängigkeit zeigt sich in einem übermächtigen, zwanghaften Verhalten („craving“), eine Substanz zu konsumieren, um sich positive Empfindungen zu verschaffen oder unangenehme zu vermeiden. Die euphorisierenden und enthemmenden Wirkungen der Suchtstoffe sind wichtige Motivationsfaktoren. Sie ziehen eine Verstärkung von Verhalten („reinforcement“) nach sich, mit dem Ziel, sich die Droge erneut zugänglich zu machen (FORTH et al. 2001). Dies führt dazu, dass der Konsument die Kontrollfähigkeit über die

Einnahme verliert („loss of control“, JELLINEK 1960) und seine Alltagsaktivitäten auf die Beschaffung und den Konsum der Substanz einengt.

Es werden je nach Abhängigkeitsbild verschiedene Abhängigkeitstypen unterschieden:

- Morphin-
- Barbiturat-
- Cocain-
- Amphetamin-
- Cannabis-
- Tabak-
- Halluzinogen-Typ

Alkoholabhängigkeit wird aufgrund der Ähnlichkeiten im Abhängigkeitsbild dem Barbiturat-Typ zugeordnet (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1981).

Zwischen verschiedenen Suchtstoffen kann in einigen Fällen eine Kreuzdependenz nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass Dysfunktionen infolge eines Entzuges durch die Gabe einer anderen Substanz dieses Typs aufgehoben werden können, wie z. B. das Alkoholentzugssyndrom durch Hypnotika (Clomethiazol) oder das Morphin- / Heroinentzugssyndrom durch Methadon (ESTLER 2000).

Wichtig für die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit ist auch das soziale Umfeld und die Art und Weise des Konsums. Es ist nachgewiesen, dass chronische Schmerzpatienten, die mit Opioidanalgetika sachgemäß therapiert werden, zwar eine physische jedoch keine psychische Abhängigkeit entwickeln. Am Beginn einer psychischen Opioidabhängigkeit stehen dagegen oft die Neugier auf den Rauschzustand und die Experimentierfreude. Der dabei erreichte Zustand der Euphorie lässt den Wunsch nach Wiederholung unwiderstehlich werden (FORTH et al. 2001).

Alkoholismus

Alkoholismus ist der Missbrauch oder die Abhängigkeit von Alkohol mit somatischen, psychischen oder sozialen Folgeschäden (PSCHYREMBEL 1998). Die WHO definiert den Alkoholismus als die Aufnahme von großen Mengen Alkohol über einen Zeitraum von länger als einem Jahr hinweg. Ein Alkoholiker verliert dabei die Kontrolle über den Konsum. Er ist körperlich, psychisch und sozial geschädigt oder in einer Vorstufe und daher behandlungsbedürftig.

Nach der internationale medizinische Klassifikation psychischer Störungen der WHO (ICD-10) liegt ein Alkoholabhängigkeitssyndrom vor, wenn mindestens drei der folgenden Kriterien vorhanden sind:

- starker Wunsch / Zwang zum Alkoholkonsum („craving“)
- Kontrollverlust („loss of control“)
- Körperliche Entzugssymptome
- Toleranzsteigerung des Körpers
- Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen
- Anhaltender Alkoholkonsum trotz schädlicher Folgen

JELLINEK postulierte 1960 eine Einteilung zum Krankheitscharakter des Alkoholismus. Er unterteilt drei Gruppen:

1. Nichttrinker
2. Trinker
3. Alkoholiker

Bei den Trinkern werden die gelegentlichen Trinker und die gelegentlich exzessiven Trinker differenziert.

Die Alkoholiker teilt Jellinek weiter ein in nicht-süchtig und süchtig. Nur die süchtigen Alkoholiker sind wirklich „alkoholkrank“.

Nicht-süchtige Alkoholiker entwickeln eine psychische Abhängigkeit, die jedoch in ihrer Progressivität so gering ist, dass sie jederzeit das Trinken beenden können. Unter den nicht-süchtigen Alkoholikern gibt es folgende zwei Gruppen: Die *Alpha-Trinker* konsumieren zeitweise Alkohol, um ihre Probleme zu lösen. *Beta-Trinker* sind Gelegenheitstrinker ohne eintretende Abhängigkeit. Bei diesen kommt es vor allem zu Beschwerden durch Folgeerkrankungen wie Leberschäden und Gastritis.

Bei süchtigen Alkoholikern können weitere drei Gruppen unterschieden werden. *Gamma-Alkoholiker*, die nach SCHMIDT (1986) etwa 90% der Alkoholkranken darstellen, sind psychisch und physisch abhängig mit Kontrollverlust. *Delta-Alkoholiker* sind so genannte „Spiegeltrinker“. Sie benötigen einen konstanten Blutalkoholspiegel, da eine Abstinenz sofort zu Entzugerscheinungen führt. Sie sind hauptsächlich körperlich abhängig.

Der Alkoholkonsum der letzten Gruppe, die *Epsilon-Alkoholiker*, ist oft durch eine Grundstörung aus dem manisch-depressiven Formenkreis oder durch eine psychiatrische Krankheit bedingt. Es sind episodische Trinker mit Kontrollverlust, so genannte „Quartalstrinker“, die

wochenlang keinen Bezug zu Alkohol haben können. Darauf folgen Krisentage mit erhöhter Reizbarkeit, Unruhe und zwanghaftem Denken an Alkohol.

Aufgrund von Zwillings- und Adoptionsstudien in der Humanmedizin und verschiedenen Tierversuchen geht die Wissenschaft heutzutage von einer genetischen Prädisposition zum Alkoholismus aus (GOODWIN et al. 1973; McGUE 1992). Die Hauptrolle spielt jedoch eine Anhäufung von sozialen, psychischen und motivationalen Faktoren (WILSON et al. 1996).

Durch selektive Züchtung entstanden Alkohol-präferierende Rattenstämme (AA). Diese Ratten bevorzugen sofort 10%igen Alkohol gegenüber Wasser. Im Gegenzug dazu wurden aus der gleichen Linie Ratten selektiert und gezüchtet, die spontan Wasser wählen (ANA). Im Vergleich zeigten sich AA-Tiere resistenter gegenüber hypnotischen und motorischen Störungen durch Alkohol als ANA-Tiere (SINCLAIR et al. 1989). Ebenso wurde bei den ANA-Ratten ein verlangsamter Acetaldehydabbau nachgewiesen, ein wichtiger Schritt in der Alkoholmetabolisierung (ERIKSSON 1973).

PHILLIPS et al. (1989) stellten zudem fest, dass die Wirkung von Ethanol nicht nur durch ein isoliertes Genpaar kodiert wird, sondern vielmehr von einer Mehrzahl von Genen abhängt. Sie züchteten Mäuse mit selektiver Sensibilität für einen oder wenige Effekte von Ethanol. Eine andere als die gezüchtete Alkoholwirkung konnte bei diesen Tieren nicht beobachtet werden.

Toleranz

Toleranz kann definiert werden als Zustand herabgesetzter Reaktivität gegenüber dem pharmakologischen Effekt eines Stoffes bei wiederholter Exposition (FREY und LÖSCHER 1996). Durch reduziertes Ansprechen auf die Wirkung eines Pharmakons ist somit eine Dosissteigerung für eine gleichwertige Wirkung notwendig oder ein Abnehmen der Wirkung bei gleich bleibender Dosis ist die Folge (MELLO 1972).

Es gibt verschiedene Ursachen der Toleranzentwicklung:

Die pharmakokinetische oder metabolische Toleranz wird durch Enzyminduktion hervorgerufen, die zu einem beschleunigten metabolischen Abbau des Pharmakons führt. Der Stoff ist in immer kürzeren Zeitabständen zu konsumieren, um die erforderliche Plasmakonzentration aufrechtzuerhalten. (FREY und LÖSCHER 1996).

Die pharmakodynamische oder funktionelle Toleranz geht mit herabgesetzter Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans durch Verminderung der Rezeptordichte einher (SCHMIDT 1986).

Das bedeutet, dass sich die Zellen an die Anwesenheit des Pharmakons „gewöhnen“ und im Laufe der Zeit wieder völlig normal reagieren. Nur eine höhere Konzentration kann den erwünschten Effekt erneut hervorrufen. Das ist z. B. bei Alkohol zu beobachten. Die zentralnervöse Wirkung verringert sich durch Abnehmen der Empfindlichkeit der Gehirnzellen, während die Abbaurate nicht erhöht wird (FORTH et al. 2001).

Die metabolische und funktionelle Toleranz können nebeneinander gegen ein und denselben Stoff auftreten.

Erworbene Toleranz ist grundsätzlich reversibel, d. h. nach einem ausreichend langen Entzug ist die ursprüngliche Empfindlichkeit wiederhergestellt (NEWMANN 1941).

Die Art und die Stärke der Toleranzentwicklung hängen vom Typ des konsumierten Stoffes ab (ESTLER 2000). Toleranz muss auch nicht mit körperlicher Abhängigkeit verknüpft sein (FORTH et al. 2001).

Dass Toleranzentwicklung mit genetischer Prädisposition gekoppelt sein kann, zeigen die Versuche von LE und KIINANMAA (1988): Alkohol-präferierende Mäuse- und Rattenstämme, die selektiv für die Suchtforschung gezüchtet wurden, entwickeln wesentlich schneller und dauerhafter akute und chronische Toleranz gegenüber Ethanol als speziell für Alkoholaversion gezüchtete Stämme.

Entzug / Entzugerscheinungen

Ein Entzugssyndrom zeigt sich in negativen körperlichen und psychischen Reaktionen. Diese treten auf, wenn der Konsum einer suchterzeugenden Substanz abrupt aufhört oder ein entsprechender Antagonist aufgenommen wird.

Laut ESTLER (2000) kommt es - vor allem bei Morphinabhängigkeit - durch den plötzlichen Entzug zu einem Überschießen gegenregulatorischer Mechanismen („Rebound“), die vorher durch das Morphin kompensiert bzw. erst ausgelöst werden. Als Folge dessen entstehen die typischen Entzugssymptome.

Spezifische Entzugssymptome bei Opioiden beginnen nach etwa 6-12 Stunden mit starkem Verlangen nach dem Suchtstoff, zentraler Erregung (Aggressivität, Ruhe- und Schlaflosigkeit), vegetativen Erscheinungen (Schwitzen, Piloerektion, Krämpfe, Hyperglykämie, Tränen-, Speichelfluss, Erbrechen und Diarrhoe) sowie Bauch- und Muskelschmerzen. Dieser Zustand

mit zum Teil sogar lebensbedrohlichem Kreislaufversagen kann über ein bis zwei Wochen andauern (FORTH et al. 2001; FREY und LÖSCHER 1996).

Bei Alkohol können in leichteren Fällen nach 8-12 Stunden schwache Entzugssymptome wie Tremor, Angst und vegetative Zeichen (Tachycardie, Hypertonie, Hyperhidrose) einsetzen (Prädelir). Durch abruptes Absetzen eines chronischen, starken Alkoholkonsums kann es zum Delirium tremens (schweres Alkoholdelir) kommen. Es ist charakterisiert durch schwere Erregbarkeit, optische und akustische Halluzinationen, Orientierungs- und Bewusstseinsstörungen, Tremor, Tachycardie und Temperaturanstieg (FORTH et al. 2001).

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 Übertragung der Kriterien für Abhängigkeit auf die Veterinärmedizin

Abhängigkeit in der Veterinärmedizin spielt eine eher untergeordnete Rolle. Vor allem die Entwicklung psychischer Abhängigkeit wird dadurch verhindert, dass die Tiere kaum in der Lage sind, sich einen Stoff, der abhängig machen würde, zu beschaffen. Allerdings kommt freiwilliger Alkoholkonsum sowohl bei Nagetieren als auch bei anderen Säugetieren in freier Wildbahn vor, indem sie verrottende Früchte aufnehmen (SPANAGEL 2000). Darauf folgende abnormale Verhaltensweisen deuten auf eine Intoxikation durch den Alkohol hin, was allerdings - auch durch das zeitlich begrenzte Vorhandensein dieser Früchte - nicht in einer Abhängigkeit endet.

Physische Abhängigkeit kann in seltenen Fällen z. B. nach einer längeren Therapie durch den Tierarzt mit Benzodiazepinen oder Phenobarbital entstehen (FREY und LÖSCHER 1996).

Um Tierversuche zum Thema Sucht durchzuführen, müssen daher bestimmte Kriterien festgelegt werden: Wie kann Abhängigkeit beim Tier definiert werden? Durch welche Parameter kann sie objektiv überprüft werden?

Bei physischer Abhängigkeit sind physiologische Parameter verändert (Tachycardie, Hypertonie, Temperaturanstieg) und es treten typische Verhaltensänderungen auf (Angstverhalten, Orientierungsstörungen, Erregbarkeit). Sie kann daher beim Tier über tägliche Erhebungen von Temperatur, Schmerzreaktion, motorische Aktivität und Aggressivität gemessen werden (WOLFFGRAMM und HEYNE 1995).

Parameter einer Verhaltensabhängigkeit im Tierversuch sind schwieriger festzulegen. Laut HEYNE (1996) ist die Beobachtung allein, dass die Tiere sich eine Droge selbst zuführen, kein Beweis für eine Drogenabhängigkeit.

Als erste Möglichkeit wird von verschiedenen Autoren der Begriff der Suchtstoffpräferenz definiert. Dafür muß eine Bevorzugung der Testflüssigkeiten in Gegenwart alternativer Flüssigkeiten ohne Suchtstoff erkennbar sein („Freie Wahl / free choice - Versuch“, SCHMIDT 1986). Dies kann noch - auf Alkohol bezogen - soweit eingeschränkt werden, dass eine Präferenz erst vorliegt, wenn der Quotient aus der jeweils aufgenommenen Alkohol- und der Gesamtmenge über 0,5 liegt (BREWSTER 1972; FULLER und COLLINS 1972; MENDELSON und MELLO 1964; MYERS 1962). Um eine Präferenz auszubilden, muss den Tieren die freie Wahl der Flüssigkeit bleiben, d. h. es muss neben dem Suchtstoff auch noch eine andere Flüssigkeit zur Verfügung stehen. Tiere, die als einziges Getränk eine höhere Konzentration von Alkohol zugeführt bekommen, bilden oft eine Aversion aus, die sich dann auch auf niedrigere Konzentrationen ausweiten kann (VEALE und MYERS 1969).

In der Suchtforschung werden hauptsächlich Tiermodelle beschrieben, in denen die Tiere freiwillig große Mengen Alkohol oder andere Suchtstoffe über einen kurzen Zeitraum (Tage bis wenige Wochen) hinweg zu sich nehmen. Dabei werden eventuelle Veränderungen im Konsumverhalten durch Umwelt- oder soziale Einflüsse getestet. Es wird kein Nachweis für eine Verhaltensabhängigkeit durchgeführt (KULKOSKY et al. 1980; MACDONALL und MARCUELLA 1979; MYERS 1962).

Ansätze einer objektiven Beschreibung und dabei Festlegung bestimmter Parameter von psychischer Abhängigkeit sind bei AUFREERE et al., bei der Arbeitsgruppe um WOLFFGRAMM und bei SPANAGEL zu finden. AUFREERE et al. (1997) definieren eine Verhaltensabhängigkeit auf Alkohol mit einer Präferenz für Alkohol gegenüber Wasser und einer täglichen Ethanol - Aufnahme von über 7 g/kg Körpergewicht (KGW).

WOLFFGRAMM und HEYNE (1995) legen ihre Kriterien für Abhängigkeit folgendermaßen fest:

1. Freiwillige Aufnahme des Suchtstoffes
2. Steigerung des Drogenkonsums im Laufe der Zeit
3. Erhöhtes Verlangen nach dem Suchtstoff („craving“) auch nach langen drogenfreien Perioden („Loss of reversibility“).
4. Irreversibler Verlust der Kontrolle („loss of control“) über den Drogenkonsum, d. h. auch externe Stimuli wie Vergällen des Suchtstoffes oder Umweltreize können den Konsum nicht beeinflussen

Das Erfüllen dieser Kriterien erreichten sie in einem auf 7-9 Monate angelegten „free choice“-Versuch mit Ratten.

SPANAGEL und HÖLTER (2000) entwickelten ebenfalls ein Tiermodell, in denen die Ratten folgende Kriterien erfüllen:

- starkes Verlangen, Alkohol zu konsumieren („craving“)
- Rückfallartiges Trinken auch nach einer langen Abstinenz
- Toleranzentwicklung gegenüber Alkohol
- Leichte physische sowie psychische Entzugserscheinungen während der Abstinenzphase

Das Phänomen des „rückfallartigen“ Trinkens vor allem bei Alkoholversuchen nach einer Abstinenzzeit wurde bereits von vielen Autoren beschrieben. Es handelt sich hier um das „alcohol deprivation syndrome“ (ADS). Wenn nach einer Eingewöhnungsphase an den Alkohol eine Abstinenzphase folgt, ist der Konsum nach Beendigung der Abstinenz für kurze Zeit deutlich erhöht (SINCLAIR und SENTER 1967; SINCLAIR et al. 1989).

PINEL und HUANG (1975) allerdings beschrieben, dass dieser Effekt nicht nur bei Alkohol sondern auch bei Saccharinlösung zu beobachten ist. Daher scheint es nicht an den metabolischen, berauschenden oder abhängigmachenden Faktoren des Alkohols zu liegen.

WOLFFGRAMM und HEYNE betonen in ihrem Versuch, dass das vermehrte Trinken nach einer Abstinenzphase länger anhält, als eine durch ADS ausgelöste erhöhte Aufnahme dauert. Das führen sie somit auch als eines ihrer Kriterien für Verhaltensabhängigkeit an.

2.5 Tiermodelle in der Suchtforschung

Allgemeine Übersicht

Die Forschung versucht mittels Tiermodellen etwas zu visualisieren, das nicht direkt beobachtet werden kann. Die Verwendung von Tieren erlaubt Forschern dabei, Methoden zu benutzen, die unethisch bei Menschen wären (TABAKOFF und HOFFMANN 2000).

Tiermodelle, speziell in der Sucht- / Alkoholforschung, sollen die Umstände, die eine Abhängigkeit beim Menschen bewirken, so genau wie möglich nachzeichnen. In den meisten Fällen lassen sich nur ein oder wenige Kriterien nachstellen, da vor allem die psychischen und sozialen Komponenten der Abhängigkeitsentwicklung des Menschen nur schwer oder gar nicht reproduzierbar sind. Gerade die Entwicklung des Alkoholismus unterliegt verschiedensten

Einflussfaktoren und zieht sich über Jahre hinweg. Laut MYERS und VEALE (1972) gibt es für Alkoholabhängigkeit anscheinend kein tierisches Pendant. Damit handelt es sich um eine nur den Menschen betreffende Erkrankung.

Der überwiegende Anteil der Autoren beschäftigt sich infolgedessen mit der Entwicklung von Tiermodellen, bei denen vor allem große Mengen des Suchtstoffes aufgenommen werden.

In vielen Publikationen wird den Tieren forciert Alkohol als einzige Flüssigkeit angeboten oder parenteral injiziert. Diese Tiere entwickeln dann eine physische Abhängigkeit, die sich bei Absetzen des Alkohols durch Entzugserscheinungen wie Zittern, Krämpfe bis hin zu Todesfällen ausdrückt (SAMSON und FALK 1974). In Versuchen mit freier Wahl zwischen Alkohollösung und Wasser nach vorangegangener forcierter Ethanol-Aufnahme zeigt sich dann, dass diese Tiere gegenüber Kontrolltieren wesentlich weniger Alkohol zu sich nehmen (VEALE und MYERS 1969).

Bei Versuchsmodellen mit Opiaten zur Erforschung der Folgen des Drogenkonsums im Organismus wird vor allem der parenterale Weg gewählt. Selten ist eine Verhaltensabhängigkeitsentwicklung dabei ein Ziel (MAY et al. 1999, 1998; GOMEZ und MEISCH 2000; WALKER und YOUNG 2001). In wenigen Versuchen wurde versucht, z. B. durch Wasserentzug, Geschmacksveränderungen (LEWIS et al. 1975; LEANDER und McMILLAN 1975; McMILLAN und LEANDER 1976) oder physische Abhängigkeit auf Morphin (WIKLER et al. 1963) eine Präferenz für ein Opiat hervorzurufen.

Eine weitere Methode, Tiermodelle für die Suchtforschung zu entwickeln, nähert sich dem Konsumverhalten der Menschen an. Der Schwerpunkt wird dabei auf die Freiwilligkeit des Drogenkonsums gelegt.

In so genannten „free-choice“-Versuchen haben die Versuchstiere die Wahl zwischen der Flüssigkeit, die den Suchtstoff enthält, sowie anderen alternativen Flüssigkeiten ohne Suchtstoff. Diese Alternativen können u.a. sein: Wasser, Zuckerlösung oder Saccharin-Lösung (VEALE und MYERS 1969; AMIT und STERN 1971; KULKOSKY et al. 1980; NASH und MAICKEL 1985; SALA et al. 1993; SPRAGUE und MAICKEL 1994). Die Testflüssigkeit kann sowohl kontinuierlich als auch nur alle 2 Tage angeboten werden (KULKOSKY et al. 1980; ROCKMAN et al. 1986). Dabei wurde festgestellt, dass die Aufnahme des Suchtstoffes durch diskontinuierliche Gabe gesteigert wird (PINEL und HUANG 1975).

Eine andere Möglichkeit ist der limitierte Zugang zum Suchtstoff („limited access paradigm“). In diesem Versuchsmodell steht den Tieren die Testflüssigkeit nur für bestimmte, aber

regelmäßig wiederkehrende Perioden (30 min - 1 h/Tag) zur Verfügung (SINCLAIR et al. 1992; HEYSER et al. 1997).

MARCUELLA (1989) wies nach, dass die ständige Verfügbarkeit von Alkohol zur Folge haben kann, dass die Tiere immer nur kleine Mengen über den Tag verteilt trinken und somit kein für pharmakologische Wirkungen ausreichend hoher Alkoholpegel im Gehirn erreicht wird. Beim limitierten Zugang kommt es dagegen nachweislich zu einem relativ hohen Konsum in kurzer Zeit, der den Alkoholpegel schnell und stark ansteigen lässt.

Zu den „freiwilligen“ Versuchen zählen ebenfalls jene Modelle, bei denen sich die Tiere den Suchtstoff durch gewollte Handlung „erarbeiten“ müssen. Die Versuchstiere werden über verschiedene Methoden, wie z. B. Wasserentzug, Bananengeruch, Lichtsignale oder Futterpräsentation, konditioniert, einen oder verschiedene Hebel oder Knöpfe zu drücken. Dadurch steht ihnen dann der Suchtstoff zur Verfügung (SLAWECKI und SAMSON 1997; CICCOCIOPPO et al. 2001). Durch ähnliche Konditionierung konnten in anderen Versuchen Tiere dazu gebracht werden, sich den Suchtstoff über den intravenösen Weg zuzuführen (CARROLL et al. 1979, 1981, 1982; HYYTIA et al. 1996). MEISCH (1982) zeigte, dass Rhesusaffen enorme Mengen Alkohol aufnahmen, indem sie sich selbst per Hebel den Alkohol über einen Verweilkatheter injizierten, der über die Jugularvene direkt in den rechten Herzvorhof führte.

MYERS (1963) vermischte die forcierte und die freiwillige Aufnahme. Er verglich das freiwillige Alkoholkonsumverhalten von Ratten nach forciertem intracerebraler Injektion mit Kontrolltieren. AUFRERE et al. (1997) versuchte, Ratten durch vorhergehende Alkoholinhalation zur Aufnahme hoher Konzentrationen zu bringen.

Mittels dieser „Vieltrink“- Versuche wurden verschiedene Variablen untersucht, die den Drogenkonsum positiv oder negativ beeinflussen.

Ein wichtiger Einflussfaktor scheint Stress zu sein. NASH und MAICKEL (1985) stellten fest, dass während einer Stressphase keine Veränderungen des Alkoholkonsums erkennbar waren, dafür zeigte sich aber nach Beendigung des Stresses eine deutliche Erhöhung. Andere Autoren wiederum beschreiben, dass der Stresseinfluss vom vorangegangenen Konsumlevel abhängig ist. Das bedeutet, dass Tiere, die vor der Stressphase wenig Alkohol aufnahmen, den Konsum deutlich steigerten, während Tiere mit hoher initialer Aufnahme ihren Konsum eher senkten (ROCKMAN et al. 1986). Bei Primaten wurde festgestellt, dass die Individuen, die von Anfang an eine Aversion gegenüber Ethanol zeigten, auch durch Stress nicht zum Konsum übergegangen sind (MELLO und MENDELSON 1966).

Variationen bei der Aufnahme von Drogen zeigen sich auch bei unterschiedlichen Haltungsförmn und im sozialen Rang. Ratten in Einzelhaltung nehmen deutlich mehr an Suchtstoff auf als Tiere in Gruppen- oder naturähnlicher Haltung (DEATHERAGE 1971; PARKER und RADOW 1973; KULKOSKY et al. 1980). Bei Alkoholversuchen bevorzugen Tiere in Einzelhaltung außerdem die höher konzentrierten Lösungen (WOLFFGRAMM 1990). Ebenso liegt die Aufnahme von Drogen bei rangniederen Tieren deutlich über der bei dominanten Tieren (WOLFFGRAMM 1990; WOLFFGRAMM und HEYNE 1995; HEYNE 1996).

SAMSON und FALK (1974) stellten auch den Einfluss des Futters auf die Alkoholaufnahme fest. Durch portionierte Futterrationen (Einzelpellets alle 2 Minuten für eine Stunde, dann drei Stunden Pause) konnten die Tiere zu wesentlich höherem Alkoholkonsum gebracht werden als die Kontrolltiere. Sie nannten es „psychogene Polydypsie“. Ähnliche Beobachtungen machten MACDONALL und MARCUELLA (1979), wenn den Versuchstieren nur 1-3 Stunden pro Tag Futter zur Verfügung stand. Ebenso wurde das bei Ratten festgestellte postprandial erhöhte Trinken in Tiermodellen genutzt („Prandiales Modell“, TABAKOFF und HOFFMANN 2000).

Tiermodelle zur Induktion von Verhaltensabhängigkeit auf Suchtstoffe

Wie bereits festgestellt gibt es wenige Publikationen zum Thema der Verhaltensabhängigkeit in Tiermodellen. Besonderes Augenmerk ist daher auf die Forschungsgruppen um WOLFFGRAMM und HEYNE (1995), um SPANAGEL und HÖLTER (2000) sowie um MÜLLER (2001) zu legen, da diese sich mit Tiermodellen beschäftigen haben, in denen Ratten Kriterien von Verhaltensabhängigkeit erfüllen sollen.

WOLFFGRAMM begann 1990 mit der Ausarbeitung eines Rattenmodells für Alkoholismus auf der Grundlage von früheren Experimenten von AMIT und STERN (1971). WOLFFGRAMM und HEYNE (1995, 1998) und HEYNE (1996) entwickelten dieses Modell weiter und testeten dabei auch die Entstehung von Verhaltensabhängigkeit auf andere Suchtstoffe.

Grundprinzip des Modells ist die freie Wahl zwischen Suchtstofflösungen und Wasser über einen langen Zeitraum (über neun Monate) hinweg. Im Falle des Alkoholismusversuches boten sie männlichen Wistarratten neben Trinkwasser 5%, 10%, und 20%ige Alkohollösungen an. In einem Versuch mit ETZ standen zusätzlich zu Wasser drei verschiedene ETZ-Konzentrationen (2, 4 und 8 mg/l) in Wasser mit Essigsäure gemischt zur Verfügung. Durch

unterschiedliche Zugabe von Essigsäure ergab sich ein verschiedener pH - Wert (4,5; 4,2; 3,9) je ETZ-Konzentration, was eine Differenzierungsmöglichkeit für die Ratten darstellen sollte. Weitere Versuche wurden u.a. mit d- Amphetamin in drei verschiedenen Konzentrationen durchgeführt.

Diese Suchtstoffe standen den Tieren zwischen 42-47 Wochen zur freien Verfügung. Danach schloss sich eine mehrere Wochen dauernde Abstinenzzeit (19-25 Wochen) an. Der Abstinenz folgte eine Periode, der so genannte „Retest“, in der die Suchtstoffe wieder unter den gleichen Konditionen wie vorher angeboten wurden. Während der letzten Wochen des Retests wurde der Suchtstoff durch die Zugabe von Quininhydrochlorid, einem Bitterstoff, vergällt. Als Kontrollgruppen dienten Tiere, die bis zum Retest keinen Kontakt zum Suchtstoff hatten sowie Tiere, die als einzige Flüssigkeit den Suchtstoff zur Verfügung hatten (forcierte Gruppe).

Die Entwicklung der Verhaltensabhängigkeit folgt laut HEYNE und WOLFFGRAMM (1998) bei den getesteten Suchtstoffen generell ähnlichen Prinzipien. Es sind mindestens drei verschiedene Phasen zu unterscheiden:

Die ersten zwei bis vier Wochen sind als „Erstkontaktphase“ durch von Tag zu Tag sehr schwankenden Einnahmedosen charakterisiert. Die Tiere lernen erst den Umgang mit dem ihnen vorher unbekanntem Suchtstoff.

Darauf folgt die „Phase des kontrollierten Drogenkonsums“, in der sich ein individuell stabiles, wenn auch interindividuell zum Teil recht unterschiedliches Aufnahmeniveau entwickelt. Diese Phase dauert etwa fünf bis acht Monate.

Nach dieser Zeit ist kontinuierlich ein deutlicher Anstieg bei der Drogenaufnahme zu beobachten. Auch nach einer Abstinenzphase bleibt diese Erhöhung bestehen, bzw. wird der Konsum noch mehr gesteigert. Die Beimischung des Bitterstoffes ändert ebenfalls nichts an der Höhe der aufgenommenen Alkoholmenge. Dieser Moment wird als „Phase des Kontrollverlusts“ („loss of control“) beschrieben.

Während dieser Versuche nahmen die Tiere bis zu 2,05 g Alkohol/kg KGW/d sowie 13,6 µg ETZ/kg KGW/d (freiwillige Aufnahme) bzw. 218 µg ETZ/kg KGW/d (Kontrolltiere mit forcierter Aufnahme) auf.

Laut SPANAGEL (2000) ist das Hauptkriterium für Alkoholabhängigkeit der Kontrollverlust über das Trinken. Unkontrollierbares Verlangen nach Alkohol und ebensolcher Alkoholkonsum können auch nach langer Zeit der Abstinenz auftreten. Um diese Verhaltensweise nach-

zuempfinden, entwickelten SPANAGEL und HÖLTER (1999) ein Langzeit-Tiermodell mit freier Alkoholaufnahme und wiederholten Alkoholentzugsphasen.

Männliche Wistarratten bekamen freien Zugang zu Futter, Wasser und drei verschiedenen Alkohollösungen mit 5%, 10% und 20% Alkohol. Nach zwei Monaten kontinuierlichem Zugang zum Alkohol wurde dieser für mehrere Tage entzogen und dann wieder angeboten. Diese Prozedur wurde monatlich ein Jahr lang wiederholt. Nach jeder Phase des Entzugs war das ADS (alcohol deprivation syndrome) nachweisbar. Zusätzlich zum ADS konnte nach längerer Versuchsphase ein Ansteigen des Alkoholkonsums, ein vermehrtes Aufnehmen höher konzentrierten Alkohols sowie ein verändertes Trinkverhalten beobachtet werden. Das Trinkverhalten änderte sich insofern, dass es unflexibel und unkontrolliert wurde. Die Tiere tranken zu jeder Tageszeit (auch tagsüber in der eigentlich inaktiven Zeit) und auch geschmackliche Veränderungen durch Quininhydrochlorid oder Anbieten von Zuckerlösungen zusätzlich beeinflussten den Konsum nur in geringen Maßen.

MÜLLER (2001) stellte im Rahmen einer Dissertation den Alkoholismus-Versuch von WOLFFGRAMM und HEYNE (1995) nach. Zusätzlich dazu untersuchte er die unterschiedlichen Reaktionen von verschiedenen Ratten-Stämmen in diesem Tiermodell. Im ersten Teil der Arbeit standen männlichen Wistarratten 45 Wochen zusätzlich zu Wasser eine 5%- sowie eine 20%ige Alkohollösung zur Verfügung. Darauf folgte eine dreimonatige Abstinenzphase, bevor der „Retest“ für zwei Monate durchgeführt wurde. Während des zweiten Monats wurden die alkoholischen Lösungen mit Quinin vergällt. Im zweiten Teil bekamen Ratten der Stämme Wistar, Lewis, Fischer, Long Evans sowie Sprague Dawley eine 5%- und eine 10%ige Alkohollösung über neun Monate zur freien Verfügung gestellt. Darauf folgten eine dreiwöchige Abstinenzphase und ein vierwöchiger Retest. In den letzten beiden Wochen des Retest wurde den Alkohollösungen ebenfalls Quinin beigemischt.

Ergebnis der Untersuchung war, dass die Ratten nicht eines der von WOLFFGRAMM und HEYNE aufgestellten Kriterien für Verhaltensabhängigkeit erfüllten. Auch im zweiten Teil konnte eine mangelnde Replizierbarkeit des WOLFFGRAMM-Versuchs weiter verfolgt werden, da auch von Tieren der unterschiedlichen Rattenstämme keines der Suchtkriterien erfüllt wurde.

Chininhydrochlorid in der Suchtforschung

Bei vielen Tierspezies kann eine initiale Aversion gegenüber bitterem Geschmack festgestellt werden. Dieser Umstand wird hauptsächlich als evolutionär bedingt erklärt, da die meisten

toxischen Komponenten bitter schmecken (GARCIA und HANKINS 1975). In der Sucht- und Alkoholforschung wird sich dieser Effekt teilweise zu nutze gemacht.

Das Chininhydrochlorid ($C_{20}H_{24}N_2O_2$, Quinin) ist ein extrem bitter schmeckender Stoff, der aus der Rinde des Chinarindenbaumes gewonnen wird. Es zählt chemisch zu den Alkaloiden und wirkt fiebersenkend, schmerzlindernd, vasodilatatorisch sowie in hohen Dosen wehenanregend. Es wird hauptsächlich zur Bekämpfung der Malaria-Plasmodien eingesetzt (PSCHYREMBEL 1998).

In vielen Tierversuchen wird das Quinin als Kontrolle den getesteten Suchtmitteln beigelegt. Dabei wird überprüft, ob der Suchtstoff trotz des bitteren Geschmacks des Quinins in vergleichbaren Mengen aufgenommen wird wie ohne Quinin. Es wird somit untersucht, ob Anzeichen einer Abhängigkeit der Versuchstiere auf die entsprechende Droge oder zumindest eine Präferenz vorliegen könnte (AMIT und STERN 1971; ERAVCI et al. 1997).

KRATZ et al. (1978) stellten allerdings fest, dass der aversive Effekt des Quinins nicht nur durch dessen Geschmack sondern vor allem durch die post ingestionem ausgelösten toxischen Folgen hervorgerufen wird. Das hat aber die häufige Verwendung des Quinins in der Forschung nicht beeinflusst.

WOLFFGRAMM und HEYNE (1992, 1995) und HEYNE (1996) legten als ein Kriterium für Verhaltensabhängigkeit den abnehmenden Einfluss externer Stimuli auf den Drogenkonsum fest. In ihren Versuchen versetzten sie daher die Suchtmittel, Ethanol und Etonitazen, als Negativkontrolle (externer Stimulus) mit 0,2 g/l Quinin. Von ihnen vorher als abhängig eingestufte Ratten tranken weiterhin hohe Mengen des jetzt vergällten Suchtstoffes, während die Kontrolltiere und die nicht-abhängigen Tiere ihren Konsum sofort stark reduzierten.

Auch SPANAGEL et al. (1996, 1999) versuchten mittels Quininzusatz das Trinkverhalten der Tiere zu verändern. Sie stellten fest, dass das so genannte „Alcohol deprivation syndrome“ (erhöhte Alkoholaufnahme nach vorherigem Entzug desselben) bei Tieren, die nur kurz an Alkohol gewöhnt waren (60 Tage), durch Vergällung des Alkohols deutlich verringert wird. Bei Tieren, die bereits längere Zeit Alkohol konsumieren und bereits mehrere Abstinenzphasen durchlebt haben, bewirkt die Quininzugabe keine oder nur eine geringe Verringerung des Konsums.

Süße Flüssigkeiten in der Suchtforschung

Die wenigsten Menschen haben ihren ersten Kontakt mit Drogen jeglicher Art, in dem sie diese in ihrer Reinform präsentiert bekommen. In der Suchtforschung ist allerdings üblich, den Ratten oder anderen Tieren z. B. Ethanol in Wasser gemischt zu präsentieren. Da es sich bei den Tiermodellen aber um den Versuch handelt, die Konditionen des menschlichen Alkoholkonsums so eng wie möglich nachzuempfinden, stellt dies eine eher abnorme Situation dar. Menschen finden den Einstieg zum Alkoholkonsum meist über gut schmeckende Mixgetränke wie z. B. Cocktails oder Getränke mit sehr geringem Alkoholanteil (u.a. Bier). Es wurde festgestellt, dass selbst hochprozentige Schnäpse ihren Eigengeschmack haben (SAMSON et al. 1996).

Auch der erste Kontakt zu anderen Drogen findet in den meisten Fällen zumindest in einer Umgebung oder in einer Gruppe statt, die einen positiven Eindruck hinterlässt. Das Anbieten von in Wasser gelösten Drogen wie z. B. Etonitazen ohne positive Stimuli durch den Geschmack oder ein entsprechendes Umfeld ist infolgedessen ebenso wenig ein direktes Nachahmen der humanen Konditionen der Suchtentwicklung wie es das für Alkohol darstellt.

Ein Versuch in der Wissenschaft ist es daher, den Suchtstoff in für die Tiere gut schmeckenden, meist gesüßten Lösungen zu präsentieren. STEWARD et al. (1994) stellten fest, dass Ratten eine deutlich Vorliebe für süße Flüssigkeiten zeigten. Laut SAMSON et al. (1999) wird gesüßter Alkohol mehr konsumiert als ungesüßter.

Teilweise wird der Suchtstoff - vor allem Alkohol - nur zu Beginn als Eingewöhnung in einer süßen Flüssigkeit präsentiert. Bei der so genannten „Sucrose-substitution procedure“ wird erst der Ethanolgehalt langsam gesteigert, dann wird das Süßungsmittel nach und nach reduziert (SLAWECKI und SAMSON 1997; CUNNIGHAM et al. 2000). Andere Autoren präsentieren ihren Tieren den Suchtstoff während des gesamten Versuches in gesüßter Form. (KHAVARI und RISNER 1973; NASH und MAICKEL 1985).

Das Süßen kann mit dem Zuckeraustauschstoff Saccharin geschehen oder aber mit Zucker, Glucose oder Zuckergemischen (WALLER et al.1982; SINCLAIR et al. 1992; KAMPOV-POLEVOY et al. 1994; SAMSON et al. 1996,).

Gesüßte Lösungen wurden bei der Suchtforschung lange Zeit ausgeschlossen. Der Hauptgrund ist, dass es damit unmöglich ist herauszufinden, ob die Drogenaufnahme abhängig von den psychoaktiven Effekten des Suchtstoffes oder vom süßen Geschmack der Lösung ist (SAMSON et al. 1996). Die erhöhte Aufnahme infolge Addition eines Süßungsmittels steigert

als Folge natürlich automatisch den pharmakologischen Effekt der Droge auf das Tier, allerdings wird die freiwillige Aufnahme von gesüßtem Alkohol zumindest in Teilen durch den pharmakologischen Effekt kontrolliert (HEYMANN et al. 1999).

Laut SAMSON et al. (1996) gibt es auf jeden Fall eine Interaktion zwischen Ethanol-Stimulus und Zuckerstimulus. Falls der süße Geschmack aber der einzige Kontrollfaktor der Alkohol-Aufnahme wäre, dann müsste die Aufnahme einer gemischten Zucker-Alkohol-Lösung gleich hoch oder eher geringer als die einer Zuckerlösung allein sein. In ihren Versuchen konnten sie feststellen, dass der Konsum der Zucker/Alkohol-Lösung deutlich höher lag, als wenn die Zuckerlösung allein angeboten wurde. Somit kann ihrer Ansicht nach der süße Geschmack nicht der einzige beeinflussende Faktor sein. Außerdem stellten sie noch fest, dass steigende Ethanol-Konzentrationen bei gleich bleibender Zuckerkonzentration nur zu minimalen Effekten auf die tägliche Alkohol-Aufnahme führen. Steigende Zucker-Konzentrationen bei gleich bleibenden Ethanol-Konzentrationen erzeugten dagegen einen Anstieg der täglichen Flüssigkeitsaufnahme und damit einen Anstieg der Ethanol-Aufnahme.

KHAVARI und RISNER führten bereits 1973 einen Versuch durch, in dem sie Morphin in verschiedenen Lösungen anboten (Wasser, NaCl und Zuckerlösung). Nach einer längeren Zeit mit der entsprechenden Morphinlösung als einzige Flüssigkeit wurden den Versuchsratten in einem Zwei-Flaschen-Test einmal die Morphin-Lösung sowie die entsprechende Flüssigkeit ohne Morphin angeboten. Trotz deutlicher Entzugserscheinungen, die für eine physische Abhängigkeit sprechen, tranken die Tiere der Versuchsreihen „Wasser + Morphin“ und „NaCl + Morphin“ ausschließlich die Morphin-freien Flüssigkeiten. Nur die Tiere, die vorher Morphin in Zuckerlösung bekamen, zeigten auch weiterhin eine Präferenz für die drogenhaltige Lösung.

KAMPOV-POLEVOY et al. (1990) brachten als erste mit nicht selektierten Albinoratten den Beweis, dass es eine Verbindung zwischen dem Konsum von Saccharinlösungen und darauf folgendem Alkoholkonsum gibt. 1994 beobachteten sie das gleiche Phänomen bei Wistarratten (KAMPOV-POLEVOY et al.).

SINCLAIR et al. (1992) stellten des Weiteren fest, dass Alkohol - präferierende (P) Ratten fast doppelt soviel 0,1% Saccharin-Lösung tranken wie Alkohol - nicht - präferierende (NP) Ratten. Gleiche Effekte konnten mit einer Zuckerlösung beobachtet werden (STEWART et al. 1994).

Alkoholpräferierenden Ratten wurde zusätzlich die Tendenz nachgewiesen, Saccharinlösung weit über das Limit der normalen täglichen Flüssigkeitsaufnahme (daily fluid intake, DFI) hinaus aufzunehmen. Die täglich aufgenommene Flüssigkeitsmenge der Ratte liegt bei

8-11 ml/100g KGW (WIJNBERGEN 1995). Das Phänomen des stark überschrittenen DFI wird „Saccharin-induzierte Polydypsie“ genannt (KAMPOV-POLEVOY et al. 1990).

In einem Versuch von KAMPOV-POLEVOY et al. (1994) zeigte sich, dass die Ratten, bei denen so ausgelöste Polydypsie festzustellen war (so genannte „DFI-Increaser“), 10mal soviel Alkohol in der ersten Woche eines Alkohol / Wasser-Tests tranken als solche Ratten, die die Saccharinlösung in normalen Maßen aufnahmen (so genannte „DFI-Not-Increaser“). Wurde den DFI-Increasern gesüßte Alkohol-Lösung zur Verfügung gestellt, konnte ein deutlicher Anstieg des Konsums beobachtet werden. Im Gegensatz dazu führt gesüßter Alkohol bei DFI-Not-Increasern nicht zu einer signifikanten Veränderung des Alkoholkonsums.

KAMPOV-POLEVOY et al. vertreten infolge ihrer Versuche die Meinung, dass der dramatische Anstieg des DFI bei Saccharinlösungen als tierisches Analog des klinischen Phänomens „loss of control“ angesehen werden könnte, was ein wichtiges Kriterium für Sucht darstellt. Des Weiteren scheinen gut schmeckende Nahrungsmittel gleichermaßen die Fähigkeit zu haben wie die verschiedensten Drogen, die extrazelluläre Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens zu erhöhen. Das könnte darauf hinweisen, dass sowohl Drogen als auch Süßes die gleichen dopaminergen Mechanismen für die Vermittlung ihrer positiv verstärkenden Effekte teilen (KAMPOV-POLEVOY et al. 1999). Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass der Konsum von Süßem deutlich die Alkoholaufnahme oder auch das „craving“ unterdrücken kann (FARKAS und DWYER 1984). Dies geschieht einmal über die Erhöhung des Serotonin-Spiegels im Gehirn infolge der Insulinausschüttung nach Kohlenhydrataufnahme, zum anderen über den süßen Geschmack, der Kohlenhydrat-unabhängig agiert. (KAMPOV-POLEVOY et al. 1999).

Einen weiteren Einsatz finden süße Flüssigkeiten in der Suchtforschung als Testflüssigkeit im Vergleich zu Alkohol- oder anderen Drogenlösungen. Das bedeutet, dass süße Flüssigkeiten als Alternative zur den Suchtstoff enthaltenden Lösung angeboten werden. Grundgedanke dieses Kontrolltests ist dabei, dass ein Drogenabhängiger ein solches Verlangen nach seinem Suchtstoff („craving“) hat, dass er auf externe Stimuli nicht mehr reagiert. Andere ihm wohl-schmeckende Genussmittel werden mehr oder weniger ignoriert. WOLFFGRAMM et al. (1995) geben diese Verhaltensweise in ihrem Tiermodell als ein Kriterium für Verhaltensabhängigkeit an. Sie stellen ihren Versuchstieren entweder eine Flasche mit Zuckerlösung ohne Suchtstoff zusätzlich zu Wasser und der Wasser-Droge-Testlösung zur Verfügung oder vergällen die Wasser-Droge-Testlösung mit Quinin. Von ihnen als verhaltensabhängig eingestufte Tiere verschmähen die süße Flüssigkeit und behalten ihr hohes Trinkniveau bei der Droge bei. Kontrolltiere dagegen reduzieren den Drogenkonsum auf nahezu null und

Droge bei Kontrolltiere dagegen reduzieren den Drogenkonsum auf nahezu null und konsumieren fast ausschließlich die süße Lösung. Auch SPANAGEL et al. (1996, 1999) versuchten, festgestellte Alkoholpräferenz durch eine 5%ige Zuckerlösung zu beeinflussen. LANKFORD et al. (1991) stellten sich in ihrem Versuch die Frage, ob Alkohol in Anwesenheit von wohlschmeckenden Flüssigkeiten weiterhin in ähnlich hohen Mengen konsumiert wird. Sie boten den Ratten eine Nutrasweetlösung sowie einen Schokodrink zusätzlich an und kamen zu dem Ergebnis, dass der Alkohol weiterhin in hohem Maße konsumiert wurde. SAMSON und FALK (1974) nutzen Dextroselösungen in verschiedenen Konzentrationen als Kontrolltest. COLOMBO et al. (1997) stellten allerdings fest, dass Alkohol-präferierende Ratten der Linie „Sardinian Alcohol-preferring rats“ ihren Alkoholkonsum deutlich reduzieren, wenn ihnen zusätzlich zu Wasser die Wahl zwischen Alkohol-Wasser-Lösung, einem Schokodrink oder Zuckerlösung gegeben wird. Dieses Phänomen konnte bei anderen Alkohol - präferierenden Linien nicht bestätigt werden, sie verändern auch in Anwesenheit extrem wohlschmeckender Alternativlösungen nicht ihr Alkoholtrinkverhalten (LANKFORD et al. 1991).