

9 Experimentelle Modelle der Alkoholsucht

Daniel Bachteler und Rainer Spanagel

- 9.1 Alkoholforschung und Tierversuche – 99
- 9.2 Alkoholaufnahme beim Labortier – 99
- 9.3 Alkohol-Präferenz-Modelle – 100
- 9.4 Alkohol-Deprivations-Modell – ein Tiermodell zur Messung von Rückfallverhalten – 101
- 9.5 Reinstatement-Modell – messbares Drogensuchverhalten bzw. Craving – 103
- 9.6 »Point of no return« – die Entwicklung der Sucht – 105
- Zusammenfassung – 106
- Literatur – 107

9.1 Alkoholforschung und Tierversuche

Trotz intensiver Forschung ist es bis heute nicht gelungen, die zellulären und molekularbiologischen Mechanismen der Suchtentstehung vollkommen zu entschlüsseln. Eine unverzichtbare Grundlage zum Verständnis dieser Erkrankung des Gehirns sind Tierversuche in der präklinischen Forschung. Tiermodelle ermöglichen gerade im Bereich der Suchtforschung Studien, welche aus ethischen Gründen am Menschen nicht durchführbar wären. Die Verabreichung von Substanzen mit Suchtpotential ist ebenso wenig zu verantworten wie mögliche Konsequenzen einer solchen Behandlung. Neben ethischen Gesichtspunkten sind es jedoch v. a. auch wissenschaftliche Argumente für den Tierversuch. Wenn auch heutzutage Zell- und Gewebekulturen für biochemische, molekularbiologische oder pharmakologische Studien wertvolle Ergebnisse liefern, so lassen sie sich nicht mit bestimmten Verhaltensweisen korrelieren. Eben diese Korrelation der entsprechenden Verhaltensweisen mit den unterliegenden biochemischen Prozessen vermitteln uns heute dringend notwendige Einsichten in Suchtentstehung und -mechanismen. Insbesondere bei so komplexen Störungen wie Suchterkrankungen bieten Tiermodelle eine »Vereinfachung« von Verhaltensmustern bei gleichzeitiger Parallelität zur menschlichen Situation und einem hohen Grad an experimenteller Kontrolle.

Die Tiere der Wahl für verhaltenspharmakologische Experimente sind kleine Labornager wie Ratten und Mäuse. Mehrere Gründe machen diese Tiere zu geeigneten Forschungsobjekten: ihre hohe Reproduktionsrate und vergleichsweise einfache Haltung oder die Ähnlichkeit grundlegender biologischer Mechanismen im Vergleich zum Menschen. In den letzten Jahren konnten neue Tiermodelle entwickelt werden, die verschiedene Aspekte einer Drogensucht abbilden.

❗ **Kontrollverlust, Toleranzentwicklung, Craving oder Rückfallverhalten – nach DSM-IV und ICD-10 charakteristische Merkmale einer Abhängigkeit – lassen sich heutzutage relativ verlässlich im Tierversuch darstellen.**

9.2 Alkoholaufnahme beim Labortier

Betrachtet man Tiere in freier Wildbahn, findet man Alkoholaufnahme als ein durchaus natürliches Phänomen. Vor allem frugivore (früchteverzehrende) Spezies, darunter viele Nager, konsumieren regelmäßig vergärende und überreife Früchte. Deren Alkoholgehalt ist zwar mit bis zu 0,6% vergleichsweise gering, bemerkenswert ist jedoch die allgegenwärtige Verfügbarkeit von Ethanol in der Natur. Inwieweit der Alkoholgehalt selbst maßgeblich für den Konsum solcher Früchte ist und nicht etwa die geschmackliche Komponente aufgrund des enthaltenen Fruchtzuckers, ist derzeit noch unbekannt. Unabhängig davon aber kann freiwilliger Alkoholkonsum somit als dem natürlichen Verhaltensrepertoire zugehörig klassifiziert werden. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Frank Wiens im Urwald von Malaysia. Er hat kürzlich festgestellt, dass die Bertrampalme Früchte mit über 5% Ethanolgehalt trägt und von vielen Kleinnagern nachts immer wieder besucht wird. In einer Art Co-Abhängigkeit wird so einerseits Nahrung für die Kleinnager bereitgestellt, andererseits sorgen die Tiere für die Verbreitung der Pflanze, dabei ist das Bindeglied der Alkohol. Diese und andere Beobachtungen scheinen Ratten und Mäuse zu idealen Versuchstieren zu machen, um Wirkung und Einfluss von Ethanol auf Verhalten und Physiologie zu erforschen. Die Tatsache, dass Nagetiere auch in der Laborumgebung freiwillig Alkohol und andere Drogen zu sich nehmen, macht sich die Forschung bereits

seit Jahrzehnten zu Nutze. Durch die Beobachtung des Trinkverhaltens der Tiere erhoffen sich Forscher mehr Verständnis über die Entwicklung (mal)adaptiver Veränderungen des zentralen Nervensystems. Diese wiederum stehen in enger Verbindung mit Toleranzentwicklung und physischer Abhängigkeit und sind Folge eines chronischen Drogenkonsums.

Nur wenige Hinweise deuten allerdings darauf, dass Versuchstiere Alkohol in niedriger Konzentration aufgrund pharmakologischer Effekte zu sich nehmen und nicht etwa seines süßlichen Geschmacks wegen. Übereinstimmend wurde gefunden, dass Ethanollösungen von bis zu 6% (in Wasser gelöst) einen süßlichen Geschmack aufweisen, der von den Tieren gegenüber reinem Wasser bevorzugt wird. Ein Alkoholgehalt von über 6% hingegen hat mit steigender Tendenz aversiven Charakter, der Geschmack geht hin zum »Scharfen«. Dennoch sind Ratten abhängig von den jeweiligen Versuchsbedingungen bereit, Alkohollösungen mit einer Konzentration von bis zu 40% aufzunehmen.

Als Schlüsselkriterium einer Abhängigkeit muss auch im Tiermodell der Kontrollverlust nachgewiesen werden, sollen tierexperimentelle Forschungsergebnisse auch auf den Menschen übertragbar sein. Wie aber definiert sich dieser im Tiermodell? Alkoholpräferenz alleine stellt sicherlich kein ausreichendes Kriterium zu seiner Bewertung dar, sie ist vielmehr Charakteristikum eines kontrollierten Konsums (► s. Kap. 9.3). Demzufolge dürfen auf Alkoholpräferenz selektierte Zuchtlinien nur äußerst kritisch als valide Modelle für Alkoholismus betrachtet werden – zumindest solange ein Kontrollverlust nicht eindeutig nachgewiesen werden kann. Dieser zentrale Aspekt süchtigen Verhaltens ist zwingende Voraussetzung für die Konstatierung einer echten Drogenabhängigkeit.

! Voraussetzung für die Entwicklung einer Sucht ist auch im Tiermodell die *freiwillige* Drogenaufnahme.

Obwohl eine forcierte Alkoholverabreichung zu physischer Abhängigkeit und Toleranzentwicklung führt und durchaus mit Entzugssymptomen einhergeht, kommt es nicht zu zwanghafter, unkontrollierter Drogensuche und -einnahme. Stattdessen resultiert die forcierte Drogenzufuhr in eher aversivem Verhalten seitens der Tiere, was wiederum relativ niedrigen Alkoholkonsum zur Folge hat. Wie wichtig die Freiwilligkeit bei der Drogenaufnahme ist, wurde unlängst auch auf molekularer Ebene bestätigt und stimmt mit verhaltensbiologischen Befunden überein: Jacobs et al. (2002) konnten nachweisen, dass ausschließlich die freiwillige Selbstverabreichung von Drogen spezifische genomische Veränderungen in der »shell«-Region des Nucleus accumbens nach sich zieht, einer Region, welche die verstärkenden Effekte einer Droge vermittelt. Zwei Gruppen von Ratten wiesen signifikant unterschiedliche Muster differentieller Genexpression auf, wobei sich die beiden Gruppen nur in der Art der Drogenverab-

reichung unterschieden: Während sich die erste Gruppe die Drogen selbst und freiwillig verabreichen konnten, erhielten Tiere der zweiten Gruppe die Drogen forciert und unerwartet. Diese Befunde untermauerten erstmalig auf molekularer Ebene langzeitadaptive Prozesse im Gehirn bei abhängigem Verhalten. Konsequenterweise bleibt dies nicht ohne Folgen für die präklinische Forschung. Abhängig von Fragestellung und den nachzubildenden Aspekten des menschlichen Suchtverhaltens, ist die freiwilligen Drogeneinnahme der forcierten Verabreichung unbedingt vorzuziehen. Nur auf diese Weise kann die zwanghafte, unkontrollierte Drogensuche (Appetenz) und -einnahme erreicht werden, die letztlich zu Craving und Rückfall führen.

Im Folgenden soll daher verstärkt auf die modernen, pharmakologisch validierten Tiermodelle eingegangen werden, welche Aspekte des menschlichen Suchtverhaltens besser abzubilden vermögen und prädiktive Vorhersagen ermöglichen (*»predictive validity«*). Sie beleuchten Schlüsselaspekte der Abhängigkeit, wie z. B. Motivation, Toleranz, Entzugserscheinungen, Craving oder Rückfall. Der Vollständigkeit halber soll dennoch zunächst mit einer kurzen Beschreibung der klassischen Alkohol-Präferenz-Modelle begonnen werden.

- !** Sollen Tierexperimente geplant werden, die mehrere Aspekte einer Alkoholabhängigkeit und Alkoholfolgekrankheiten abdecken, so ist eine notwendige Voraussetzung der *freiwillige* Zugang zu Alkohol über einen langen Zeitraum hinweg (mindestens Monate).
- Schlüsselaspekte menschlichen Suchtverhaltens, wie z. B. Kontrollverlust, Toleranzentwicklung, Rückfall oder Entzugserscheinungen, lassen sich auch im Tierversuch verlässlich darstellen.

9.3 Alkohol-Präferenz-Modelle

Ein verbreiteter Ansatz, um menschlichen Alkoholkonsum bei Nagern nachzubilden, sind »Alkohol-Präferenz-Studien«. Versuchstiere erhalten hierbei unlimitierten Zugang zu Wasser und einer oder mehreren Alkohollösung(en), wobei jeweils die Menge gemessen wird, die in einer bestimmten Zeiteinheit konsumiert wird. Ergebnisse solcher Präferenz-Studien zeigen für gewöhnlich eine erstaunlich geringe Variabilität. In Übereinstimmung werden Ethanollösungen von bis zu 6% von den Tieren bevorzugt konsumiert, da diese gegenüber reinem Wasser einen leicht süßlichen Geschmack aufweisen. Enthalten die Lösungen hingegen mehr als 6% Ethanol, so zeigen die Tiere vermehrt aversives Verhalten – der Geschmack wird zunehmend schärfer. Große Unterschiede existieren jedoch hinsichtlich der konsumierten Konzentrationen sowohl zwischen einzelnen Individuen als auch zwischen den Stämmen. Aus diesen Beobachtungen lässt sich

schlussfolgern, dass Ratten und Mäuse Alkohol in erster Linie aufgrund seines Geschmacks zu sich nehmen und weniger aus pharmakologischer Motivation heraus. Letztere ist dennoch nicht ungewöhnlich, so dass stets einzelne Tiere aus eben dieser Veranlassung heraus eine Ethanol-Präferenz entwickeln.

Diese große Varianz ermöglicht die selektive (bidirektionale) Züchtung von Ratten- und Mäuselinien, die sich in ihrer Alkohol-Präferenz unterscheiden. Bereits vor über 50 Jahren wurde an der University of Chile (Santiago de Chile) das erste selektive Zuchtprogramm für hohen und niedrigen Alkoholkonsum erfolgreich ins Leben gerufen (UChB-/UChA-Ratten). Bei der Erzeugung der Zuchtlinien ist diesem und allen anderen Zuchtprogrammen eine kurzzeitige forcierte Verabreichung von Alkohol (10%) als alleiniger Flüssigkeit gemein. Ihr folgt die etwa 3-wöchige freiwillige Aufnahme von wahlweise Alkohol und Wasser. Die Verpaarung erfolgt schließlich zwischen selektierten stark- bzw. schwachpräferierenden Tieren.

Die beiden bekanntesten europäischen Linien sind die finnischen »ALKO alcohol/non-alcohol rats« (AA/ANA) sowie die sardischen »Sardinian preferring/non-preferring rats« (sP/sNP). Mit dem Ziel der Charakterisierung der Verhaltens-, neurochemischen und molekularen Korrelate, welche mit den genannten Eigenschaften in Zusammenhang stehen, wurden diese Stämme über 20 Jahre lang selektiv auf hohe(n) Alkoholpräferenz bzw. -konsum gezüchtet. Darüber hinaus deuten neurochemische Studien auf spezifische Unterschiede in neurochemischen Systemen zwischen Ethanol-präferierenden und nicht-präferierenden Stämmen. 5-Hydroxytryptamin (Serotonin), Dopamin, Gamma-Aminobuttersäure (GABA) oder endogene Opioide (z. B. Endorphine) scheinen eine besondere Rolle bei der Ausprägung von Alkoholpräferenz zu spielen (Stewart u. Li 1997). Diese Neurotransmitter/-peptide regulieren und beeinflussen das körpereigene Belohnungssystem. Hinzu kommen Interaktionen zwischen den einzelnen Botenstoffen. Ein anschauliches Beispiel bietet der Vergleich der AA- bzw. ANA-Stämme: AA-Ratten weisen einen deutlich erhöhten Dopaminspiegel im Gehirn gegenüber ihrem genetischen Geschwisterstamm auf. Letztere hingegen zeigen, verglichen mit AA-Tieren, einen reduzierten Ethanol-Metabolismus in Leber und bestimmten Gehirnregionen. Trotz dieser Erkenntnisse sind derzeit die Mechanismen, die dem erhöhten Alkoholkonsum der AA-Ratten unterliegen, noch nicht vollständig aufgeklärt.

Neben Ratten finden selbstverständlich auch – selektiv auf hohen oder niedrigen Alkoholkonsum gezüchtete – Mäuse Verwendung. Durch bidirektionale Selektion von HS/lbg-Mäusen (ein genetisch definierter Auszuchtstamm) wurden sog. HAP- (»high alcohol preference«) bzw. LAP- (»low alcohol preference«) Mäuse gezüchtet, welche über 12 g/kg bzw. weniger als 2 g/kg Alkohol pro Tag konsumieren.

Die größte Einschränkung bei der Untersuchung von Alkohol-Präferenz-Stämmen ist jedoch, dass erhöhte Alkohol-Präferenz nicht notwendigerweise auch ein Nachweis für abhängiges Verhalten ist, sondern eher im Zusammenhang mit kontrolliertem Trinken auftritt. Bestes Beispiel hierfür sind die stark alkoholbevorzugenden C57Bl/6J-Mäuse: Trotz eines hohen Alkoholkonsums ist das Hauptkriterium einer Abhängigkeit – der Kontrollverlust – hier ebenso wenig erfüllt, wie bei anderen Präferenzstämmen. Dieses Charakteristikum wird hier kaum nachgewiesen werden können, da die Tiere ihre Alkoholaufnahme stark reduzieren, sobald die angebotene Nahrung mit Zucker angereichert wird. Darüber hinaus ist die enge Korrelation zwischen Alkohol- und Nahrungsaufnahme sowie der Drogenkonsum zu »üblichen« Zeiten, also während der Aktivphase innerhalb des zirkadianen Rhythmus, von normalen Verhaltensweisen gesteuert. Es ist daher fragwürdig, ob einfache Alkohol-Präferenz-Studien hinsichtlich einer Alkoholabhängigkeit aussagekräftig sind. Vielmehr scheint der Wert solcher Modelle in der Charakterisierung neurobiologischer Mechanismen und molekularer/genetischer Korrelate zu liegen, die in Zusammenhang mit einer hohen Alkohol-Präferenz stehen, ebenso wie organische Folgeschäden, die hieraus resultieren. Aufschlüsse über den genetischen Hintergrund und die Rolle einzelner Gene am Alkoholtrinkverhalten ermöglichen »quantitative trait loci« (QTL)-Analysen. Bei verschiedenen Mausstämmen wurden bereits zahlreiche QTL-Analysen durchgeführt und in einer Metaanalyse übereinstimmende chromosomale Regionen identifiziert, die ursächlich in der Ausprägung von Alkohol-Präferenz involviert sind (Belknap u. Atkins 2001). Bei der Anzahl der Gene, die letztendlich eine hohe Alkohol-Präferenz bedingen, gehen die Expertenmeinungen auseinander. Schätzungen zwischen 30–150 Genen stehen im Raum, und nur der systematische Einsatz von zeitlich schaltbaren genetischen Maus- bzw. Rattenmutanten wird es in der Zukunft erlauben die Anzahl und Identität einzelner Gene besser zu bestimmen.

- ❗ – Alkohol-Präferenz ist nicht notwendigerweise ein Nachweis für abhängiges Verhalten.
- Präferenz-Studien lassen nur bedingt Rückschlüsse auf Verhaltens-, neurobiologische und molekularbiologische Prozesse zu, die an der Suchtentstehung beteiligt sind.

9.4 Alkohol-Deprivations-Modell – ein Tiermodell zur Messung von Rückfallverhalten

Eine Möglichkeit, das Rückfallverhalten von Versuchstieren zu untersuchen, ist das sog. Alkohol-Deprivations-Modell (Spanagel u. Höltner 1999). Langzeit-ethanolerfahrene Ratten werden wiederholt einer Alkohol-Deprivation

unterzogen, was in einer vorübergehend verstärkten Alkoholaufnahme nach dieser Phase resultiert. Dieses äußerst robuste Phänomen wird als Alkohol-Deprivations-Effekt (ADE) bezeichnet und kann sowohl im Heimkäfig als auch unter operanten Bedingungen beobachtet werden. Er reflektiert die überaus starke Motivation des abhängigen Tiers, an die Droge zu gelangen (*»craving«*) und kann ebenso als rückfallartiges Trinken angesehen werden. Hintergrund für die Entwicklung dieses Modells ist die Suchtentstehung beim Menschen: diese verläuft graduell über einen Zeitraum von Jahren hinweg. Veränderungen neuronaler Strukturen im Gehirn sind die Folge eines Alkoholkonsums in immer höheren Dosen und immer enger werdenden Zeitabständen. Mit dem Alkohol-Deprivations-Modell kann diese Entwicklung bis hin zu Craving und Rückfall im Tierversuch nachgebildet werden.

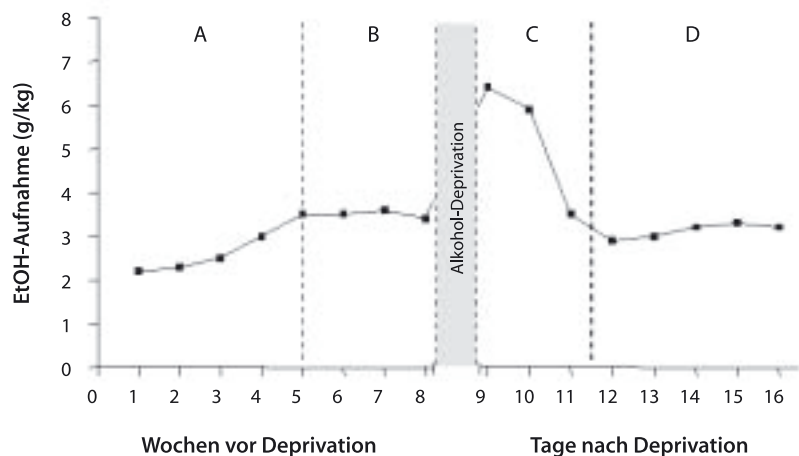
Die experimentelle Vorgehensweise ist hierbei relativ einfach (■ Abb. 9.1): Die Versuchstiere erhalten in ihrem Heimkäfig zunächst über eine Zeitdauer von ca. 8 Wochen freiwilligen und kontinuierlichen Zugang zu Leitungswasser sowie drei verschiedenen Ethanollösungen (5%, 10%, 20%) *ad libitum* in separaten Flaschen. Anschließend werden die Alkohollösungen entfernt, so dass nunmehr ausschließlich Leitungswasser als Flüssigkeitsquelle zur Verfügung steht (Alkohol-Deprivation). Nach weiteren 2 Wochen erhalten die Tiere erneut Zugang zu den verschiedenen Alkohollösungen. Diese Prozedur wird nun über einen Zeitraum von 1–1,5 Jahren in regelmäßigen Abständen wiederholt. Die erneute Verfügbarkeit von Alkohol führt wie bereits angesprochen zum sog. ADE: Die Alkoholaufnahme und -präferenz der Tiere steigt vorübergehend deutlich an. Er erweist sich als äußerst stabil gegenüber äußeren Einflüssen und kann v. a. bei Langzeit-ethanol erfahrenen Tieren kaum modifiziert werden. Nach mehreren Monaten freiwilligen Alkoholkonsums im Heimkäfig beginnt sich das Trinkmuster der Ratten langsam zu verändern. Die Tiere nehmen nun auch außerhalb des natürlichen zirkadianen Rhythmus vermehrt Alkohol

zu sich (d. h. auch während der Ruhephase, »Licht-an-Phase«). Im Extremfall lässt das Trinkverhalten der Ratten während des ADE keine Unterscheidung in Ruhe- und Aktivitätsphase mehr zu, die Tiere trinken über den gesamten Tag verteilt (*»level drinking«*). Da der ADE auch lange Abstinenzphasen von mehreren Monaten überdauert, erscheint die Existenz eines Drogengedächtnisses nahe liegend. Dieses Phänomen ist aus dem Humanbereich bekannt, wo ein einziges »Gläschen« auch nach jahrelanger Enthaltensamkeit den sofortigen Rückfall auslösen kann.

Der ADE kann auch unter operanten Bedingungen nachgewiesen werden. Hat das Tier erst die geforderte Aufgabe, meist Hebeldruck, erlernt und führt diese zuverlässig aus, durchläuft es auch unter diesen Versuchsbedingungen eine Deprivationsphase. Steht die Belohnung in Form eines Alkoholtropfens anschließend wieder zur Verfügung, steigt die Anzahl der Hebeldrucke in den Sitzungen nach der Deprivation vorübergehend signifikant an. Dies lässt auf einen motivierenden Anreiz zum Konsum der Droge schließen. Dieser kann experimentell nachgewiesen werden, indem die Aufgabe zum Erhalt der Belohnung zunehmend erschwert werden, also nicht mehr nur ein Hebeldruck, sondern mehrere notwendig sind (*»progressive ratio«*). Unter erwähnten Bedingungen liegt der *»breaking point«* (die Anzahl der notwendigen Hebeldrucke zum Erhalt des Verstärkers) signifikant höher als unter baseline-Bedingungen. Aus dieser Erkenntnis kann geschlossen werden, dass der Alkoholentzug insbesondere bei Ratten mit mehrmonatiger Alkoholerfahrung, eine erhöhte Bereitschaft hervorruft, für die Droge zu arbeiten. Dies deckt sich mit der operationalen Definition von Craving (Markou et al. 1993). Doch auch diese Arbeitsbereitschaft kann kein ausreichendes Kriterium zur Beurteilung einer Abhängigkeit darstellen. Hierfür muss vielmehr ein Kontrollverlust nachgewiesen werden können.

Neben den bereits beschriebenen Veränderungen im Trinkmuster der Tiere lässt sich ein Kontrollverlust auch durch die geschmackliche Modifikation der Trinklösungen nachweisen: Der Bitterstoff Chinin ruft bei Ratten

■ **Abb. 9.1.** Alkohol-Deprivations-Effekt. Beispielhafte Darstellung der Entwicklung des Trinkverhaltens bei der Laborratte. A Akquisition und Gewöhnung an den Alkohol; B Entwicklung eines stabilen Trinkverhaltens (*»baseline«*); C Alkohol-Deprivations-Effekt (ADE) und Abfall auf D *»baseline«*-Niveau



normalerweise eine starke Geschmacksaversion hervor. Nicht so bei abhängigen Tieren, die nach einer Entzugsphase bereitwillig auch vergällten Alkohol zu sich nehmen und diesen auch frischem Wasser oder hochschmackhaften Zuckerlösungen vorziehen. Dies deutet darauf hin, dass das Trinkverhalten bis zu einem gewissen Grad unelastisch, unkontrollierbar und weitgehend resistent gegenüber Modifikationen geworden ist. Es ist nunmehr klar von den normalen Fress- und Trinkgewohnheiten zu unterscheiden und kann daher unzweifelhaft als pharmakologisch motiviert betrachtet werden – es dient nicht mehr der Aufnahme von Nährstoffen. Nicht zuletzt zeigen sich bei Langzeit-Trinkern weitere Anzeichen wie Toleranzentwicklung, Entzugssymptome physischer und psychischer Art sowie stressinduziertes Trinken.

Interessanterweise lässt sich der beschriebene ADE nur bedingt auch bei Alkohol-Präferenz-Stämmen nachweisen. Erklärung findet diese Tatsache derzeit im sog. *ceiling*-Effekt. Die Tiere trinken also unter Standardbedingungen bereits so viel, dass es selbst nach einer Deprivation nicht zu einer erhöhten Alkoholaufnahme kommt.

Zusammenfassend finden sich in diesen Befunden einige der Kriterien wieder, die auch im Diagnostischen und Statistischen Handbuch der Psychischen Störungen (DSM-IV) aufgeführt sind. Da die pharmakologische Validierung dem Modell prädiktiven Charakter für die Übertragung auf menschliche Verhältnisse verleiht, kann es als Tiermodell für Alkoholismus angesehen werden (Spanagel u. Höller 2000).

- ❗ – Der Alkohol-Deprivations-Effekt (ADE) bzw. die Langzeit-Alkohol-Selbstverabreichung mit wiederholten Deprivationsphasen ist ein validiertes Modell für Rückfallverhalten und unkontrollierten Alkoholkonsum.
- Da Rückfallprophylaxen wie Acamprosat und Naltrexon den ADE unterdrücken, hat das Alkohol-Deprivations-Modell einen prädiktiven Charakter für die klinische Übertragbarkeit.

9.5 Reinstatement-Modell – messbares Drogensuchverhalten bzw. Craving

Oft reicht bereits der Genuss einer geringen Menge Alkohol, wie z. B. eines Glases Wein aus, um selbst bei einem jahrelang abstinenten Alkoholiker starkes, subjektiv empfundenes Craving auszulösen. Dieser »Auslöseeffekt« ist die Folge eines langjährigen Drogenkonsums, welcher sich häufig in der Ausbildung eines »Suchtgedächtnisses« manifestiert und nicht selten zu Rückfall und erneuter Abhängigkeit führt. Solche Auslöser können initiale Drogendosen sein, aber auch andere, externe Reizmuster wie z. B. Stress beruflicher oder privater Art. Sie lösen Rückfallverhalten v. a. dann aus, wenn sich das Individuum

in einem dafür anfälligen inneren Zustand befindet. Auch der Tierversuch spiegelt solche menschlichen Verhaltensweisen wieder, eine Tatsache, die sich die präklinische und klinische Forschung zu Nutze macht. Das Tiermodell der Wahl, wenn es um die Untersuchung von Craving geht, ist das sog. Reinstatement-Modell (*to reinstate* = wieder einsetzen, wieder in Gang setzen). 1981 berichteten de Wit und Stewart erstmals von einem solchen Experiment: eine initiale Kokain-Injektion setzte das Drogensuchverhalten von zuvor operant-konditionierten Ratten nach einer Extinktionsphase erneut in Gang, ohne dass die Tiere jedoch eine Belohnung in Form einer reaktionskontingenten Drogendosis erhielten. Während das Modell über die Jahre hinweg vornehmlich im Bereich von Psychostimulantien und Opioiden zur Anwendung kam, wurde es erst 1995 durch Chiamulera et al. auch für Alkohol etabliert. Auch hier erlernten Ratten operante Reaktionen auf Alkohol (Konditionierung; ■ Abb. 9.2). Nachdem die Tiere diese Aufgaben erfolgreich und zuverlässig beherrschten, wurden sie ebenfalls Extinktionssitzungen unterworfen, in welchen sie anstelle der Alkohollösung nur Wasser erhielten. Operante Reaktionen wurden somit unter nicht verstärkenden Bedingungen gelöscht. Als die Ratten nach 8–10 Sitzungen schließlich mangelnde Reaktionsbereitschaft zeigten, verabreichten die Forscher eine kleine Menge Ethanol. Dies löste bei den Tieren umgehend wieder Alkoholsuchverhalten in Form von Hebeldrücken aus, ohne dass diese jedoch durch erneute Drogengabe verstärkt wurden (■ Abb. 9.3).

Die Erkenntnis eines solchen »Reinstatement« machte sich die Forschung in den letzten Jahrzehnten für die Untersuchung der dem Craving und Rückfall unterliegenden neuronalen Mechanismen zunutze. Von mindestens drei



■ **Abb. 9.2.** Operante Konditionierung im Reinstatement-Modell. Wistar-Ratte beim Hebeldruck in einer operanten Kammer (Skinner-Box). Während der Konditionierungsphase erhält das Versuchstier bei jeder Betätigung des Hebels (H) eine festgelegte Menge 10%ige Alkohollösung als Belohnung (*positive reinforcement*), die über einen Tropf-Dispenser (T) angeboten wird. Alkoholabhängige Tiere drücken in Einzelfällen bis über 400-mal während einer halben Stunde

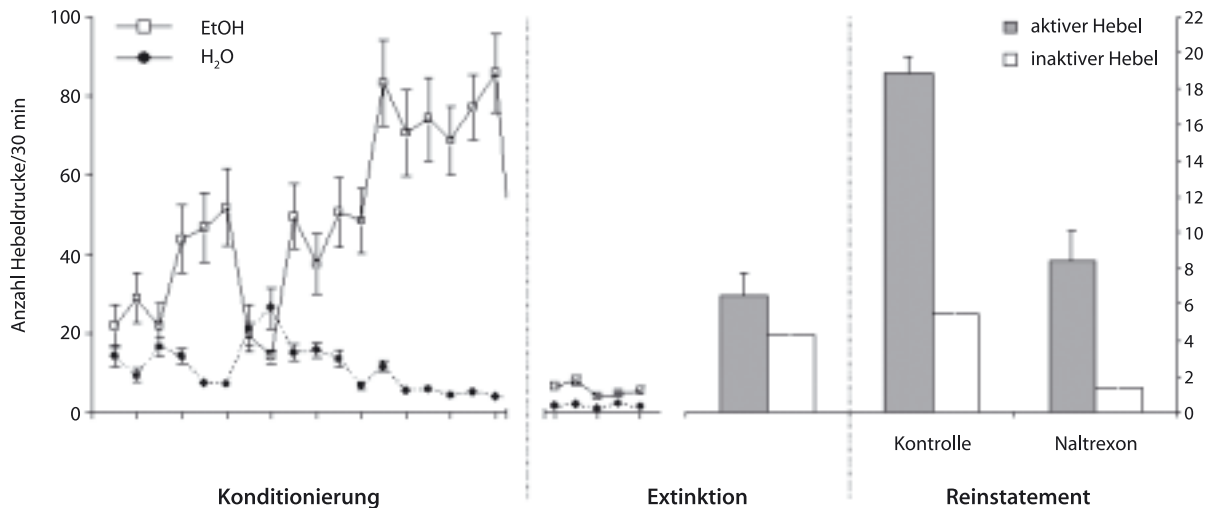


Abb. 9.3. Messung von Rückfallverhalten im Reinstatement-Modell. Nach Konditionierung und Extinktion operanter Reaktionen wird das Tier verschiedenen Stimuli ausgesetzt, welche das Drogensuchverhalten erneut in Gang setzen (Reinstatement). Die pharmakologische

Intervention, z. B. mit dem Anti-Craving-Wirkstoff Naltrexon, bewirkt eine signifikante Reduktion der Hebeldruckrate bei behandelten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe, die demselben Reiz ausgesetzt sind

Faktoren ist bekannt, dass sie Craving und Rückfall auszulösen vermögen:

- Die initiale Drogenverabreichung (*»priming«*), bei der das Tier eine kleine Dosis der entsprechenden Droge erhält.
- Konditionierte Stimuli, z. B. Geruchsstoffe, Töne, Lichtsignale etc., welche zuvor mit der Drogengabe assoziiert wurden (*»cue-induced reinstatement«*).
- Stress, z. B. in Form eines leichten Elektroschocks (Shaham et al. 2003).

Während sich konditionierte Reize als im Tierversuch äußerst zuverlässige Induktoren eines *Reinstatement* herausstellten, sind Stressoren weniger verlässlich. Dennoch spielen all diese Faktoren im menschlichen Suchtverhalten auch eine große Rolle, individuell abhängig von den Umständen und der Verfassung eines Patienten. Interessanterweise kann auch die elektrische Reizung hippocampaler Strukturen im Tiermodell Drogensuchverhalten auslösen, wohingegen eine Reizung des dopaminergen Vorderhirnbündels nicht zum *Reinstatement* führt (Vorel et al. 2001). Hierdurch konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass Craving und Rückfallverhalten nicht in direktem Zusammenhang mit dem mesolimbischen System stehen. In den Fokus treten hier glutamaterge Mechanismen und Gedächtnisvorgänge im Hippocampus, die unter Umständen die neurobiologische Grundlage für ein Suchtgedächtnis darstellen.

Da das *Reinstatement* der Drogensuche und -einnahme annähernd parallel zwischen Mensch und Tier verläuft, eignet sich dieses Modell für die Untersuchung potentieller Therapeutika im Bereich der Rückfallprävention. Wichtig sind in diesem Zusammenhang allerdings zwei Punkte: Zeigen die in den Versuchen verwendeten

Tiere wirklich den charakteristischen Kontrollverlust, d. h. kann man tatsächlich von einer echten Alkoholabhängigkeit sprechen? In der überwiegenden Mehrheit der in der Literatur dargestellten Experimente handelt es sich um Tiere, die lediglich auf die jeweilige Droge als operanten Verstärker hin konditioniert wurden, aber keine Anzeichen einer Sucht zeigten, wie beispielsweise bei freiwilliger Langzeit-Drogenselbstverabreichung. Anzeichen unkontrollierter Reaktionen auf die Droge konnten hier nicht nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass auf Zuckerlösung konditionierte Tiere ebenfalls ein *Reinstatement* zeigen, wenn sie den oben erwähnten Experimenten unterzogen werden. Ferner stellt sich die Frage, ob für abstinenten Patienten eine Extinktion/Löschvorgang tatsächlich eine Rolle spielt. Eher nicht, denn mit Ausnahme der Expositionstherapie sind Patienten vielmehr bemüht, während ihrer Abstinenz Signale zu vermeiden, die sie auf die Droge hinweisen. Das Reinstatement-Modell kann also sicherlich nicht in allen Einzelheiten wiedergeben, was Patienten subjektiv erleben und erleiden, wenn sie Craving verspüren oder gar rückfällig werden. Zudem sei vermerkt, dass das Reinstatement-Paradigma es lediglich zulässt, die Motivation des Tieres zu messen, an »seine« Droge zu kommen, nicht aber seinen inneren Status zu beurteilen vermag.

- ❗ — Das Reinstatement-Paradigma ist das Modell der Wahl für die Untersuchung der neurobiologischen und molekularen Mechanismen von Craving und Drogensuchverhalten.
- Verschiedene Faktoren wie z. B. *priming*, konditionierte Reize oder Stress können zum Reinstatement des zuvor gelöschten Alkoholsuchverhaltens führen.

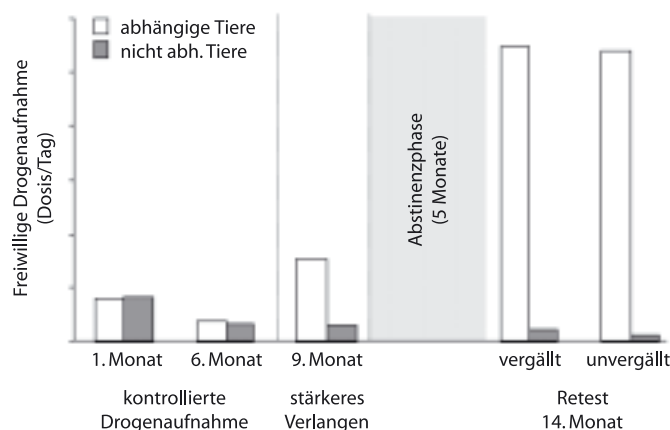
9.6 »Point of no return« – die Entwicklung der Sucht

Die Motivation des Menschen, Alkohol oder andere Drogen zu konsumieren, ist von vielen verschiedenen Umweltfaktoren abhängig. Dabei können das soziale Umfeld des Betroffenen wie auch persönliche Erfahrungen eine Rolle spielen. Die Drogenaufnahme wird dementsprechend reguliert und angepasst, das Verlangen nach der Droge steigt oder lässt nach. Sämtliche hierfür relevanten Variablen werden vom mesolimbischen Belohnungssystem integriert und Drogensuche und -aufnahme entsprechend angepasst. Die Folge ist ein kontrollierter Konsum, z. B. das »soziale Trinken«. Verliert jedoch der Konsument unter den entsprechenden Umständen die Kontrolle über seine Drogenaufnahme, kippt also der kontrollierte hin zum unkontrollierten Konsum, entsteht eine Abhängigkeit: das Verhalten des Süchtigen wird von der Droge und dem Verlangen nach der Droge überlagert und gesteuert. Dieser bereits mehrfach erwähnte Kontrollverlust gilt als *das* Schlüsselkriterium abhängigen Verhaltens. Demzufolge existiert ein Punkt, an welchem sich der kontrollierte (reversible) Drogenkonsum abrupt in unkontrollierte Aufnahme umkehrt, deren Folgen irreversibel zu sein scheinen – der »point of no return« wurde überschritten.

Wolffgramm und Heyne (1995) konnten die Entwicklung des Kontrollverlusts in einem weiteren Tiermodell der freiwilligen Drogenselbstverabreichung, dem sog. *Point-of-no-return-Modell* nachbilden (■ Abb. 9.4). Dieses erscheint dem Alkohol-Deprivations-Modell zunächst recht ähnlich, der Hauptunterschied liegt jedoch in der Länge der Deprivationsphase. Abhängig von der jeweiligen zu untersuchenden psychotropen Substanz erhalten die Ratten über einen Zeitraum von 30–50 Wochen konti-

nuierlich freiwilligen Zugang zu verschiedenen Drogenlösungen, z. B. Alkohol in den Konzentrationen 5%, 10% und 20%, sowie Leitungswasser. Dieser Phase des Konsums schließt sich eine einzige (Langzeit-)Deprivationsphase an, welche zwischen 4 und 9 Monaten andauert. Zu Beginn scheint die Alkoholaufnahme dem natürlichen explorativen Verhalten der Tiere zu entsprechen, doch schon bald lernt die Ratte, die psychotrope Wirkung des Alkohols einzuschätzen – analog zum menschlichen Konsumverhalten wechseln Tage mit hohem Alkoholkonsum mit nahezu abstinenter Tagen. Dieser kontrollierte Konsum richtet sich nach der inneren Befindlichkeit des Tiers. Verschiedene äußere Faktoren wie Dominanzgefüge, Sozialverhalten, aber auch Stress (z. B. soziale Isolation) tragen zu unterschiedlicher Drogenaufnahme bei. Die sich nun anschließende Phase charakterisiert sich durch vermehrt unkontrollierten Konsum, d. h. trotz konstanter Umweltbedingungen verändern sich die Trinkmuster der Tiere. Die nun folgende Deprivationsphase resultiert auch bei diesem Modell in einer erhöhten Alkoholpräferenz und -aufnahme, jedoch mit einem gravierenden Unterschied im Vergleich zum Alkohol-Deprivations-Modell: während der ADE ein temporäres Phänomen ist, zeigen die Tiere in diesem Modell über einen mehrwöchigen Zeitraum eine signifikant erhöhte Drogenaufnahme und -präferenz.

Diese Veränderung stellt allerdings auch hier kein hinreichendes Kriterium für eine Abhängigkeit dar. Die Forscher konnten das süchtige Verhalten schließlich durch eine Reihe weiterer Experimente nachweisen, in denen Faktoren wie Geschmack, Kurzzeitisolation oder Dominanzgefüge untersucht wurden. Vergällten die Forscher die angebotene Ethanollösung, zeigten die Tiere keine Geschmacksaversion, sondern tranken bereitwillig und



■ **Abb. 9.4.** »Point-of-no-return«-Modell. Schematische Darstellung der Entwicklung einer Drogenabhängigkeit im Langzeitmodell der freiwilligen Drogenaufnahme. Nach initialer kontrollierter Drogenaufnahme sind bereits nach ca. 9 Monaten deutliche Unterschiede zwischen später abhängigen und nicht abhängigen Ratten zu erkennen. Nach einer Langzeit-Deprivationsphase erhalten die Tiere erneu-

ten Zugang zur Droge. Im Gegensatz zum Alkohol-Deprivations-Effekt (ADE) weist die hier resultierende Drogenaufnahme während vieler Wochen eine signifikante Erhöhung auf. Auch der Konsum vergällten Alkohols weist deutlich auf einen Kontrollverlust süchtiger Tiere hin. (Nach Wolffgramm et al. 2000)

bevorzugten Alkohol auch gegenüber Wasser. Als das Konsumverhalten beeinflussender Faktor erwies sich auch die 24-stündige Isolation einzelner Tiere. Bei kontrolliert trinkenden Tieren zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Drogenaufnahme, ein Effekt, der bei unkontrolliert trinkenden Ratten ausblieb. Der 3. untersuchte Faktor bezog sich auf das Dominanzgefüge innerhalb einer Gruppe. Subdominante Ratten konsumieren unter normalen Umständen fast die doppelte Menge wie dominante Tiere. Bei wirklich süchtigen Ratten hingegen fanden sich keinerlei Unterschiede mehr im Konsumverhalten, unabhängig von der individuellen Position im Ranggefüge. Auf Basis dieser Untersuchungen konnte schließlich ein Kontrollverlust für die Alkohol-trinkenden Tiere nachgewiesen werden. Hat sich ein Kontrollverlust erst manifestiert, verlieren interne und externe Faktoren Einfluss und Bedeutung für eine kontrollierte Drogenaufnahme. Keine der untersuchten Ratten, die einmal einen Kontrollverlust über ihren Substanzkonsum erlitten hatte, gewann später die Kontrolle spontan wieder zurück. Somit scheint zumindest der Übergang vom kontrollierten zum unkontrollierten Konsum bei der Ratte irreversibel zu sein, ein möglicher »*point of no return*« zu existieren. Jedoch berichteten Wolffgramm et al. vor kurzem über ein neues Therapieverfahren (»Reimprinting-Therapie«), das süchtige Ratten wieder zu einem kontrollierten Trinkverhalten zurückführen kann. Die Datenlage zur Reimprinting-Therapie ist jedoch noch lückenhaft, und das Therapieverfahren konnte bislang klinisch nicht umgesetzt werden.

- ❗ — Unter der Voraussetzung der Existenz eines »*point of no return*« erscheint unkontrolliertes Trinkverhalten bei Ratten irreversibel zu sein.
- Das Trinkverhalten süchtiger Ratten lässt sich durch externe oder interne Faktoren kaum modifizieren.

Zusammenfassung

Im vorliegenden Kapitel wurden verschiedene Tiermodelle beschrieben, die derzeit in der modernen Suchtforschung zur Anwendung kommen, um verschiedene Aspekte des Alkoholismus abzubilden. Hierzu gehören:

- das Alkohol-Deprivations-Modell,
- das »*Reinstatement*«-Modell und
- das Modell des »*point of no return*«.

Obwohl alle genannten Modelle mit spezifischen Vor- oder Nachteilen behaftet sind, ist ihnen im Vergleich zu den herkömmlichen Alkohol-Präferenz-Studien der Vorzug zu geben, welche lediglich Schlussfolgerungen zum Erwerb und der Aufrechterhaltung eines kontrollierten Konsums zulassen. Ferner eignen sich Präferenz-



studien nicht, um die pathologischen Prozesse und Mechanismen zu verstehen, die der Entstehung der Alkoholsucht unterliegen. Die Entwicklung therapeutischer Maßnahmen (z. B. medikamentöse Rückfallprophylaxe) wäre auf Basis von Präferenzstudien unmöglich. Die vorgestellten Modelle erlauben vielmehr bereits im vorklinischen Feld die Validierung potentiell wirksamer Substanzen gegen Craving, Rückfall und Kontrollverlust. Ihr hoher prädikativer Wert machen eine Übertragung auf menschliche Verhältnisse bis hin zur Entwicklung einer individuell angepassten Pharmakotherapie möglich. In Verbindung mit der klinischen Forschung wurden so in den letzten Jahren Erkenntnisse gewonnen, die zur erfolgreichen Entwicklung und Markteinführung zweier Anticraving-/Antirückfall-Medikamente führten, welche in Europa und den USA therapeutisch gegen Alkoholrückfall eingesetzt werden (Spanagel u. Höltter 2000): Naltrexon (Revia®) und Acamprosat (Campral®).

Als mögliche therapeutische Ziele könnten zukünftig auch metabotrope Glutamaterezeptoren des Subtyps 5 (mGluR5) dienen. Diese scheinen funktionell und modulatorisch mit N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDARs) verknüpft zu sein. Letztere sind unzweifelhaft ins Suchtgeschehen involviert – die hauptsächlich durch das glutamaterge System bewirkte, drogenbedingte Übererregung kann so – beispielsweise durch Acamprosat – antagonisiert werden. Erste Versuche am Tiermodell bestätigen den Einfluss von mGluR5-Rezeptoren auf das Alkoholrückfallverhalten (Bäckström et al. 2004). Darüber hinaus eröffnet die interdisziplinäre Forschung im Bereich der Genanalyse (z. B. »*DNA-Mikrochips*«) weitere Möglichkeiten wie die Identifikation von Genen, die in die Entstehung von Abhängigkeit involviert sind (Rimondini et al. 2002). Dennoch sollte stets bedacht werden, dass Tiermodelle immer nur Teilaspekte des menschlichen Suchtverhaltens imitieren und daher die Komplexität dieser psychischen Erkrankung nur bedingt wiedergeben können. Subjektive Faktoren, die bei der Entwicklung der Alkoholsucht eine Rolle spielen, können nicht ins Tiermodell einfließen. So bleibt dem Tierexperimentator oft nur die Motivation eines Tieres zu messen, die jeweilige Droge zu konsumieren. Trotzdem konnte in den letzten Jahren wertvolles Wissen für die Therapie von suchtkranken Patienten aus präklinischen Studien gewonnen werden.

Literatur

- Bäckström P, Bachteler D, Koch S, Hyytiä P, Spanagel R (2004) The mGluR5 antagonist MPEP reduces ethanol-seeking and relapse behavior. *Neuropsychopharmacology* 29: 921–928
- Belknap JK, Atkins AL (2001) The replicability of QTLs for murine alcohol preference drinking behavior across eight independent studies. *Mamm Genome* 12: 893–899
- Chiamulera C, Valerio E, Tessari M (1995) Resumption of ethanol-seeking behaviour in rats. *Behav Pharmacol* 6: 32–39
- De Wit H, Stewart J (1981) Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology* 79: 29–31
- Jacobs EH, Spijker S, Verhoog CW, Kamprath K, de Vries TJ, Smit AB, Schoffelmeer AN (2002) Active heroin administration induces specific genomic responses in the nucleus accumbens shell. *FASEB J* 16: 1961–1963
- Markou A, Weiss F, Gold LH, Caine SB, Schulteis G, Koob GF (1993) Animal models of drug craving. *Psychopharmacology* 112: 163–182
- Rimondini R, Arlinde C, Sommer W, Heilig M (2002) Long-lasting increase in voluntary ethanol consumption and transcriptional regulation in the rat brain after intermittent exposure to alcohol. *FASEB J* 16: 27–35
- Shaham Y, Shalev U, Lu L, de Wit H, Stewart J (2003) The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology* 168(1/2): 3–20
- Spanagel R, Hölter SM (1999) Long-term alcohol self-administration with repeated alcohol deprivation phases: an animal model of alcoholism? *Alcohol Alcohol* 34: 231–243
- Spanagel R, Hölter SM (2000) Pharmacological validation of a new animal model of alcoholism. *J Neur Transm* 107: 669–680
- Stewart RB and Li TK (1997) The neurobiology of alcoholism in genetically selected rat models. *Alcohol Health & Res World* 21(2): 169–176
- Vorel SR, Liu X, Hayes RJ, Spector JA, Gardner EL (2001) Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science* 292: 1175–1178
- Wolffgramm J, Heyne A (1995) From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat. *Behav Brain Res* 70: 77–94

Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten

Grundlagen - Diagnostik - Therapie

Singer, M.; Teyssen, S. (Hrsg.)

2005, XVI, 614 S. 103 Abb., 19 Abb. in Farbe.,

Hardcover

ISBN: 978-3-540-22552-2