

Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. T. Gudermann

**Freiwillige Aufnahme von Kokain und Morphin im Tiermodell bei gemeinsamer
und getrennter Darbietung sowie deren Beeinflussung durch eine vorangehende,
erzwungene Aufnahme**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität
zu
Marburg

vorgelegt von
Karin Schulze
aus Freiburg

Marburg 2004

1. Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Definitionen	1
1.3 Erklärungsmodelle für Abhängigkeit	7
1.4 Epidemiologie	10
1.5 Neuroanatomie	11
1.5.1 Mesolimbisches Dopaminsystem	11
1.5.2 Locus coeruleus	13
1.6 Biochemie und Physiologie der beteiligten Systeme	13
1.6.1 Das Dopaminsystem	14
1.6.2 Das Opiodsystem	15
1.6.3 Neurotransmittertransporter	17
1.7 Stoffe	17
1.7.1 Morphin	17
1.7.1.1 Allgemeines	17
1.7.1.2 Geschichte	18
1.7.1.3 Pharmakokinetik	19
1.7.1.4 Wirkungen	19
1.7.2 Kokain	20
1.7.2.1 Allgemeines	20
1.7.2.2 Geschichte	21
1.7.2.3 Pharmakokinetik	22
1.7.2.4 Wirkungen	22
1.7.3 Wechselwirkungen von Morphin und Kokain	23
1.8 Therapieansätze	24
1.8.1 Allgemeines	24
1.8.2 Therapie der Morphinabhängigkeit	24
1.8.3 Therapie der Kokainabhängigkeit	24
1.9 Die verwendete Versuchsanordnung	24
1.9.1 Fragestellung	27
2. Material und Methoden	30
2.1 Allgemeine Methodik	30
2.1.1 Versuchstiere und Haltebedingungen	30

2.1.2 Messungen	31
2.1.3 Versuchssubstanzen	33
2.2 Spezielle Methodik	33
2.2.1 Experiment 1	33
2.2.2 Experiment 2	35
2.2.2A Experiment 2A	35
2.2.2B Experiment 2B	36
2.2.3 Experiment 3	37
2.2.4 Experiment 4	38
2.2.4A Experiment 4A	39
2.2.4B Experiment 4B	40
2.3 Statistische Methodik	42
3. Ergebnisse	44
3.1 Allgemeines	44
3.2 Spezielle Ergebnisse	44
3.2.1 Experiment 1	44
3.2.2 Experiment 2	66
3.2.2A Experiment 2A	66
3.2.2B Experiment 2B	80
3.2.3 Experiment 3	100
3.2.4 Experiment 4	109
3.2.4A Experiment 4A	109
3.2.4B Experiment 4B	126
4. Diskussion	149
4.1 Allgemeines	149
4.1.1 Das tierexperimentelle Modell	149
4.2 Spezielles	151
4.2.1 Beurteilung der Flüssigkeitsaufnahme	151
4.2.2 Beurteilung der Gewichtszunahme	153
4.2.3 Unterschiede bei gemeinsamer (in Form einer Morphin- Kokainlösung) und getrennter Darbietung (in Form der Drei- Flaschen-Wahl)	154
4.2.4 Effekte der erzwungenen Aufnahme auf eine spätere freiwillige Aufnahme	155

4.2.5 Effekte von Saccharin	155
4.2.6 Konkurrenz der ursprünglich erzwungenermaßen aufgenommenen Droge	156
4.3 Schlußfolgerung und Ausblick	156
5. Zusammenfassung	159
6. Anhang	161
6.1 Literaturverzeichnis	161
6.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer	173
6.3 Danksagung	173

1.1 Allgemeines

In den letzten Jahren gab es neue Erkenntnisse in der Erforschung der Abhängigkeit von psychoaktiven Drogen. Die Erforschung beschränkte sich meist auf einzelne dieser Drogen. So kam es zu Fortschritten im Verständnis der Wirkmechanismen und in der Therapie der Kokainabhängigkeit oder der Morphinabhängigkeit (20,38,50,74). Es wurden zum Beispiel neue μ -Rezeptor-Antagonisten (Clocinamox (1)) entwickelt, die neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnen.

Es zeigte sich aber, daß die meisten Patienten nicht nur eine Droge mißbrauchten, sondern zumeist mehrere in unterschiedlichen Zeitintervallen einnahmen (zeitversetzt oder gleichzeitig). Dies führte im angloamerikanischen Sprachraum zum Begriff des „Polydrug abuse“.

Die Wechselwirkungen bei dieser Art der Abhängigkeit sind wenig erforscht und erschweren die Therapie.

Die vorliegende Studie untersucht die Anwendbarkeit des Tiermodells auf den Mißbrauch von Kokain und Morphin. Desweiteren werden die Auswirkungen der einen Droge auf die Aufnahme der anderen Droge untersucht. Eine Medline-Recherche der letzten 30 Jahre ergab keine Publikation über die Anwendung des ausgewählten Versuchsaufbaus im Rahmen von tierexperimentellen Studien zum „Polydrug abuse“. In der Vergangenheit zeigte sich, daß die genetische Determinante eine wichtige Rolle für die Entwicklung von Abhängigkeit spielt (57). Dies bedeutet, daß die Entwicklung einer Abhängigkeit von der Prädisposition des Individuums abhängt und nicht von der verabreichten Droge. Unter diesem Aspekt ist es interessant, ob eine temporär erzwungene Drogenaufnahme zu einer Abhängigkeit von einer anderen Droge führen könnte. Um gemeinsame Wirkmechanismen, die zu einer freiwilligen Aufnahme führen, zu untersuchen, wurden die Tiere zeitweise gezwungen, eine der Drogen (z. B. Kokain) aufzunehmen, um dann im nächsten Schritt der jeweils anderen Droge ausgesetzt zu werden (in diesem Fall Morphin).

1.2 Definitionen

Der Begriff Sucht wurde in den vergangenen Jahren immer wieder neu definiert. Etymologisch ist das Wort Sucht auf den Begriff „siech“ (krank) zurückzuführen. Sucht meint einerseits Krankheit (Gelbsucht, Schwindsucht), andererseits auffälliges Verhalten

(Habsucht, Eifersucht). In der Öffentlichkeit wird Sucht oftmals als selbstverschuldeter Zustand angesehen. Der „Süchtige“ ist auf der Flucht vor der Wirklichkeit. Es sei nur eine Frage des Willens, von einer Droge loszukommen. Um diesem negativen Aspekt des Suchtbegriffes zu entkommen, ersetzte die WHO diesen Begriff durch Abhängigkeit (drug dependence). Die WHO definiert Abhängigkeit folgendermaßen: „Ein psychisches und manchmal körperliches Zustandsbild als Folge der Einnahme einer psychotropen Substanz. Es ist charakterisiert durch Verhaltensstörungen und andere Störungen, die den Drang einschließen, die Substanz ständig oder periodisch zu sich zu nehmen, um deren psychischen Effekt zu erleben, und manchmal, um das Mißbehagen beim Fehlen der Substanz zu vermeiden.“ (37).

Abhängigkeit kennzeichnet also einen psychischen und physischen Zustand, der sich aus den Wechselwirkungen von Droge und Individuum ergibt. Als diagnostische Merkmale einer Abhängigkeit werden die DSM-IV-Kriterien der American Psychiatric Association (5) verwandt.

Es müssen mindestens drei der nachfolgenden Kriterien erfüllt sein:

1. Auftreten einer Toleranz, definiert als entweder
 - a) eine deutliche Dosissteigerung zur Erzielung des gewünschten Effektes oder
 - b) ein deutlich verminderter Effekt bei wiederholtem Gebrauch der gleichen Dosis.
2. Auftreten einer Entzugssymptomatik gekennzeichnet durch
 - a) das für die Substanz entsprechende Entzugssyndrom oder
 - b) die entsprechende Substanz oder eine ähnliche werden eingenommen zur Vermeidung von Entzugssymptomen.
3. Der Konsum der Substanz übertrifft hinsichtlich Menge und Dauer das geplante Maß.
4. Es gibt erfolglose Versuche oder den bleibenden Wunsch, den Substanzgebrauch zu reduzieren.
5. Für die Beschaffung (z. B. Rezeptfälschung), die Einnahme oder die notwendige Erholung nach Gebrauch der Substanz wird viel Zeit aufgewandt.
6. Wichtige Aktivitäten in Beruf und Freizeit und soziales Engagement verlieren aufgrund des Substanzgebrauchs ihre Bedeutung und werden zurückgestellt oder aufgegeben.

7. Die Substanz wird weiter zugeführt, obwohl dem Betroffenen bekannt ist, daß ihm dadurch soziale, psychische oder körperliche Probleme entstehen oder bereits bestehende verstärkt werden.

Diese Definition versucht alle Aspekte der Abhängigkeit zu erfassen. Vom pharmakologischen Standpunkt ergeben sich vier Phänomene:

1. Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit
2. Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit
3. Entwicklung einer Toleranz
4. Entwicklung einer Sensibilisierung

Körperliche oder physische Abhängigkeit ist dadurch gekennzeichnet, daß es nach chronischer Einnahme einer Droge beim abrupten Absetzen oder Anwendung eines Antagonisten zu einem Entzugssyndrom kommt. Hier zeigt sich der Zusammenhang zwischen der Definition der American Psychiatric Association und pharmakologischen Phänomenen. Das Entzugssyndrom stellt einen regulatorischen Anpassungsprozeß an den Verlust der Wirkung des Agonisten dar. Je nach Art der Substanz, Dosis, Darreichungsform, Frequenz und Dauer der Anwendung ist dieser sehr unterschiedlich. Allgemein läßt sich aber sagen, daß es sich meist um vegetative Reaktionen handelt, die der initialen Wirkung der Substanz entgegengesetzt sind. Körperliche Abhängigkeit ist nicht auf Drogen im Sinne von illegalen Rauschmitteln beschränkt. Diese Art der vegetativen Gegenregulation nach Beendigung der Zufuhr zeigt sich auch zum Beispiel bei β -Rezeptoren-Blockern, zum Beispiel Propanolol (97), oder Benzodiazepine (99,129).

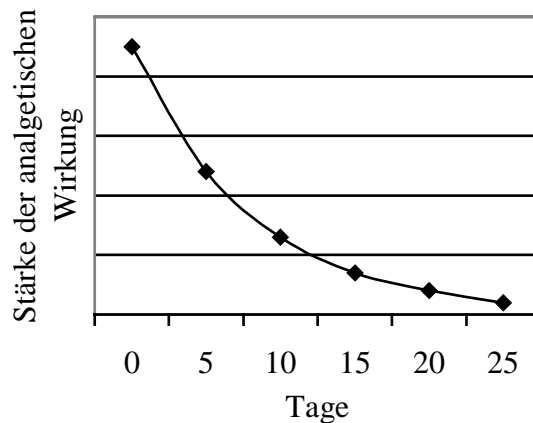
Psychische Abhängigkeit bezeichnet ein unwiderstehliches Verlangen, eine Substanz zu verwenden und ihren Gebrauch fortzusetzen, um sich positive Empfindungen zu verschaffen oder unangenehme zu vermeiden. Die Drogeneinnahme führt durch ihre emotionalen und motivationalen Konsequenzen zu einer Verstärkung von Verhaltensweisen (reinforcement), deren Folge die erneute Einnahme der Droge ist. Der Verstärkereffekt kann in zwei Aspekte unterteilt werden: positive und negative Verstärkung. Positive Verstärkung beschreibt die Folgen eines positiven Verstärkers. Ein positiver Verstärker erhöht die Wahrscheinlichkeit, daß ein bestimmtes mit ihm

gepaartes Verhalten wiederholt wird. Negative Verstärkung wird als Beendigung oder Vermeidung eines unangenehmen Reizes definiert. Ein negativer Verstärker erhöht ebenso wie ein positiver die Auftretenswahrscheinlichkeit des mit ihm gepaarten Verhaltens. Es kommt zu einem Kontrollverlust über die Drogeneinnahme. Hier kommt nun der Aspekt des unwiderstehlichen Verlangens zur wiederholten Einnahme ins Spiel. Reinforcement entsteht durch gelerntes Verhalten, welches sowohl durch die Droge selbst als auch durch als positiv empfundene nicht-drogenbedingte Stimuli, wie z. B. die Umgebung zum Zeitpunkt der Drogeneinnahme, ausgelöst werden kann (136).

Ein weiterer wichtiger Begriff in diesem Zusammenhang ist das sogenannte Abhängigkeits-potential. Es wird durch die Art und die Intensität der Belohnung bestimmt, die durch das „Drug taking behavior“ erreicht werden kann. „Drug taking behavior“ beschreibt, wieviel ein Individuum bereit und imstande ist, für eine erneute Einnahme der Substanz zu tun. Als Referenzwert wird die Morphinabhängigkeit angenommen.

Die Unterscheidung von physischer und psychischer Abhängigkeit wird zunehmend kontrovers diskutiert (94), da die Vermittlung von beiden Abhängigkeitsphänomenen durch ähnliche neuronale Mechanismen erfolgt. Neurone des Locus coeruleus, die bei der Entstehung von physischer Opiatabhängigkeit eine wichtige Rolle spielen, und Neurone des Nucleus accumbens, der für die verstärkenden Effekte (das „reinforcing“) also die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit der Opiate wichtig ist, weisen ähnliche biochemische Veränderungen nach chronischer Opiatgabe auf. So kommt es in beiden Arealen zu einer Erhöhung des cAMP-Spiegels und des Spiegels der cAMP-abhängigen Proteinkinasen (94).

Toleranz kennzeichnet einen Zustand nach wiederholter Drogeneinnahme, bei dem eine Erhöhung der Dosis zum Erzielen des gleichen Effektes notwendig ist. Toleranz ist nicht spezifisch für Drogenabhängigkeit. Es handelt sich um allgemeine Anpassungsvorgänge des Körpers an eine chronisch zugeführte Substanz, die sich auch im Bereich der therapeutisch eingesetzten Medikamente finden läßt. Zu Toleranz kann es durch Verminderung der Ansprechbarkeit des Zielorgans oder Beschleunigung der Abbauvorgänge kommen (zum Beispiel Phenobarbital) . Die verminderte Ansprechbarkeit des Zielorgans ist besonders eindrucksvoll bei der analgetischen Wirkung von Morphin nachzuweisen.



Morphin nach täglicher s.c.-Verabreichung, Verminderung der analgetischen Wirkung von 10 mg/kg Körpergewicht an Ratten nach Werten von 58

Kreuztoleranz bezeichnet den Wirkungsverlust einer Substanz, die primär durch Gabe einer anderen Substanz ausgelöst wurde, zum Beispiel Abnahme der Diese Art der Gewöhnung ist nicht für alle Effekte eines Stoffes gleich (differenzierte Toleranz). So nimmt die morphinbedingte Obstipation beim Morphingewöhnten nicht in gleichem Maße ab wie die Verminderung der analgetischen Wirkung (97,134)

Morphinwirkung nach wiederholter Gabe eines anderen Opioids. Kreuztoleranz ist nicht streng gruppen-spezifisch, so sind zum Beispiel Sedativa beim Alkoholkranken oft weniger wirksam, obwohl ihr beruhigender Effekt beim Nichtgewöhnten durch Alkohol verstärkt wird (zum Beispiel Flunitrazepam (21)).

Sensibilisierung wird oft auch als umgekehrte Toleranz bezeichnet. Eine wiederholte Aufnahme führt hier zu einer Verstärkung der Wirkung einer Droge (78). Ähnlich wie die Toleranz ist auch die Sensibilisierung auf einzelne Wirkkomponenten beschränkt. Zum Beispiel entwickelt sich Sensibilisierung bei Opioiden für stimulierende Effekte der lokomotorischen Aktivität in Ratten. Ebenso führt die wiederholte Gabe von Kokain zu einer verstärkten lokomotorischen Aktivierung in Ratten (78, 103). Sensibilisierung müßte demnach zu einer Dosisverminderung führen. Dies konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden. Eine Erklärung dafür liefern Robinson und Berridge (112). Sie zeigen, daß die Sensibilisierung die Rolle, die die Drogen im Leben eines Abhängigen spielen weiter verstärkt und so Verhaltensweisen, welche zur Drogeneinnahme führen gefördert werden. Wie oben schon erwähnt, spielt sicherlich auch die Tatsache der nicht für alle Wirkkomponenten vorhandenen Sensibilisierung eine Rolle. Es werden möglicherweise nur Wirkungen verstärkt, die auf die Dosierung keinen Einfluß haben.

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Diskussion um Abhängigkeit ist das Entzugssyndrom. Es wird definiert als Anzahl von Symptomen und Befunden, die nach abrupter Beendigung einer längeren, kontinuierlichen hochdosierten Drogenaufnahme oder nach Gabe eines Antagonisten auftreten. Es kann zu physischen und psychischen Beschwerden kommen. Die Tabelle 1.2.1 zeigt die Zeichen und Befunde des Entzugssyndroms für Opiate und Kokain.

Opiat-Entzugssyndrom	Kokain-Entzugssyndrom
Unbezwingbares Verlangen nach Opiaten	Dysphorie
Unruhe	Depression
Reizbarkeit	Schläfrigkeit
Erhöhte Schmerzempfindlichkeit	Müdigkeit
Übelkeit	Unbezwingbares Verlangen nach Kokain
Krämpfe	Bradykardie
Muskelschmerzen	
Dysphorie	
Schlaflosigkeit	
Angst	

Tabelle 1.2.1: Zeichen und Befunde des Entzugssyndroms für Opiate und Kokain (nach 97)

Körperliche Abhängigkeit, Toleranz und Sensibilisierung sind Adaptationsvorgänge, die sich beim Drogenentzug in Form eines spezifischen Entzugssyndroms darstellen. Dieses Entzugssyndrom ist für die einzelnen Drogen spezifisch und spiegelt die Umkehr der durch die Drogenzufuhr hervorgerufenen Anpassungsvorgänge wieder.

Neben diesen spezifischen Entzugssymptomen für die einzelnen Drogen gibt es auch allgemeine Entzugssymptome, die sich bei allen Arten des Entzuges nachweisen lassen, z. B. Verlangen nach der Droge, Angst, Depression (97).

Als Vorstufe der Abhängigkeit kann der Mißbrauch angesehen werden. Es handelt sich hierbei um medizinisch nicht begründeten Konsum von psychotropen Substanzen. Als Kriterien für einen Mißbrauch können die DSM-IV-Kriterien der American Psychiatric Association (5) herangezogen werden:

1. Der Gebrauch erfolgt, obwohl berufliche, soziale, psychische oder körperliche Beeinträchtigungen zu erwarten sind oder verschlimmert werden.
2. Der Gebrauch erfolgt, obwohl Situationen körperlicher Gefährdung entstehen.
3. Wiederholte rechtliche Probleme aufgrund der Substanzeinnahme.
4. Wiederholter Substanzgebrauch trotz bestehender oder wiederholter sozialer oder interpersonaler Probleme. Die Kriterien für Substanzabhängigkeit waren nie erfüllt.

„Polydrug abuse“ kennzeichnet den medizinisch nicht begründeten Gebrauch von mehr als einer Droge, gleichzeitig oder nacheinander. Dieser Mehrfachdrogengebrauch wird nach Aussagen von Abhängigen angewandt, um unangenehme Wirkungen einer Droge zu dämpfen, bestimmte Wirkungen hervorzuheben, die Wirkung zu verbreitern, das Euphoriegefühl zu verlängern oder zu verstärken (3). Eine weitere Möglichkeit, wie es zu Mehrfachabhängigkeiten kommen kann, ist der Versuch des Abhängigen durch Einnahme einer Droge, von der er einfacher loszukommen glaubt, die Abhängigkeit von einer anderen Droge zu therapieren. Zum Beispiel versuchte Freud seinen Mitarbeiter Ernst von Fleischl-Marxow mit Hilfe von Kokain vom Morphin zu befreien, welches er wegen Schmerzen einer Infektion einnahm. Da Kokain bei systemischer Anwendung keine analgetische Wirkung besitzt, war Fleischl-Marxow am Ende Kokain und Morphin abhängig (47).

1.3 Erklärungsmodelle für Abhängigkeit

Viele Variablen bestimmen die Wahrscheinlichkeit für ein Individuum, abhängig zu werden. Diese Variablen lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

1. Droge/ Agens
2. Nutzer/ Individuum
3. Umgebung

Tabelle 1.3.1 zeigt eine Übersicht über die Untergruppen der drei Variablen.

Droge/ Agens	Nutzer/ Individuum	Umwelt
Verfügbarkeit	Genetik	Soziales Setting
Reinheit/ Potenz	Psychiatrische Symptome	Verhalten in der Gesellschaft
Preis	Vorherige Erfahrungen/ Erwartungen	Verfügbarkeit anderer Verstärker
Darreichungsform	Neigung zu risikoreichem Verhalten	Ausbildungsmöglichkeiten oder Arbeitsstelle
Dauer bis zum Beginn eines Effektes und dessen Ende		
Pharmakokinetik		
Pharmakologische Phänomene		

Tabelle 1.3.1 Variablen, die Abhängigkeit beeinflussen (nach 97)

Drogen unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, sofort ein Glücksgefühl im Nutzer zu erzeugen. Drogen, die zuverlässig Euphorie erzeugen, werden mit höherer Wahrscheinlichkeit erneut eingenommen. Reinforcement bezieht sich auf die Fähigkeit einer Droge, Effekte zu erzeugen, die dazu führen, daß der Nutzer sie erneut einnehmen möchte. Es kommt zu einer positiven Verstärkung. Je stärker diese Fähigkeit ausgeprägt ist, um so größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Drogenmißbrauchs.

Allgemein variieren die Effekte von Drogen auf das Individuum sehr stark. Pharmakokinetische Parameter, die für die Konzentration an relevanten Signalketten verantwortlich sind, können für die verschiedenen Grade des Reinforcements oder der Euphorie erklärend sein, die bei verschiedenen Individuen beobachtet wurden (97). Dies wurde bisher am Beispiel des Alkoholismus gezeigt. Schuckit und Smith (115) konnten zeigen, daß 40% der Söhne alkoholkranker Väter auf einen Probetrunk Ethanol weniger intensiv reagierten als eine Vergleichsgruppe. Als Kriterien wurden hier die subjektive Empfindung betrunken zu sein, die Standsicherheit, bestimmte Wellen im Elektroencephalogramm und mehrere Hormone (ACTH, Prolaktin und Cortisol) verwandt. In einer Nachuntersuchung nach acht Jahren zeigte sich, daß diese Gruppe signifikant häufiger alkoholkrank war.

Psychiatrische Symptome sind häufig nicht die Ursache der Drogeneinnahme, sondern deren Folge. Sie werden bei den meisten Abhängigen gefunden, die sich zu einer Therapie vorstellen. Personen, die unter Angst, Depression, Schlaflosigkeit oder Schüchternheit leiden, könnten bei Experimenten mit Drogen oder zufällig eine Substanz finden, die ihnen Erleichterung verschafft. Die vordergründigen positiven Effekte sind kurzlebig und wiederholter Gebrauch kann zu Toleranz und möglicherweise unkontrolliertem Gebrauch führen. Nach Meyer gibt es im wesentlichen 5 Möglichkeiten, die den Zusammenhang zwischen Drogenabhängigkeit und psychiatrischen Erkrankungen erklären (89):

1. Drogenmißbrauch führt zu psychischen Problemen.
2. Psychiatrische Erkrankungen führen zu Drogenmißbrauch.
3. Psychiatrische Erkrankungen treten sekundär beim Drogenabhängigen auf (z. B. infolge seines Lebensstils).
4. Beide sind voneinander abhängig.
5. Es gibt keinen Zusammenhang.

Auch frühere Erfahrungen des Nutzers fließen als Variable ein. Wenn nach einem „High“ (stoffinduzierter Zustand von Euphorie) bei erneutem Drogengebrauch kein ähnlich guter Effekt erfahren wird, verfestigt sich die Kette des Reinforcements nicht. Es wird keine positive Verstärkung erfahren.

Die Neigung zu risikoreichem Verhalten erhöht die Wahrscheinlichkeit, drogenabhängig zu werden. Dafür könnte das im Tiermodell beobachtete unterschiedliche Verhalten sogenannter „high“ bzw. „low responder“ sprechen. Ratten wurden aufgrund ihrer lokomotorischen Reaktion auf eine neue Umgebung in „high“ und „low responder“ eingeteilt. Beide Gruppen erhielten die Möglichkeit, sich selbst Drogen (in diesem Fall Amphetamin) zuzuführen. Die Gruppe der „high responder“ zeigte eine höhere Neigung, sich selbst Drogen zuzuführen als die Gruppe der „low responder“ (102).

Beginn und Fortsetzung des Gebrauchs von psychoaktiven Drogen scheinen signifikant durch soziale Normen und Gruppenzwänge beeinflusst zu sein. Die Einnahme von Drogen könnte initial als eine Form der Rebellion gegen die Autorität verstanden werden. In einigen Gemeinschaften sind Drogendealer und Drogenutzer

Rollenmodelle, die als erfolgreich und respektiert angesehen werden. Auch fehlt möglicherweise die Möglichkeit anderer Optionen für Spaß und Ablenkung (3, 97).

1.4 Epidemiologie

Bei einer Repräsentativerhebung im Jahre 1995 im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums (22) gaben 19,3% der männlichen West- und 6% der männlichen Ostdeutschen im Alter zwischen 18 und 59 an, illegale Drogen zumindest einmal in ihrem Leben genutzt zu haben. Dies zeigt, daß der Gebrauch illegaler Drogen immer noch deutlich niedriger in Ost- als in Westdeutschland ist. In einer Rangliste der am häufigsten gebrauchten Drogen liegen Cannabinoide mit 13,9% (West) bzw. 3,6% (Ost) an erster Stelle, gefolgt von stimulierenden Substanzen, wie Kokain und Amphetaminen.

Die Prävalenz für den Gebrauch von Opiaten ist mit 0,3 -1,2% (West) bzw. 0,1 -0,2% (Ost) niedrig. Männer (19,3%) gaben häufiger als Frauen (9,9%) an, illegale Drogen zu nutzen. Desweiteren ist der Drogengebrauch in der Gruppe der 18 -29jährigen nahezu doppelt so hoch wie in der Gruppe der 30 -59jährigen, dies gilt sowohl für West- als auch für Ostdeutschland.

Die 12-Monats-Rate (das ist der prozentuale Anteil der Befragten, die Drogenkonsum in den letzten 12 Monaten angaben) ist in Ostdeutschland ein Drittel niedriger als in Westdeutschland, wobei die Erstgenannten auch eine um die Hälfte niedrigere Lebenszeitnutzung (also die Nutzung von illegalen Drogen mindestens einmal im Leben) angaben. Fast 90% der auf die Lebenszeit bezogenen Drogennutzung ist auf Haschisch/ Marihuana beschränkt. Dies zeigte sich auch in einer weiteren Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Hier werden in einer Wiederholungsbefragung, die etwa in vierjährigen Abständen durchgeführt wird, Jugendliche zwischen 12 und 25 zur Drogenaffinität befragt (24) . Es zeigte sich, daß mehr als ein Viertel (27%) der Befragten über Erfahrung mit illegalen Drogen berichtete (s. Abbildung 1.4.1).

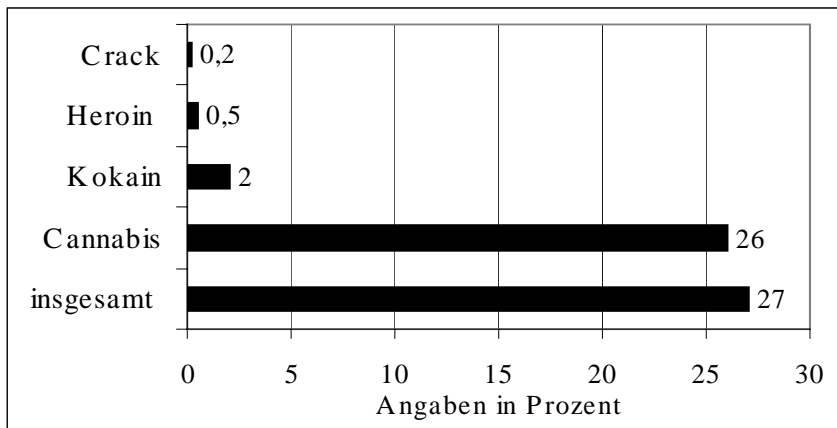


Abbildung 1.4.1: Drogenaffinität von Jugendlichen nach 24

Das Alter beim Erstkonsum liegt für Heroin bei 17,3 Jahren und für Kokain bei 18,4 Jahren. Und somit über dem Durchschnitt für den Erstkonsum illegaler Drogen insgesamt (Durchschnittsalter: 16,4 Jahre).

Eine detailliertere Befragung, die auch nach den Mustern der Drogeneinnahme fragte, ergab eine beachtenswerte Zahl von Polydrug abuse, vor allem bei Personen, die den Gebrauch sogenannter harter Drogen und bei Personen die regelmäßigen Drogenkonsum angaben.

Obwohl diese Studie zusammen mit anderen eine große Breite an Informationen gibt bezüglich der Motivation, der Folgen und Risikofaktoren, die mit Drogenkonsum verbunden sind, läßt sie keine Schätzung darüber zu wie häufig diese Drogen regelmäßig gebraucht werden, wieviele Personen ein Abhängigkeitsyndrom oder einen klinisch bedeutsamen Mißbrauch oder eine Abhängigkeit entwickelt haben (101).

1.5 Neuroanatomie

1.5.1 Mesolimbisches Dopaminsystem

Das mesolimbische Dopaminsystem als Verbindung zwischen Mittel- und Vorderhirn hat vermutlich zur Aufgabe, die Signale aus dem limbischen System zu modulieren und zu filtern (73). Das limbische System ist als Funktionseinheit zu verstehen, die für das reibungslose Zustandekommen zahlreicher emotionaler, intellektueller und triebhafter Leistungen des Menschen unerlässlich ist (124).

Die Dopaminneurone im ventromedialen Mesencephalon werden meist als ventrales tegmentales Areal beschrieben. Diese Bezeichnung hat sich aus der Beschreibung einer

histologisch einheitlichen Zellgruppe im ventralen Mesencephalon, die im Sagittalschnitt eine dreieckige Form aufweist, durch Tsai (125) weiterentwickelt.

1964 zeigten Dahlstrom und Fuxe (33), daß viele Neurone des ventralen tegmentalen Areals Dopamin enthalten und daß die Neurone zur sogenannten A 10-Dopamin-Zellgruppe gehören.

Das ventrale tegmentale Areal sendet Efferenzen an das Vorderhirn, vor allem zu Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium, frontalen Kortex und Septum.

Als zentraler Ort des Belohnungssystems konnte die Verbindung zwischen ventralem tegmentalem Areal und Nucleus accumbens identifiziert werden. Dies konnte in Experimenten mit Ratten gezeigt werden, in denen eine Durchtrennung dieser Verbindung zu einer Verminderung oder Aufhebung des positiven Verstärkereffektes von Morphin oder Kokain führte (111).

Versuchstiere injizieren sich selbst durch in einer der beiden Regionen eingebrachte Kanülen Opiate und Kokain. Diese Selbstinjektion führt zu einer Erhöhung des extrazellulären Dopaminspiegels im Nucleus accumbens (84, 138). Andersherum führen Läsionen der Verbindungen zwischen ventralem tegmentalem Areal und Nucleus accumbens zu einer Beendigung der intravenösen Selbstinjektion von Opiaten, Kokain und anderen Psychostimulantien (111). Ein erhöhter Dopaminspiegel im Nucleus accumbens wirkt belohnend und somit verstärkend auf das Verhalten, das zu dieser Belohnung führte. Nahrungs-, Flüssigkeitsaufnahme und Geschlechtsverkehr bewirken ebenfalls eine Erhöhung des Dopaminspiegels im Nucleus accumbens (91, 137). Es werden üblicherweise Verhaltensweisen belohnt, die dem Überleben der Spezies oder des Individuums förderlich sind.

Der Nucleus accumbens stellt somit die zentrale Schaltstelle für Belohnung dar. Die durch die Aufnahme von Kokain und Morphin induzierte Belohnung wird als intensives Glücksgefühl („High“) beschrieben. Dies konnte vor allem für Kokain gezeigt werden (29). Die Belohnung scheint so stark zu sein, daß der Benutzer seine normalen Bedürfnisse (Schlaf, Essen usw.) zurückstellt, um wieder in den „Genuß“ dieser Belohnung zu kommen. So läßt sich der Kontrollverlust über die Drogeneinnahme erklären und die Tatsache, daß die Drogen-einnahme trotz bekannter negativer Konsequenzen, wie zum Beispiel Verlust des Arbeitsplatzes, weitergeführt wird. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit, keineswegs im Widerspruch zur erstgenannten für dieses Phänomen, ist die Möglichkeit adaptiver Veränderungen im Gehirn, in deren Folge eine Nichteinnahme zu einem Entzugssyndrom führen würde. Beruhend auf

dieser Idee wäre das Entzugssyndrom so stark, daß es andere Notwendigkeiten des Lebens übertrumpfen würde (negative Verstärkung) (116). Ergänzend ist noch zu sagen, daß auch andere Gehirnregionen in das Belohnungssystem eingreifen, wie zum Beispiel der mediale präfrontale Kortex (51), das ventrale Pallidum (50, 62) und auch nicht-dopaminerge (71) Schaltkreise.

1.5.2 Locus coeruleus

Als weitere wichtige Hirnregion für die Wirkungen von Opiaten steht der Locus coeruleus im Zentrum der Forschung. Der Locus coeruleus ist der größte noradrenerge Kern im Gehirn, lokalisiert beidseitig am Boden der Rautengrube. Die Axone erreichen ab- und aufsteigend weite Gebiete des ZNS einschließlich Rückenmark, Kleinhirn- und Großhirnrinde. Der Locus coeruleus ist Bestandteil des aufsteigenden retikulären Systems, der Schmerzbahnen und autonomer Zentren, die u. a. Körpertemperatur, Atmung und Kreislauf regulieren (71,124).

Pharmakologische Studien und Studien zum Verhalten von Versuchstieren zeigten, daß eine Veränderung der Feuerrate des Locus coeruleus zur Ausbildung der physischen Komponenten der Opiatabhängigkeit – physische Abhängigkeit und Entzugssymptome – in verschiedenen Säugetierspezies beiträgt (107,108). Akut erzeugen Opiate eine Hemmung der elektrischen Spontanaktivität der noradrenergen Hauptneurone des Locus coeruleus. Unter kontinuierlichem Opiateinfluss „erholen“ sich die Neurone wieder. Dies wird auf eine Anpassung intrazellulärer Mechanismen erklärt (Anstieg des cAMP-Spiegels über eine verstärkte Expression der Adenylatcyclase), da sich keine Veränderungen der Anzahl der Opiatrezeptoren oder der Opiat-regulierten Ionenkanäle nachweisen lies (30,117).

Die Wichtigkeit des Locus coeruleus wird in einer Studie gezeigt, die die Effekte von lokaler Injektion von Opiatrezeptorantagonisten in verschiedene Hirnregionen opiat-abhängiger Ratten untersuchte. Die am stärksten ausgeprägten Entzugssymptome wurden bei Injektion in den Locus coeruleus erzielt (82,83) .

1.6 Biochemie und Physiologie der beteiligten Systeme

Bei der Vermittlung der Effekte von Drogen sind verschiedene Transmitter- und Rezeptorsysteme beteiligt. Die Funktionsweise dieser Systeme ist in unterschiedlich

hohem Maße bekannt. Die genaue Kenntnis der Funktionsweise könnte zu erweiterten und zielgerichteteren Therapiemöglichkeiten führen.

1.6.1 Das Dopaminsystem

Seit es 1957 in charakteristischer Verteilung im Gehirn nachgewiesen werden konnte, gilt Dopamin nicht mehr nur als Vorstufe zum Noradrenalin, sondern wird auch als eigenständiger Transmitter betrachtet. Die dopaminergen Zellkörper liegen vor allem im Mittel- und Zwischenhirn. Drei wichtige Systeme nutzen Dopamin als Transmitter (124):

1. Das nigro-striatale System
2. Das mesolimbische System
3. Das tuberoinfundibuläre System.

Für Drogenabhängigkeit wichtig ist das mesolimbische System. Es wurde im Abschnitt 1.5 Neuroanatomie eingehend beschrieben.

Die Synthese des Dopamins erfolgt ausgehend vom Tyrosin über Dopa zum Dopamin über weitere Schritte entstehen Noradrenalin und Adrenalin. Der durch die Tyrosinhydroxylase ausgeführte erste Schritt der Synthese ist besonders wichtig, da er ihre Geschwindigkeit bestimmt. Die Tyrosinhydroxylase kommt nur im Nebennierenmark und in Catecholamin-Neuronen vor. Die chronische Verabreichung von Morphin oder Kokain an Ratten führt zu einer gesteigerten Synthese der Tyrosinhydroxylase (10, 131).

Es sind fünf Dopaminrezeptoren bekannt. Sie werden mit dem Großbuchstaben D und den Indices 1 bis 5 bezeichnet. Zahlenmäßig am häufigsten sind die zuerst entdeckten D₁- und D₂- Rezeptoren. Die fünf Rezeptoren lassen sich in zwei Großgruppen gliedern: Die erste Gruppe bilden D_{1/5}, D_{2/3/4} gehören der zweiten Gruppe an. Diese Gliederung beruht auf den Transduktionsmechanismen (120).

Pharmakologische Details wurden bisher für die D₁- und D₂- Rezeptoren ermittelt. D₁-Rezeptoren befinden sich meist an den absteigenden Afferenzen des ventralen tegmentalen Areals. Sie modulieren dort die Transmitterfreisetzung der Afferenzen zu

den dopaminergen Perikaryen. Die iontophoretische Gabe von D₁-Agonisten hat keinen Einfluß auf die Feuerrate der dopaminergen Neurone (26).

D₂-Rezeptoren werden auch als Autorezeptoren bezeichnet. Sie sind auf dopaminergen Neuronen lokalisiert. Sie steuern über einen G_i/G_o-Protein vermittelten Mechanismus die Öffnung eines Kaliumkanals. Die systemische oder iontophoretische Gabe eines D₂-Agonisten vermindert die Feuerrate dopaminergener Neurone. Dieser Effekt wird über die Erhöhung der K⁺-Leitfähigkeit durch Öffnung eines Kaliumkanals erreicht. Desweiteren führt eine Aktivierung der D₂-Rezeptoren zu einer Verminderung der Dopaminsynthese (6, 95). Die Blockade von D₂-Rezeptoren im Nucleus accumbens mit einem Antagonisten (Sulpirid) verhindert die Kokain-induzierte erhöhte lokomotorische Aktivität (93).

Die Entfernung aus dem Extrazellulärraum erfolgt durch Wiederaufnahme in das Axonplasma mit Hilfe eines Na⁺-cotransportierenden Carriers. Dort kommt es entweder zur vesikulären Speicherung (Recycling) oder zum Abbau. Bei Aufnahme durch andere Zellen, z. B. Gliazellen, erfolgt immer der Abbau. Diese Wiederaufnahme wird im Nucleus accumbens durch Kokain verhindert (71). Es kommt also zu einem erhöhten Dopaminspiegel in dieser Region, wodurch es wiederum zu einer verlängerten Wirkdauer kommt. Opiate bewirken über eine Hemmung der, die dopaminergen Zielzellen hemmenden, GABAergen Neurone indirekt ebenfalls eine Erhöhung der Dopaminkonzentration (96). Abbau als Inaktivierungsschritt ist also als sekundäres Geschehen zu betrachten. Der Abbau erfolgt mit Hilfe der Enzyme MAO (Monoamino-oxidase) und COMT (Catechol-O-Methyltransferase). Die Hauptendprodukte sind 3,4-Dihydroxyphenylethylsäure und Homovanillinmandelsäure. Sie werden mit ihren Schwefel- und Glukuronsäurekonjugaten im Harn ausgeschieden (120).

1.6.2 Das Opioidsystem

Die Vielfältigkeit der Wirkungen exogener Opiate ist auf ihre Ähnlichkeit mit den körpereigenen opioiden Peptiden zurückzuführen. Die weite Verbreitung der Opiode weist auch auf ihre vielfältigen Aufgaben hin. So regeln sie unter anderem die Darmfunktion, Hormonsekretion, Kreislauf und Schmerzempfindung. Das Opioidsystem ist normalerweise wenig aktiv, so daß die Verabreichung des Opioidantagonisten Naloxon an zuvor nicht mit exogenen Opioiden behandelte Tiere keine auffällige Wirkung auslöste. Aus diesem Grund war die Existenz spezifischer

Rezeptoren lange umstritten (64).

Für Opioide existieren drei Rezeptoren, die mit den griechischen Buchstaben μ , δ und κ bezeichnet werden. Liganden an Opiatrezeptoren werden entweder als Agonisten (hohe intrinsische Aktivität), partielle Agonisten (geringe intrinsische Aktivität) oder Antagonisten (keine intrinsische Aktivität) bezeichnet (64).

Die Aktivierung von μ -Rezeptoren erzielt Analgesie auf spinaler Ebene, Euphorie, Abhängigkeit, Miosis, Atemdepression, Hustendämpfung und Obstipation.

Möglicherweise ist für die Vermittlung der Analgesie eine andere Rezeptoruntergruppe verantwortlich (μ_1) als für die restlichen Effekte (μ_2). δ - und κ -Rezeptoren vermitteln Analgesie auf Rückenmarksebene. Durch Aktivierung der κ -Rezeptoren entstehen Sedierung und Dysphorie. Tabelle 1.6.3.2 zeigt die Opioidrezeptoren und ihre Liganden im Überblick (nach 64).

Rezeptor-Typ	Agonisten z. B.	Antagonisten z. B.	Wirkungen
μ	β -Endorphin Morphin Pethidin Methadon Fentanyl Buprenorphin	Naloxon Naltrexon	Analgesie Euphorie Miosis Atemdepression Antitussiv Erbrechen Bradykardie Obstipation
δ	Leu-Enkephalin β -Endorphin	Naloxon Naltrexon	Analgesie Verhaltens- änderungen
κ	Dynorphin Pentazocin Nalbuphin	Naloxon Naltrexon	Analgesie Sedation Dysphorie

Tabelle 1.6.3.2: Opioidrezeptoren und ihre Liganden (aus 64)

Der partielle μ -Rezeptor-Agonist Buprenorphin reduziert die Selbstverabreichung von Kokain bei Affen und Ratten (27, 32, 86). Unter diesem Aspekt ist es interessant zu untersuchen, welchen Effekt die freiwillige Aufnahme von Morphin auf die freiwillige Aufnahme von Kokain hat.

1.6.3 Neurotransmittertransporter

Die Beendigung der Wirkung von vielen Neurotransmittern erfolgt, wie oben erläutert wurde, durch die Entfernung derselben aus dem synaptischen Spalt. Dies geschieht mit Hilfe von Transportern. Die Transporter gehören zwei genetischen Familien an: den Na^+/Cl^- -abhängigen Plasmamembrancarriern und den H^+ -abhängigen vesikulären Amintransportern (4).

Kokain erhöht die extrazelluläre Konzentration von Dopamin, das nun wiederum über längere Distanzen und eine längere Zeit wirken kann (4). Auf dieser Erkenntnis beruht die Hypothese, daß die Inhibition der Wiederaufnahme von Dopamin der wichtigste Mechanismus ist, der die Selbstaufnahme von Kokain und anderen Psychostimulantien vermittelt. Die Bedeutung des Dopamintransporters konnte an einer transgenen Mauslinie gezeigt werden, bei der das Dopamintransportergen ausgeschaltet war (49). Kokain wirkt über eine Blockade des Dopamintransporters. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des extrazellulären Dopaminspiegels. Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie konnte an Versuchspersonen gezeigt werden, daß es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der durch Kokain besetzten Dopamintransporter und dem Ausmaß der Euphorie („High“) gibt. Es mußten wenigstens 47% der Dopamintransporter besetzt sein. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine Parallelität zwischen der Kokainkonzentration im Striatum einer Region, die in die Kontrolle von Motivation und Belohnung eingebunden ist, und dem „High“ (130). Den Zusammenhang zwischen Bindung an den Dopamin-Transporter und den positiv verstärkenden Effekten konnten von Ritz et al. auch für Ratten gezeigt werden (110).

1.7 Stoffe

In diesem Kapitel werden die Pharmakokinetik, die Pharmakodynamik, die Geschichte, die Aufnahmewege und die Wirkungen von Morphin und Kokain beschrieben.

1.7.1 Morphin

1.7.1.1 Allgemeines

Morphin gehört der Gruppe der Opioide an. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, diese

Gruppe einzuteilen:

1. nach der Herstellungsweise in synthetische (Methadon u. a.), semisynthetische (Heroin u. a.) und natürliche Opioide (Morphin, Codein u.a.).
2. nach ihrer Wirkung an Opioidrezeptoren in reine Agonisten (Morphin u. a.), partielle Agonisten (Levallorphan u. a.) und reine Antagonisten (Naloxon u.a.).
3. nach ihrer Affinität an den Opioidrezeptoren in selektive und aselektive Agonisten.

Morphin ist ein natürliches Opioid, welches seine Wirkung hauptsächlich am μ -Rezeptor entfaltet (64).

1.7.1.2 Geschichte

Das Wort Opium hat sich aus dem griechischen Wort für Saft entwickelt, für eine Droge, die aus dem Saft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) stammte. Die Wirkungen dieses Saftes waren der Menschheit schon seit langem bekannt. Sicher ist, daß bereits im dritten Jahrtausend vor Christus der Schlafmohn von den Sumerern im Zweistromland zwischen Euphrat und Tigris zur Opiumgewinnung kultiviert wurde. Arabische Ärzte waren versiert im Umgang mit Opium. Sie nutzten es hauptsächlich zur Behandlung und Kontrolle von Dysenterien. In Europa war Opium aufgrund seiner Toxizität in Mißkredit geraten. Paracelsus erreichte mit dem von ihm entwickelten Laudanum – es enthielt neben Gold und Perlen Opium, eine Repopularisierung, die bis ins 19. Jahrhundert anhielt. Morphin wurde 1806 von Adam Sertürner aus Opium isoliert. Er benannte das von ihm gefundene Alkaloid nach Morpheus, dem griechischen Gott der Träume. Nach der Isolierung des Morphins war die parenterale Aufnahme möglich und führte zu verbesserten Therapiemöglichkeiten sowie einer neuen Form der Morphinabhängigkeit. Es begann die Suche nach Schmerzmitteln ohne das Abhängigkeitspotential des Morphins. Opium enthält mehr als 20 verschiedene Alkaloide. Nachdem Sertürner die Entdeckung des Morphins bekannt gegeben hatte, folgte die Entdeckung weiterer Alkaloide in kurzer Zeit (z. B. Codein 1832 durch Robiquet; Papaverine 1848 durch Merck). Die ersten vollsynthetischen Opioide waren

Pethidin (1939) und Methadon (1945) – beide bei den Farbenwerken Hoechst von Otto Schaumann gefunden. Der erste Opioidantagonist Nalorphin wurde in den fünfziger Jahren entwickelt und als Antidot bei Morphinvergiftungen angewandt (64, 109).

1.7.1.3 Pharmakokinetik

Morphin kann oral, parenteral, intramuskulär, subcutan und rektal angewendet werden. Morphin ist eingeschränkt wasserlöslich und wird üblicherweise in der Salzform als Hydrochlorid oder Sulfat verwendet. Bei oraler Anwendung liegt die Bioverfügbarkeit bei Ratten auf Grund des first-pass-Effektes in der Leber bei etwa 15% (23, 34, 65). Zusätzlich zur Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt kommt es bei dem hier verwendeten Versuchsaufbau zur buccalen Aufnahme über die Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums (Professor Vogel persönliche Mitteilung). Das Wirkmaximum nach oraler Gabe wird nach 30 Minuten erreicht. Die Plasmahalbwertszeit von Morphin beträgt 2-3 Stunden (65). Bei chronischer oraler Gabe von Morphin zeigten sich im Vergleich zur intravenösen Gabe bei Ratten gleiche Spiegel in ZNS, Plasma und Herz (70)

Der Hauptabbauweg des Morphins ist die Konjugation mit Glucuronsäure. Interessanterweise hat Morphin-6-glucuronid eine doppelt so hohe Wirkstärke und eine längere Verweildauer im Plasma wie Morphin. Dies konnte für die analgetische Wirkung sowohl für Menschen (98) als auch für Ratten (119) gezeigt werden. Es kann auch die Blut-Hirn-Schranke passieren und weist eine hohe Affinität zu μ -Rezeptoren auf.

Die Ausscheidung erfolgt bei Menschen und Ratten zum größten Teil (90%) über die Niere und teilweise auch über die Leber mit der Galle. Die Glucuronide werden im Darm hydrolysiert und können über den enterohepatischen Kreislauf wieder aufgenommen werden (55, 61).

1.7.1.4 Wirkungen

Morphin und verwandte Opiode erzeugen ihre Haupteffekte im ZNS und im Darm über μ -Rezeptoren. Obwohl Morphin ein relativ selektiver μ -Agonist ist, wirkt es – meist erst in höherer Dosierung - auch an anderen Opioidpeptid-Rezeptoren.

Durch die Wirkung an den Opioidpeptid-Rezeptoren kommt es zu einer Hemmung der

Schmerzempfindung (Analgesie), zu einer Dämpfung des Hustenreizes (antitussive Wirkung), zu einer Dämpfung des Atemantriebs (Atemdepression), zu einer Hemmung des Herzfrequenzanstiegs (Bradykardie), zu einer Hemmung der Vasokonstriktion auf Kältereiz (Abfall der Körpertemperatur), zu einer Hemmung der beschleunigten Darmpassage (Obstipation) sowie zu einer Hemmung der körperlichen und geistigen Aktivität (sedativ hypnotische Wirkung). Die von Drogenabhängigen genannte Euphorie ist nicht bei allen Personen zu beobachten, im Gegenteil: bei Opiatunerfahrenen steht beim Erstkontakt eher ein Gefühl des Unwohlseins (Dysphorie) mit Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund (54).

Im Nucleus accumbens bewirkt Morphin eine Steigerung der Dopaminfreisetzung, löst so ein unrealistisches Gefühl des Wohlbefindens aus und reduziert dadurch Angst und Bedrücktheit.

Die sedativ hypnotische Wirkung entsteht in der *Formatio reticularis* über eine Hemmung ihres aufsteigenden Teils (64). Die Erhöhung der Dopaminkonzentration konnte auch im Tierversuch gezeigt werden (36, 71, 72, 135).

Bei Ratten konnte in einer Vielzahl von Versuchen die analgetische Wirkung und auch die verstärkenden Eigenschaften von Morphin gezeigt werden (7, 8,13).

1.7.2 Kokain

1.7.2.1 Allgemeines

Kokain zählt zur Gruppe der Psychostimulantien. Seine Wirkung beruht auf der Besetzung der Transporter für die Wiederaufnahme von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin. Aufgrund seiner Lipophilie dringt es leicht in das ZNS ein, wo es Euphorie auslöst. Kokain kann oral, nasal, parenteral appliziert oder in Form von Crack geraucht werden. Die Bioverfügbarkeit ist in Abhängigkeit vom Aufnahmeweg sehr unterschiedlich. Sie liegt für die orale und intranasale Aufnahme zwischen 20 und 30%, für die intravenöse Applikation bei 100% und für die Inhalation zwischen 6 und 32%. Auch die Zeit bis zum Wirkungseintritt ist abhängig von der Applikationsart. Sie liegt zwischen 8-10 Sekunden (Inhalation) und einer halben Stunde (orale Aufnahme). Ebenso verhält es sich mit der Dauer des Rauschgefühls. Diese bewegt sich zwischen 5 und 90 Minuten (Inhalation und oraler Applikation). Die vielfältigen Darreichungsformen und der zentral stimulierende Effekt haben Kokain zu einer häufig mißbrauchten

Droge gemacht (67).

Medizinisch wurde Kokain als Lokalanästhetikum in der Augenheilkunde eingesetzt, wobei es neben lokalanästhetischen Eigenschaften auch periphere sympathomimetische Wirkungen über eine Hemmung des Catecholamin- Reuptakes zeigt (67).

1.7.2.2 Geschichte

Kokain ist in den Blättern des in Peru und Bolivien heimischen Cocastrauches *Erythroxolon coca* enthalten. Die Droge wurde jahrhundertlang von den Völkern der Andenregion aus religiösen, mystischen, sozialen, stimulierenden und medizinischen Gründen verwendet, vornehmlich zur Steigerung der Ausdauer, Förderung des Wohlbefindens und zur Unterdrückung des Hungergefühls.

1859 extrahierte Albert Niemann ein Alkaloid aus der Cocapflanze und nannte es Kokain.

Sigmund Freud sah in Kokain ein Allheilmittel. In seinem 1884 veröffentlichten Artikel „Über Coca“ pries er es als Mittel gegen Depression, Nervosität, Morphinabhängigkeit, Alkoholismus, Verdauungsstörungen sowie Asthma (45). Freud entging in seiner anfänglichen Euphorie die Nebenwirkungen: Gewöhnung, Abhängigkeit, psychotische Zustände und Entzugsdepression. In seinen späteren Schriften sollte er Kokain als dritte Geißel der Menschheit neben Alkohol und Heroin bezeichnen. Carl Koller, ein Freund und Kollege Freuds, erkannte 1884 die lokalanästhetischen Wirkungen des Kokains und führte Augenoperationen mit Hilfe von Kokain durch.

Etwa um 1885 wurde Kokain (zusammen mit Koffein) dem von John Pemberton erfundenen als Allheilmittel gepriesenen Getränk Coca Cola zugesetzt. 1891 lagen bereits 200 Berichte über Kokainintoxikationen vor, und 13 Todesfälle wurden bekannt. 1914 wurde in den USA der Zusatz von Kokain in Getränken und rezeptfreien Arzneimitteln verboten. In den zwanziger Jahren nahm der Kokainkonsum stark zu. In den darauffolgenden dreißiger Jahren kam es zu einem Abfall im Kokainkonsum, vermutlich aufgrund der billigeren und länger wirkenden Amphetamine, die damals auf den Markt kamen. Dieser Trend blieb bis in die siebziger Jahre erhalten. Nun kam es aufgrund veränderter gesetzlicher Auflagen, die die Verbreitung von Amphetaminen einschränkten, zu einem erneuten Anstieg des Kokainkonsums. Da der Unterschied in den Wirkungen von Kokain und Amphetaminen kaum merklich ist, bestimmen Verfügbarkeit, Preis und soziokulturelle Aspekte, welche der beiden Drogen beliebter

ist (67).

Mit Entdeckung der Möglichkeit der inhalativen Applikation durch Rauchen konzentrierter Kokainpräparate (Crack und free-base-Kokain) begann in den achtziger Jahren eine neue Ära des Kokainmißbrauchs, in der Kokain aufgrund des schnellen Wirkungseintritts und der niedrigen Preise für Crack zu einer der am häufigsten mißbrauchten Drogen aufstieg (97).

1.7.2.3 Pharmakokinetik

Die wichtigsten Aufnahmewege des Kokains verlaufen oral (Kauen der Blätter), intranasal (Schnupfen des Hydrochlorids), intravenös („mainlining“) oder über Inhalation (Rauchen oder „free-basing“).

Bei der intravenösen Injektion werden sämtliche Resorptionsbarrieren umgangen. Der Wirkungseintritt erfolgt 30 bis 60 Sekunden nach der Injektion. Nach intranasaler oder oraler Aufnahme werden vergleichbare Konzentrationen erst nach einer längeren Zeitspanne erreicht. Dies gilt in gleichem Maße für Ratten (41) und Menschen (128). Bei oraler Gabe wird das Wirkmaximum bei Ratten etwa nach 30 Minuten erreicht (81). Diese Verzögerung ist auf die Notwendigkeit der Absorption zurückzuführen. Die Verteilung und Elimination nach dieser Zeit erfolgt vergleichbar der intravenösen Route. Die maximale Wirkung wird nach etwa 30 Minuten erzielt, nach etwa 150 Minuten läßt sich keine Kokainwirkung mehr nachweisen (81). Die Bioverfügbarkeit von oralem Kokain liegt etwa bei 3% bis 5% (81, 121). Die Wirkdauer von oral aufgenommenen Kokain ist länger als die von intravenös gegebenen. Dies wird auf die Umwandlung in Benzoylkokain (etwa 6%) und Norkokain (etwa 2%) zurückgeführt (121). Die Biotransformation in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Norkokain. Norkokain entsteht durch eine N-Demethylierung, die durch hepatische mikrosomale Enzyme katalysiert wird. Diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle bei der Betrachtung der Kokaintoxizität. Es wird davon ausgegangen, daß Kokain-induzierte Hepatotoxizität, die bei Tieren beobachtet wurde, auf die Metaboliten Norkokain und sein Abbauprodukt N-Hydroxy-Norkokain zurückzuführen ist (19, 92).

1.7.2.4 Wirkungen

Kokain hat vier wichtige pharmakologische Wirkungen:

1. Es ist ein sehr wirksames Lokalanästhetikum.
2. Es ist ein Vasokonstriktor.
3. Es ist ein starkes Psychostimulans mit ausgeprägten Verstärkereigenschaften.
4. Es ist ein starkes Sympathomimetikum.

Da die psychostimulierende Wirkung diejenige ist, die zur Abhängigkeit führt, wird zuerst von den Vorgängen berichtet, die für diese Wirkung verantwortlich sind. Durch Blockade des für die Wiederaufnahme zuständigen Transportproteins wird die Katecholaminkonzentration im synaptischen Spalt erhöht. Dadurch erhöht sich die Verweildauer der Katecholamine im synaptischen Spalt, was zu einer verlängerten Wirkungsdauer führt. Für die Kokainwirkung ist die Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentration der wichtigste Mechanismus (133). Sie bewirkt die euphorisierenden Effekte und die verstärkenden Effekte im Belohnungssystem über eine Erhöhung der Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens. Dies konnte auch für Ratten gezeigt werden (9, 29, 42). Die Blockade der noradrenergen und serotoninerger Transporter ist in ihren Auswirkungen auf Abhängigkeit und Belohnung noch nicht ausreichend verstanden. Über Interaktionen aller dieser Neurotransmittersysteme, die das Gesamtbild der Kokainwirkungen ergeben, ist heute nur wenig bekannt. Das periphere Nervensystem wird durch Kokainkonsum in erster Linie durch eine Blockade der Wiederaufnahme von Noradrenalin beeinflusst. Die Kombination der zentralen und peripheren Wirkungen ist möglicherweise verantwortlich für die hohe Toxizität dieses Stoffes.

1.7.3 Wechselwirkungen von Morphin und Kokain

Opiode werden oft in Kombination mit anderen Drogen eingenommen. Eine häufige Kombination ist ein sogenannter Speedball, eine Mischung aus Heroin und Kokain. Die Nutzer dieser Kombination berichten über eine verbesserte Euphorie (132). In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, daß Morphin und Kokain in dopaminergen Belohnungsregionen des Gehirns über ähnliche Mechanismen wirken (9, 10, 16). Von Zernig und Kollegen konnte gezeigt werden, daß Heroin den Kokain bedingten Dopamin-Überschuß im Nucleus accumbens verstärkt (139). Andere Studien

gingen den umgekehrten Weg und überprüften die Wirkung von Antagonisten, welche sich jeweils auf die andere Droge bezogen, auf die Wirkung der Einzeldroge (56, 85). Der partielle μ -Rezeptor-Agonist Buprenorphin reduziert die Selbstverabreichung von Kokain in Tieren (86). Außerdem reduziert Kokain die Zeichen des Opioidentzuges. Hunt et al. berichten von Opiatabhängigen, die erfolgreich ihre Opiatabhängigkeit durch Dosisreduktion der Heroinmenge und Dosiserhöhung der Kokainmenge in täglich durchgeführten Injektionen bekämpften und über keine Zeichen des Opiatenzuges berichteten (63).

1.8 Therapieansätze

1.8.1 Allgemeines

Die Therapie Abhängiger hat drei Ziele: körperliche Gesundheit, psychische Stabilisierung und soziale Eingliederung. In Abhängigkeit von der Dauer und der Schwere der Störung können die Therapieziele in ihrer Wichtigkeit variieren oder auch nur bedingt erreicht werden.

Grundsätzlich können Psychotherapie, Verhaltenstherapie, Pharmakotherapie und Kombinationen dieser drei Formen angewandt werden. Im weiteren wird lediglich über die Pharmakotherapie berichtet.

1.8.2 Therapie der Morphinabhängigkeit

Wie auch bei anderen Formen der Abhängigkeit ist die erste Stufe der Behandlung die Entgiftung. Das Opioidentzugssyndrom ist sehr unangenehm, aber meist nicht lebensbedrohlich. Es beginnt 6 bis 13 Stunden nach der letzten Drogeneinnahme bei kurzfristig wirksamen Opioiden und kann auch erst 72-84 Stunden nach der letzten Einnahme eines langwirkenden Opioids beginnen. Morphinabhängige kommen in die ersten Stadien des Entzugssyndroms jedesmal, wenn sie einen Versorgungsengpass haben (97). Das Entzugssyndrom kann in vier Stadien gegliedert werden. Im ersten Stadium kommt es zu Rhinorrhö, Tränenfluß, Niesen und Schwitzen. Das zweite Stadium wird auch als „cold turkey“ bezeichnet. Dies ist auf das Auftreten von Gänsehaut zurückzuführen. Des weiteren kommt es zu Mydriasis, perioralen Muskelzuckungen, Appetitlosigkeit, Kreuzschmerzen, Durchfall sowie unmotiviertem

Umhergehen. Das dritte Stadium wird selten erreicht. Hier kommt es zu einem Anstieg von Atem- und Pulsfrequenz und auch von Blutdruck und Körpertemperatur. Das vierte Stadium wird so gut wie nie erreicht. Es zeichnet sich durch anhaltendes Erbrechen, Muskelkrämpfe, anhaltende Durchfälle aus und kann bis zum Schock führen (141). Die Dauer und Intensität des Entzugssyndroms hängt ab von der Clearance der einzelnen Droge. Heroinentzug ist kurz (5 bis 10 Tage) und intensiv. Methadonentzug beginnt langsamer und dauert länger (97).

Eine Möglichkeit, die Symptome der Entgiftung zu reduzieren, ist die Gabe von Clonidin. Clonidin ist zugelassen für die Behandlung von Bluthochdruck. Es ist ein α_2 -Rezeptor-Agonist, der die adrenerge Neurotransmission vom Locus coeruleus – der Schnittstelle zwischen adrenergem System und Opioidwirkungen – vermindert. Viele der autonomen Symptome des Opioidentzugs, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Schwitzen, Tachykardie und Hypertension, kommen durch den Verlust der opioidbedingten Suppression des Locus coeruleus Systems zustande (vgl. Abschnitt 1.5.2). Clonidin wirkt an anderen Rezeptoren, kann aber über zelluläre Mechanismen die Opioideffekte nachahmen und so viele Symptome des Opioidentzugs vermindern (97). Im Locus coeruleus wurde eine Abnahme der Opioidaktivität und auf zellulärer Ebene eine Desensitivierung der Opioidrezeptoren gefunden (17, 94). Intrazellulär induziert der hochregulierte cAMP-Spiegel die Aktivierung unspezifischer Kationenkanäle. Diese zellulären Adaptationsvorgänge führen insgesamt zur Wiederherstellung der ursprünglichen elektrischen Aktivität und der entsprechenden Noradrenalin-Ausschüttung (30, 71, 94). Kommt es jetzt im Sinne eines Opiatentzuges zur abrupten Beendigung der Opiatgabe, sind diese die neuronale Erregbarkeit eigentlich steigernde Prozesse noch aktiv, so daß es nun zu einer verstärkten Ausschüttung von Noradrenalin in den synaptischen Spalt kommt. Diese verstärkte Ausschüttung kann durch die Wirkung von Clonidin an präsynaptischen Strukturen des Locus coeruleus vermindert werden (17).

Wenn nach erfolgreicher Behandlung des Opioidentzugs die Patienten einfach entlassen werden, ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, daß sie schnell wieder in unkontrollierten Drogenmißbrauch zurückfallen. Abhängigkeit ist eine chronische Erkrankung, die eine langfristige Behandlung erfordert. Ein Faktor für den Rückfall ist der verlängerte Entzug. Der Opioidentzug endet nicht nach 5 bis 7 Tagen. Es gibt subtile Zeichen, die

auch als verlängertes Entzugssyndrom bezeichnet werden. Tabelle 1.8.2.1 zeigt die Symptome und Zeichen des verlängerten Entzuges.

Symptome	Zeichen
Angst	Zyklische Gewichtsschwankungen
Schlaflosigkeit	Zyklische Schwankungen der Pupillengröße
Unstillbares Verlangen nach der Droge	Zyklische Schwankungen der Sensibilität des Atemzentrums

Tabelle 1.8.2.1: Symptome und Zeichen des verlängerten Opioidentzuges (nach 97)

Das verlängerte Entzugssyndrom kann bis zu 6 Monate bestehen.

Die vielversprechendste Therapie ist die Stabilisierung mit Hilfe von Methadon.

Patienten, die Methadon erhalten, erleben nicht mehr das Auf und Ab der Morphineinnahme. Das Verlangen nach der Droge läßt nach. Neuroendokrine Rhythmen beginnen sich wiederherzustellen. Aufgrund der Kreuztoleranz von Methadon und Heroin wird der Effekt einer Heroin-Injektion unter Methadontherapie als reduziert empfunden. Das heißt, daß die Methadon-Therapie zu einer Stabilisierung einer erreichten Opiatabstinenz führt (17, 97). Dadurch wird eine Wiedereingliederung in die Gesellschaft ermöglicht.

Eine andere pharmakologische Option ist die Behandlung mit μ -Rezeptor-Antagonisten. Naltrexon ist ein kompetitiver Rezeptorantagonist ohne agonistische Wirkungen. Es wird weder das Verlangen nach der Droge befriedigen noch die Symptome des verlängerten Entzugssyndroms erleichtern. Es ist somit nur geeignet für Patienten, die sehr stark motiviert sind, drogenfrei zu bleiben (64, 97).

1.8.3 Therapie der Kokainabhängigkeit

Normalerweise ist der Kokainentzug relativ mild, so daß eine spezielle Behandlung in den meisten Fällen nicht notwendig ist. Das Hauptproblem der Behandlung ist nicht die Kokaineinnahme zu beenden, sondern dem Patienten zu helfen, dem Drang zu widerstehen, erneut in den unkontrollierten Kokainmißbrauch zurückzufallen.

Rehabilitationsprogramme beinhalten Einzel- und Gruppenpsychotherapie basierend auf den Grundsätzen der Anonymen Alkoholiker und Verhaltenstherapie basierend auf der verstärkenden Wirkung der Kokainfreiheit im Urin. Diese Form der Therapie führt in

den meisten Fällen zum Erfolg. Nichtsdestotrotz gibt es großes Interesse an pharmakologischen Hilfen zur Erleichterung des Entzuges (60, 97).

Desipramin ist ein tricyclisches Antidepressivum, das in verschiedenen Doppel-Blind-Studien mit Kokainabhängigen getestet wurde. Ähnlich wie Kokain inhibiert es die Wiederaufnahme von Monoamin-Neurotransmittern, seine Hauptwirkung betrifft allerdings das Noradrenalin. Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß Desipramin einige Entzugssymptome erleichtern könnte und den Wunsch nach erneuter Kokaineinnahme verringern würde. In den ersten Studien konnte dies mit einer Gruppe von Patienten, die Kokain überwiegend intranasal eingenommen hatten, bewiesen werden.

Nachfolgestudien mit stärker Abhängigen konnten dieses Ergebnis leider nicht bestätigen (97). Zusätzlich sollte auch das Verhältnis von Nutzen zu Risiko kritisch betrachtet werden. Die Nebenwirkungen von tricyclischen Antidepressiva (Mundtrockenheit, orthostatische Störungen, Akkomodationsstörungen, Sedation) sind sehr unangenehm und Führen zu einer Beendigung der Einnahme durch den Patienten. Da Kokain die Wiederaufnahme von Dopamin blockiert, erscheint eine Therapie mit Substanzen, die als Dopaminrezeptoragonisten wirken, sinnvoll. Unglücklicherweise wird die relative Effektivität dieser Substanzen durch die Schwere der Nebenwirkungen (Übelkeit, Kopfschmerzen, kardiovaskuläre Instabilität, Bluthochdruck) stark eingeschränkt. Bromocriptin, ein D₂-Rezeptor-Agonist, wurde in Placebo-kontrollierten Studien untersucht. Es wurde berichtet, daß es das Craving in der Entgiftungsphase reduziert und die Dysphorie in Entgiftungs- und Abstinenzphase vermindert (88). Der partielle μ -Agonist Buprenorphin zeigte in präklinischen Studien die Fähigkeit, den Kokainkonsum signifikant zu reduzieren (86, 87). Dies wird zur Zeit in klinischen Studien untersucht. Problematisch erscheint hier, daß lediglich eine hauptsächlich psychische Abhängigkeit durch eine psychische und physische Abhängigkeit ersetzt wird.

Abschließend kann man sagen, daß jede Reduzierung des Kokainkonsums dem Patienten die Möglichkeit gibt, empfänglicher für Ratschläge zu sein und Alternativen zur Drogeneinnahme zu erlernen.

1.9 Die verwendete Versuchsanordnung

Die Faktoren, die ein Individuum veranlassen Drogen zu konsumieren, sind vielfältig. Wie schon in Abschnitt 1.3 beschrieben, spielen viele Variablen eine Rolle bei der

Entwicklung einer Abhängigkeit (z.B. Verfügbarkeit der Droge, soziales Umfeld). Um eine möglichst der Situation des Menschen entsprechende Situation zu schaffen, wurde die Methode der Zwei-bzw. Drei-Flaschen-Wahl gewählt. Die Versuchstiere hatten ganztägig Zugang zu den Drogenlösungen. Eine Flasche enthielt jeweils Wasser, die anderen die entsprechenden Versuchssubstanzen. Diese Methode hat sich zum Nachweis der Verstärkereigenschaften von Drogen bewährt. Mit ihr konnten sowohl die Verstärkereigenschaften Kokain als auch von Morphin nachgewiesen werden (11,12,13,40,41).

Desweiteren wurden Sprague-Dawley-Ratten gewählt, da diese über eine breite genetische Basis verfügen. Auch dies entspricht am ehesten den Verhältnissen beim Menschen.

1.9.1 Fragestellung

In den letzten Jahren gab es Fortschritte in der Erforschung der Mechanismen, die der Drogenabhängigkeit zugrunde liegen. Diese beziehen sich meist auf einzelne Drogen. Es zeigte sich nun, daß viele Drogenkranke mehrere Drogen gleichzeitig benutzten. Dies führt zu einer erschwerten Therapie und wirft Fragen bezüglich der Wechselwirkungen dieser Drogen auf. Da es auf dem Gebiet des sogenannten „Polydrug Abuse“ noch nicht viele Studien gibt, sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine Droge (Morphin) die Aufnahme einer anderen Droge (Kokain) beim Angebot von beiden beeinflusst.

Desweiteren sollte herausgefunden werden, ob und in welchem Ausmaß es bei Abhängigkeit von einer Droge zur freiwilligen Aufnahme einer zweiten Droge kommt. Hierzu wurden die Versuchstiere zeitweise gezwungen, Morphin oder Kokain aufzunehmen. Im nächsten Versuchsabschnitt hatten sie die Wahl zwischen beiden Drogen und Wasser.

Es stellte sich auch die Frage, ob es einen Unterschied gibt bezüglich der gemeinsamen und der getrennten Darbietung. Beim gemeinsamen Angebot kann eine Droge die positiven und/ oder negativen Effekte der anderen überdecken oder verstärken. Die getrennte Darbietung erhält den individuellen Charakter der jeweiligen Drogen und könnte Hinweise geben auf eine mögliche Nutzung der einen Droge, um negative Effekte der anderen zu mildern bzw. positive zu verstärken.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen, sowohl Wechselwirkungen von

Morphin und Kokain als auch das Phänomen der Polytoxikomanie besser verstehen zu lernen und somit einen weiteren Schritt in der Entwicklung von neuen Therapieansätzen der Drogenabhängigkeit zu gehen.

Die Experimente hatten folgende Zielsetzungen:

1. Experiment

- Freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain bei Darbietung als Gemisch und parallel nebeneinander als Einzelsubstanzen

2. Experiment

- Einfluß einer möglichen Seitenbevorzugung
- Einfluß einer temporär erzwungenen Aufnahme von Morphin oder Kokain auf die spätere freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain

3. Experiment

- Einfluß einer temporär erzwungenen Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung auf die spätere freiwillige Aufnahme einer solchen

4. Experiment

- Einfluß einer temporär erzwungenen Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung auf die spätere freiwillige Aufnahme der Einzelsubstanzen
- Einfluß der erzwungenen Aufnahme von Morphin oder Kokain auf die spätere freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung
- Einfluß der freiwilligen Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung nach erzwungener Aufnahme von Morphin oder Kokain auf die freiwillige Aufnahme der zuerst erzwungenerweise aufgenommenen Substanz

2.1 Allgemeine Methodik

2.1.1 Versuchstiere und Haltebedingungen

Für die einzelnen Versuche wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten der Firma ACE, Reading, Pennsylvania-USA, verwendet. Dabei handelte es sich um Tiere der sogenannten „outbred-line“, die eine besonders große genetische Breite aufweisen, welche sich durch ein breit gefächertes Verhaltensrepertoire auszeichnen. Im Gegensatz hierzu handelt es sich bei den Ratten der „inbred-line“ um selektiv gezüchtete Tiere, die einheitliche genetische Strukturen besitzen. Das Alter der Tiere betrug zu Beginn der Experimente 59 bis 69 Tage, wobei die Tiere ein durchschnittliches Ausgangsgewicht von ca. 275 g hatten. Die Unterbringung der Ratten erfolgte in Plexiglaskäfigen der Größe 45 x 22 x 22 cm, wobei jedes Tier seinen eigenen Käfig hatte. Ausgestattet waren die Käfige mit einem Metallgitter, das sowohl für das Futter ein Behältnis darstellte, als auch für die Verankerung der Trinkflaschen benutzt wurde. Ein Luftfilter garantierte eine gleichmäßige Luftzirkulation innerhalb des Käfigs und sollte auf diese Weise eventuellen Krankheiten der Tiere vorbeugen. Als Streu diente hitzebehandeltes Sägemehl.

Zu Beginn einer Versuchsreihe hatten die Tiere jeweils zwei Tage, um sich an die neue Umgebung in ihren Ställen zu gewöhnen. Während dieser Phase der Akklimatisierung bekamen sie Leitungswasser zu trinken und, wie auch während der anschließenden Versuche, ein Standardfutter (Rodent Laboratories Chow 5001 der Firma Purina Mills Inc.) ad libitum. So konnten sich die Ratten während ihrer ersten Zeit im Labor von den Strapazen des Transportes erholen. Zu Versuchsbeginn konnte man davon ausgehen, daß der vorangegangene Streß nur noch minimale Auswirkungen auf die Experimente haben würde.

Die Trinkflüssigkeiten, also sowohl Leitungswasser als auch die Versuchslösungen, wurden den Tieren in 2 bzw. 3 Glasflaschen mit einem Fassungsvermögen von jeweils 300 ml dargereicht. Als Verschluss der Trinkflasche diente ein Gummistopfen von 2,5 cm Durchmesser, durch den ein Trinkhalm aus Metall angebracht war. Dieser Trinkhalm hatte einen Durchmesser von 0,7 cm und war 4 cm lang. Verschlossen wurde der Halm von einer kleinen Metallkugel, die durch die Ratte mittels Lecken an der Kugel in den Trinkhalm zurückgestoßen werden konnte. Die so freigelegte Öffnung ermöglichte auf diese Weise den Tieren die Flüssigkeitsaufnahme. Der

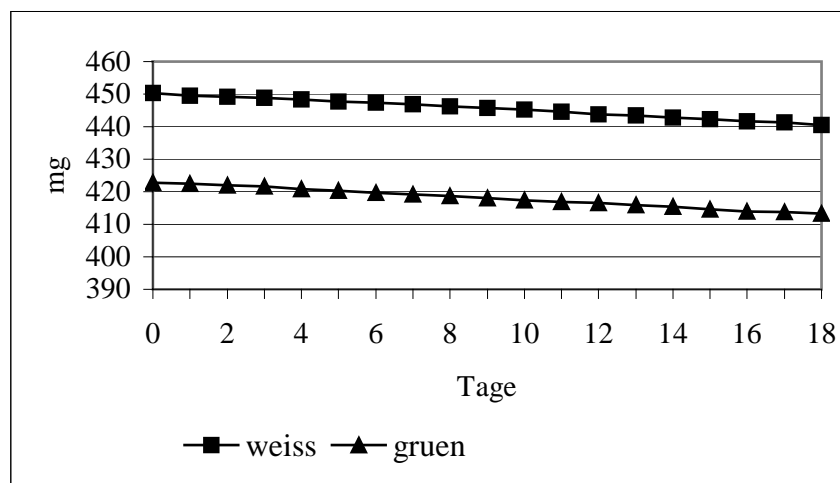
Trinkmechanismus wurde von den Ratten schnell erlernt und in der Regel bereits am ersten Tag beherrscht.

Sowohl zu den Flüssigkeiten als auch zum Futter hatten die Tiere rund um die Uhr freien Zugang. Alle Trinkflaschen waren pro Käfig so angebracht, daß sie von den Tieren gleich gut erreicht werden konnten. Um einer eventuellen Seitenpräferenz durch die Ratten in Bezug auf die Trinkflaschen vorzubeugen, wurden die 2 bzw. 3 Flaschen jeden Tag miteinander vertauscht (Ausnahme Versuch 3 siehe spezielle Methodik). Während der Versuchszeit waren alle Käfige im gleichen Raum untergebracht und einem künstlichen Tag-Nacht-Rhythmus ausgesetzt. Von 8⁰⁰ bis 20⁰⁰ Uhr war der Raum jeweils beleuchtet. Außerdem herrschte eine konstante Raumtemperatur von 20° C ± 2°C bei einer Luftfeuchtigkeit von 55 % ± 10 %.

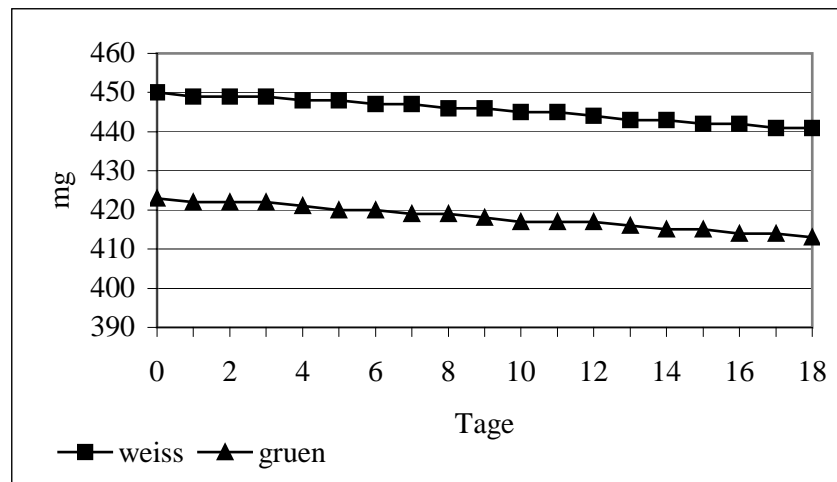
2.1.2 Messungen

Wie bereits oben erwähnt, wurde das Leitungswasser nach einer Akklimatisationszeit der Tiere von zwei Tagen durch die Versuchslösungen teilweise ersetzt. Die Messungen wurden einmal pro Tag von der Autorin im gleichen Zeitraum, nämlich von 8⁰⁰ bis 10⁰⁰ Uhr, vorgenommen. Benutzt wurde für diese Messungen eine elektronische Waage, deren Skalierung in Experiment 1 die Genauigkeit von ± 0,1 g, in den folgenden Experimenten eine Genauigkeit von ± 1g hatte.

Festgehalten wurde täglich das Gewicht der Trinkflaschen, über welches das Volumen berechnet wurde. In Vorversuchen wurde der durchschnittliche tägliche Flüssigkeitsverlust aus zwei (grün und weiß) Trinkflaschen mit Hilfe von beiden benutzten Waagen ermittelt.



Graphik 2.1.2.1: täglicher Flüssigkeitsverlust Waage 1



Graphik 2.1.2.2: täglicher Flüssigkeitsverlust Waage 2

Der durchschnittliche Verlust pro Tag lag bei 0,5 ml, wenn die Trinkflasche keiner Ratte zugänglich war. Diese Menge wurde vor der statistischen Auswertung jeweils von den ermittelten Meßwerten abgezogen. Aus dem gemessenen Trinkflaschenvolumen wurde alsdann die gesamte Flüssigkeitsaufnahme der Tiere errechnet, und ebenso der Anteil der konsumierten Droge sowie andere Daten. Alle Flaschen wurden vor Versuchsbeginn farblich markiert, um einer Verwechslung vorzubeugen.

Außerdem wurde stets das Gewicht der Versuchstiere bestimmt, um deren Gewichtszunahme zu objektivieren und die Drogenaufnahme auf das jeweilige Körpergewicht zu beziehen.

Wichtig war bei diesen Messungen, daß sie immer in dem gleichen Zeitraum von der Autorin mit gleichbleibenden Handgriffen vorgenommen wurden. Auf diese Weise war eine größtmögliche Konstanz bezüglich der Messungen gegeben. Außerdem wurden alle Messungen pro Ratte nacheinander gemacht, so daß die Tiere nur ca. 4 Minuten der Streßsituation des Wiegens ausgesetzt waren. Zusätzlich erfolgte die Beobachtung des Verhaltens und des Zustandes der Versuchstiere. Exemplarisch wurde in jedem Versuchsabschnitt je eine Hell- und eine Dunkelphase beobachtet. Hier wurde das Verhalten der Tiere im Hinblick auf Zeichen der Drogenaufnahme betrachtet. Während der täglichen Messungen wurden die Tiere auf Zeichen der Wirkungen von Kokain und Morphin inspiziert (z. B. erhöhte lokomotorische Aktivität durch Kokain, reduzierte Schreckhaftigkeit durch Morphin). Zusätzlich wurde auf Entzugssymptome geachtet. Täglich wurden bei allen Ratten die Trinkflaschen neu aufgefüllt und frisches Futter zur Verfügung gestellt. Einmal pro Woche wurden die Tierkäfige von dem

Tierpflegepersonal des Labors gereinigt und mit neuer Streu versehen. Nach diesen wöchentlichen Reinigungen wurde stets das Flaschenvolumen ein zweites Mal bestimmt, um eventuelle Flüssigkeitsverluste, die durch die Käfigreinigung entstanden sein könnten, zu berücksichtigen. Die Trinkflüssigkeiten wurden gegen Licht geschützt und bei einer Temperatur von 5°-8°C aufbewahrt. Die Flüssigkeiten in den Trinkflaschen wurden alle 2 Tage erneuert, um Kontaminationen zu vermeiden.

2.1.3 Versuchssubstanzen

Als Versuchssubstanzen dienten in dieser Studie folgende Stoffe:

Wasser: (H₂O)

Als Wasser wurde normales Leitungswasser verwendet.

Saccharin: (2,3-Dihydro-3-Oxobenziso-Sulfonazol)

Es wurde bei den Versuchen das Na⁺-Salz der Firma Sigma Chemical, St. Louis, in einer Konzentration von 0.2 % benutzt.

Kokain: (C₁₇H₂₁NO₄)

Verwendet wurde Kokainhydrochlorid der Firma Sigma Chemical, St. Louis, in den in den Versuchen angegebenen Konzentrationen.

Morphin: (C₁₅H₁₅NO₂)

Es wurde in den Versuchen das Morphinsulfat der Firma Sigma Chemical, St. Louis, in den in den Versuchen angegebenen Konzentrationen verwendet.

2.2 Spezielle Methodik

2.2.1 Experiment 1

In Experiment 1 wurde der Frage nachgegangen, ob sich die freiwillige Aufnahme von Kokain und Morphin in Abhängigkeit von der Darbietungsform (Einzelangebot gegen Angebot eines Gemisches gegen gleichzeitige getrennte Darbietung) unterscheidet.

Es wurden 32 männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Jede Gruppe bestand aus 8 Ratten.

In allen Gruppen wurde täglich die Position der Trinkflaschen verändert.

Die Versuchsabschnitte waren jeweils vier Tage lang.

Da sich in vorangegangenen Versuchen anderer Experimentatoren nur eine sehr geringe Morphinaufnahme bei der in Abschnitt 1 verwendeten Morphinkonzentration gezeigt hatte, wurde die Morphin-konzentration in den Abschnitten 2 und 3 schrittweise gesenkt, um so eventuell eine höhere Morphinaufnahme zu erreichen. Zusätzlich wurde in den Abschnitten 4 und 5 allen Trink-lösungen Saccharin zugesetzt, um den bitteren Geschmack zu kaschieren.

Tabelle 2.2.1.1 zeigt den Versuchsablauf von Experiment 1.

	Flasche A	Flasche B	Flasche C
Gruppe 1			
Abschnitt 1	Wasser		Kokain 0,02% Morphin 0,02%
Abschnitt 2	Wasser		Kokain 0,01% Morphin 0,01%
Abschnitt 3	Wasser		Kokain 0,01% Morphin 0,005%
Abschnitt 4	Saccharin 0,04%		Kokain 0,01% Morphin 0,005% Saccharin 0,04%
Abschnitt 5	Saccharin 0,1%		Kokain 0,01% Morphin 0,02% Saccharin 0,1%
Abschnitt 6	Wasser		Kokain 0,01% Morphin 0,005%
Gruppe 2			
Abschnitt 1	Wasser		Kokain 0,02%
Abschnitt 2	Wasser		Kokain 0,02%
Abschnitt 3	Wasser		Kokain 0,02%
Abschnitt 4	Saccharin 0,04%		Kokain 0,02% Saccharin 0,04%
Abschnitt 5	Saccharin 0,1%		Kokain 0,02% Saccharin 0,1%
Abschnitt 6	Wasser		Kokain 0,02%

Gruppe 3			
Abschnitt 1	Wasser	Morphin 0,02%	
Abschnitt 2	Wasser	Morphin 0,01%	
Abschnitt 3	Wasser	Morphin 0,005%	
Abschnitt 4	Saccharin 0,04%	Morphin 0,005% Saccharin 0,04%	
Abschnitt 5	Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Saccharin 0,1%	
Abschnitt 6	Wasser	Morphin 0,005%	
Gruppe 4			
Abschnitt 1	Wasser	Morphin 0,02%	Kokain 0,02%
Abschnitt 2	Wasser	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Abschnitt 3	Wasser	Morphin 0,005%	Kokain 0,02%
Abschnitt 4	Saccharin 0,04%	Morphin 0,005% Saccharin 0,04%	Kokain 0,02% Saccharin 0,04%
Abschnitt 5	Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%
Abschnitt 6	Wasser	Morphin 0,005%	Kokain 0,02%

Tabelle 2.2.1.1: Versuchsablauf Experiment 1

2.2.2 Experiment 2

Experiment 2 kann in zwei Unterexperimente 2A und 2B unterteilt werden.

2.2.2A Experiment 2A

In Experiment 2A wurde der Frage nachgegangen, ob die Position der Trinkflaschen einen Einfluss auf die freiwillige Aufnahme der angebotenen Trinklösungen hat. Desweiteren wurde untersucht, ob ein tägliches Erneuern der Trinkflaschen das Trinkverhalten der Versuchstiere beeinflusst.

Es wurden 25 männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Gruppe 1 bestand aus neun Ratten, die Gruppen 2 und 3 aus jeweils acht Tieren. Die Rotation der Trinkflaschen erfolgte um die mittlere Flasche.

Abschnitt 5 wurde eingeführt, um eine Aussage über das Verhalten der Tiere unter den Bedingungen in Abschnitt 4 über einen längeren Zeitraum zu betrachten.

Tabelle 2.2.2A.1 zeigt den Versuchsablauf von Experiment 2A:

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Keine Rotation	Rotation	Neue Flaschen und Rotation

Tabelle 2.2.2A.1: Versuchsablauf Experiment 2A

Tabelle 2.2.2A.2 zeigt die benutzten Trinklösungen in den einzelnen Versuchsabschnitten.

	Flasche A	Flasche B	Flasche C
Gruppe 1 bis 3			
Abschnitt 1	Saccharin 0,1%	Saccharin 0,1%	Saccharin 0,1%
Abschnitt 2	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%
Abschnitt 3	Wasser	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Abschnitt 4	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Abschnitt 5	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%

Tabelle 2.2.2A.2: Trinklösungen in Experiment 2A

2.2.2B Experiment 2B

Experiment 2B befasste sich mit der Frage, ob eine erzwungen Aufnahme von Morphin oder Kokain die spätere freiwillige Aufnahme beeinflusst. Zusätzlich wurde noch untersucht, ob die Darbietung auf der von den Tieren bevorzugten Seite einen Einfluss auf das Trinkverhalten hat.

Es wurden 25 männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Gruppe 1 bestand aus 9, die Gruppen 4 und 5 aus jeweils 8 Tieren.

Tabelle 2.2.2B.1 zeigt den Versuchsablauf von Experiment 2B:

	Flasche A	Flasche B	Flasche C
Gruppe 1			
Abschnitt 1	Saccharin 0,1%	Saccharin 0,1%	Saccharin 0,1%
Abschnitt 2	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%
Abschnitt 3	Wasser	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Abschnitt 4	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Abschnitt 5	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Gruppe 4			
Abschnitt 1	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%
Abschnitt 2	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%
Abschnitt 3	Wasser	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Abschnitt 4	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Abschnitt 5	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Gruppe 5			
Abschnitt 1	Morphin 0,01% Saccharin 0,1%	Morphin 0,01% Saccharin 0,1%	Morphin 0,01% Saccharin 0,1%
Abschnitt 2	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%
Abschnitt 3	Wasser	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Abschnitt 4	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%
Abschnitt 5	Saccharin 0,1%	Morphin 0,01%	Kokain 0,02%

Tabelle 2.2.2B.2: Versuchsablauf Experiment 2B

2.2.3 Experiment 3

In Experiment sollte die Frage geklärt werden, ob die Versuchstiere nach erzwungener Aufnahme eines Kokain-Morphin-Gemisches, dieses freiwillig aufnehmen würden. Experiment 3 diene als Vorversuch zu Experiment 4.

Es wurden 8 männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Die Gruppen 2 und 3 bestanden aus je drei Tieren. Obgleich die Flüssigkeitsaufnahme von Ratten bekannt ist, wurde eine aus 2 Tieren bestehende Kontrollgruppe (Gruppe 1) bezüglich Flüssigkeitsaufnahme und Gewichtszunahme unter den gleichen Bedingungen beobachtet.

Tabelle 2.2.3.1 zeigt die Konzentrationen von Morphin und Kokain der Morphin-Kokainlösung in den einzelnen Versuchsabschnitten.

	Gruppe 2		Gruppe 3	
	Morphin	Kokain	Morphin	Kokain
Abschnitt 1	0.001%	0.02%	0.001%	0.01%
Abschnitt 2	0.005%	0.02%	0.005%	0.01%
Abschnitt 3	0.01%	0.02%	0.01%	0.01%
Abschnitt 4	0.01%	0.02%	0.01%	0.01%

Tabelle 2.2.3.1: Morphin- und Kokainkonzentrationen

Alle Gruppen erhielten in den Abschnitten 1 bis 3 eine Trinkflasche. Die Gruppen 2 und 3 waren gezwungen, die Morphin-Kokainlösung aufzunehmen.

Die Kokainkonzentration war in beiden Gruppen unterschiedlich, blieb aber konstant, während die Morphinkonzentration in den Abschnitten 1 bis 3 anstieg. Dieser Anstieg der Morphinkonzentration sollte die Versuchstiere langsam an den bitteren Geschmack des Morphins gewöhnen.

In Abschnitt 4 wurde eine zweite Flasche eingeführt, die Saccharinlösung enthielt. In allen Abschnitten enthielten alle Versuchslösungen 0.1% Saccharin.

Die Dauer der Abschnitte 1 und 3 betrug 4 Tage. Tag 2 in Abschnitt 1 mußte aus der Auswertung herausgenommen werden, da die Trinkflaschen irrtümlicherweise vom Tierpflege-personal vor dem Wiegen aufgefüllt worden waren. Die Abschnitte 2 und 4 waren jeweils 5 Tage lang.

2.2.4 Experiment 4

Experiment 4 läßt sich in zwei Unterexperimente unterteilen 4A und 4B.

2.2.4A Experiment 4A

Experiment 4A beschäftigte sich mit der Frage, ob die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokain-Lösung, die freiwillige Aufnahme der Einzelsubstanzen beeinflusst.

Tabelle 2.2.4A.1 zeigt den Versuchsablauf von Experiment 4A.

		Flasche A	Flasche B	Flasche C
Gruppe 1				
Abschnitt 1	a	Morphin 0,001% / Kokain 0,02% / Saccharin 0,1%		
	b	Morphin 0,0025% / Kokain 0,02% / Saccharin 0,1%		
	c	Morphin 0,005% / Kokain 0,02% / Saccharin 0,1%		
Abschnitt 2	a	Saccharin 0,1%	Morphin 0,001% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%
	b		Morphin 0,0025% Saccharin 0,1%	
	c		Morphin 0,005% Saccharin 0,1%	
Abschnitt 3		Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	
Gruppe 2				
Abschnitt 1		Saccharin 0,1%	Saccharin 0,1%	Saccharin 0,1%
Abschnitt 2	a	Saccharin 0,1%	Morphin 0,001% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%
	b		Morphin 0,0025% Saccharin 0,1%	
	c		Morphin 0,005% Saccharin 0,1%	
Abschnitt 3		Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	

Tabelle 2.2.A4.1 Versuchsablauf Experiment 4 A

Es wurden 18 männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Jede Gruppe bestand aus 9 Ratten.

Die Abschnitte 1 und 2 werden durch die Erhöhung der Morphinkonzentration in zweitägige Unterabschnitte a bis c unterteilt. Die Morphinkonzentration wurde schrittweise erhöht, um die Versuchstiere langsam an den bitteren Geschmack der Morphin enthaltenden Versuchslösung zu gewöhnen. Die einzelnen Versuchabschnitte waren 6 Tage lang.

2.2.4B Experiment 4B

Experiment 4B sollte die Frage klären, ob die erzwungene Aufnahme von Morphin oder Kokain die spätere freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokain-Lösung beeinflusst. Zusätzlich sollte geklärt werden, ob die ursprünglich erzwungen aufgenommene Substanz die Aufnahme des Gemisches beeinflusst.

Tabelle 2.2.4B.1 zeigt den Versuchsablauf von Experiment 4B.

		Flasche A	Flasche B	Flasche C
Gruppe 3				
Abschnitt 1	a	Morphin 0,001% Saccharin 0,1%	Morphin 0,001% Saccharin 0,1%	
	b	Morphin 0,0025% Saccharin 0,1%	Morphin 0,0025% Saccharin 0,1%	
	c	Morphin 0,005% Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Saccharin 0,1%	
Abschnitt 2	a	Saccharin 0,1%	Morphin 0,001% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	
	b	Saccharin 0,1%	Morphin 0,0025% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	
	c	Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	

Abschnitt 3		Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Saccharin 0,1%
Gruppe 4				
Abschnitt 1		Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	
Abschnitt 2	a	Saccharin 0,1%	Morphin 0,001% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	
	b	Saccharin 0,1%	Morphin 0,0025% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	
	c	Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	
Abschnitt 3		Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	Kokain 0,02% Saccharin 0,1%
Gruppe 5				
Abschnitt 1		Saccharin 0,1%	Saccharin 0,1%	
Abschnitt 2	a	Saccharin 0,1%	Morphin 0,001% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	
	b	Saccharin 0,1%	Morphin 0,0025% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	
	c	Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	
Abschnitt 3		Saccharin 0,1%	Morphin 0,005% Kokain 0,02% Saccharin 0,1%	

Tabelle 2.2.4B.1: Versuchsablauf Experiment 4B

Es wurden 24 männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Jede Gruppe bestand aus 8 Ratten.

Die Abschnitte 1 und 2 werden durch die Erhöhung der Morphinkonzentration in zweitägige Unterabschnitte a bis c unterteilt. Die Morphinkonzentration wurde schrittweise erhöht, um die Versuchstiere langsam an den bitteren Geschmack der Morphin enthaltenden Versuchslösung zu gewöhnen. Die einzelnen Versuchabschnitte waren 6 Tage lang.

2.3 Statistische Methodik

Die Rohwerte der Experimente wurden während der einzelnen Versuchseinheiten täglich ermittelt. Mit einer elektronischen Waage wurden das Körpergewicht der Versuchstiere sowie das Gewicht der einzelnen Flaschen bestimmt. Unter der Annahme, daß die Masse 1 g der verabreichten Lösungen 1 ml entsprach, wurde das tägliche Trinkvolumen der einzelnen Flaschen aus der Differenz des gemessenen Flaschengewichtes des Vortages und des Flaschengewichtes des Meßtages ermittelt. Unter Zuhilfenahme des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft[®] Excel 7.0 wurden aus diesen Daten täglich folgende Werte errechnet: zum einen das Gesamttrinkvolumen (ml/Tag), dann das Gesamttrinkvolumen bezogen auf das Körpergewicht der einzelnen Tiere (ml/kg/Tag), der prozentuale Anteil der einzelnen Flaschen A, B und C am Gesamttrinkvolumen und schließlich die Menge der aufgenommenen Drogen (mg/kg/Tag).

Tabellarisch dargestellt und statistisch ausgewertet finden sich allerdings nur die Angaben über das Körpergewicht, das Gesamttrinkvolumen in Bezug auf das Körpergewicht, der prozentuale Anteil der einzelnen Flaschen am Gesamttrinkvolumen sowie die Menge der konsumierten Substanzen ebenfalls bezogen auf das Körpergewicht.

Als statistischer Test wurde bei allen Experimenten der Student-t-test verwendet. Die Werte wurden mit Hilfe des Programmes Prostat der Firma Polysoftware errechnet, da in der Gesamtgruppe von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. In Experiment 1 wurde als statistisch signifikant ein p-Wert von 0.01 gewertet. Da hier mehrere Gruppen miteinander verglichen wurden, wurde der sogenannte Bonferroni-Faktor berücksichtigt. In den anderen Versuchen wurde ein p-Wert von 0.05 als signifikant angesehen, da es sich um Vergleiche mit einer Kontrollgruppe handelte.

Signifikante Werte wurden in den Übersichtstabellen durch hochgestellte Zahlen und Buchstaben gekennzeichnet, deren genaue Bedeutung der Legende zu entnehmen ist. Zusätzlich wurde bei der Erstellung des Textes der Arbeit das Textverarbeitungsprogramm Microsoft® Word 97 verwendet.

3.1 Allgemeines

Die Darstellung der Ergebnisse gibt zunächst die dem Versuch zu Grunde liegende Fragestellung wider. Danach erfolgt eine kurze Skizze des Versuchsaufbaus.

Die nun folgenden Tabellen und Graphiken sind eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des jeweiligen Experimentes. In den Tabellen werden jeweils das Körpergewicht der Versuchstiere (in g), das von ihnen aufgenommene Gesamtvolumen (in ml/kg Körpergewicht pro Tag), die prozentualen Anteile der einzelnen Trinkflaschen am Gesamtvolumen und die Menge der aufgenommenen Drogen (in mg/kg Körpergewicht) als Durchschnittswerte mit den jeweiligen Standardabweichungen angegeben. Zusätzlich werden noch die Individualwerte der Versuchstiere tabellarisch dargestellt.

Die Kennzeichnung signifikanter Unterschiede und die als signifikant angesehenen p-Werte werden als Legende bei den jeweiligen Tabellen angeführt.

Im Anschluss daran erfolgt die Besprechung der Resultate unter Beleuchtung einzelner Teilaspekte der Versuche.

3.2 Spezielle Ergebnisse

3.2.1 Experiment 1

In Experiment 1 wurde der Frage nachgegangen, ob sich die freiwillige Aufnahme von Kokain und Morphin in Abhängigkeit von der Darbietungsform (Einzeltangebot gegen Angebot eines Gemisches gegen gleichzeitige getrennte Darbietung) unterscheidet. Es gab vier Gruppen. Die Versuchstiere hatten die Wahl zwischen Wasser und einem Gemisch von Kokain und Morphin, Wasser und einer Kokainlösung, Wasser und einer Morphinlösung sowie Wasser, einer Kokainlösung und einer Morphinlösung (Details siehe Material und Methoden 2.2.1).

Die Tabellen 3.2.1.1a und 3.2.1.1b zeigen eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von Experiment 1. Gezeigt werden das durchschnittliche Körpergewicht der Versuchstiere in Gramm (g), die durchschnittliche Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag und jeweils die durchschnittliche Standardabweichung (Tabelle 3.2.1.1a). Tabelle 3.2.1.1b zeigt das durchschnittlich aufgenommene

Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag und den durchschnittlichen prozentualen Anteil der Flaschen A, B und C am aufgenommenen Gesamtvolumen. Die Tabellen 3.2.1.2a bis 3.2.1.5b zeigen jeweils eine Übersicht der Individualwerte zur Beurteilung der einzelnen Ratten im Versuchsablauf.

	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/d)	Kokain-aufnahme (mg/kg/d)
Gruppe 1			
Abschnitt 1	238 ± 5.4	0.39 ± 0.22 ¹	0.39 ± 0.22 ^{ac1}
Abschnitt 2	267 ± 5.8	0.21 ± 0.13 ^c	0.21 ± 0.13 ^{ac2}
Abschnitt 3	297 ± 7.8	0.17 ± 0.08 ³	0.33 ± 0.16 ^{ac3}
Abschnitt 4	322 ± 8.9	0.61 ± 0.85	1.23 ± 1.70 ^{ac}
Abschnitt 5	341 ± 11.3	0.88 ± 1.66	1.76 ± 3.31 ^{ac}
Abschnitt 6	352 ± 12.6	0.33 ± 0.43	0.67 ± 0.85 ^{ac}
Gruppe 2			
Abschnitt 1	237 ± 7.0		11.1 ± 10.4 ^c
Abschnitt 2	267 ± 9.2		12.4 ± 8.2 ^c
Abschnitt 3	296 ± 11.3		12.2 ± 5.9 ^c
Abschnitt 4	320 ± 12.4		18.3 ± 6.8
Abschnitt 5	340 ± 13.7		20.2 ± 9.6
Abschnitt 6	352 ± 15.2		12.5 ± 4.3
Gruppe 3			
Abschnitt 1	236 ± 9.1	0.57 ± 0.20 ¹	
Abschnitt 2	269 ± 9.8	0.24 ± 0.13	
Abschnitt 3	301 ± 10.2	0.28 ± 0.20	
Abschnitt 4	325 ± 9.5	0.45 ± 0.42	
Abschnitt 5	345 ± 12.0	0.60 ± 0.59 ⁵	
Abschnitt 6	357 ± 13.0	0.30 ± 0.31	
Gruppe 4			
Abschnitt 1	232 ± 7.0	0.45 ± 0.36	23.5 ± 5.7
Abschnitt 2	265 ± 7.3	0.46 ± 0.33 ²	21.5 ± 7.1
Abschnitt 3	295 ± 7.2	0.23 ± 0.20	18.5 ± 6.6
Abschnitt 4	319 ± 9.1	0.34 ± 0.25	22.7 ± 9.9
Abschnitt 5	340 ± 11.3	0.39 ± 0.31	24.3 ± 12.1 ⁵
Abschnitt 6	351 ± 13.0	0.25 ± 0.12	14.9 ± 5.9

Tabelle 3.2.1.1a: Übersichtstabelle (Körpergewicht und aufgenommene Drogenmenge)

^a signifikant beim Vergleich mit Gruppe 2 (gleicher Abschnitt)

^b signifikant beim Vergleich mit Gruppe 3 (gleicher Abschnitt)

^c signifikant beim Vergleich mit Gruppe 4 (gleicher Abschnitt)

¹ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 2 innerhalb der Gruppe

² signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 3 innerhalb der Gruppe

³ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 4 innerhalb der Gruppe

⁴ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 5 innerhalb der Gruppe

⁵ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 6 innerhalb der Gruppe

	Gesamttrinkvolumen (ml/kg/d)	Flasche A % des Gesamttrinkvolumens	Flasche B % des Gesamttrinkvolumens	Flasche C % des Gesamttrinkvolumens
Gruppe 1				
Abschnitt 1	150 ± 43.4	95.6 ± 9.1 ^{ac}		4.4 ± 9.1
Abschnitt 2	127 ± 13.6 ^{ac}	98.4 ± 1.1 ^{ac2}		1.6 ± 1.1 ²
Abschnitt 3	121 ± 10.5 ^{a35}	97.2 ± 1.4 ^{ac}		2.8 ± 1.4
Abschnitt 4	157 ± 37.6	92.0 ± 11.3 ^{ac}		8.0 ± 11.3
Abschnitt 5	181 ± 96.2 ^{ac5}	89.1 ± 19.9 ^{ac}		10.9 ± 19.9
Abschnitt 6	107 ± 13.2 ^{ac}	93.3 ± 9.6 ^{ac}		6.7 ± 9.6
Gruppe 2				
Abschnitt 1	163 ± 14.5 ¹	66.2 ± 31.8 ^{bc}		33.8 ± 31.8
Abschnitt 2	139 ± 12.1 ²	54.2 ± 30.5 ^{bc}		45.8 ± 30.5
Abschnitt 3	132 ± 12.7 ^{b3}	54.6 ± 21.8 ^{bc3}		45.4 ± 21.8
Abschnitt 4	175 ± 27.8 ^{b4}	47.0 ± 19.4 ^{bc}		53.0 ± 19.4
Abschnitt 5	197 ± 38.2 ^{b5}	48.8 ± 20.1 ^{bc5}		51.2 ± 20.1
Abschnitt 6	120 ± 14.2	53.6 ± 15.7 ^{bc}		46.4 ± 15.7
Gruppe 3				
Abschnitt 1	161 ± 20.9 ¹	98.2 ± 0.66 ^c	1.79 ± 0.66	
Abschnitt 2	128 ± 13.4 ^c	98.2 ± 1.00 ^{c2}	1.80 ± 1.00 ^{c2}	
Abschnitt 3	123 ± 12.9 ³	95.6 ± 3.11 ^c	4.44 ± 3.11	
Abschnitt 4	151 ± 25.6 ^c	94.0 ± 5.74 ^c	6.05 ± 5.74	
Abschnitt 5	162 ± 31.3 ^{c5}	92.1 ± 8.26 ^c	7.93 ± 8.26	
Abschnitt 6	112 ± 13.7	92.4 ± 11.78 ^c	4.55 ± 4.03	
Gruppe 4				
Abschnitt 1	158 ± 18.4 ¹	23.9 ± 17.2	1.37 ± 1.06 ¹	74.7 ± 17.6
Abschnitt 2	146 ± 16.5 ²	23.5 ± 23.2	2.94 ± 1.99	73.6 ± 23.7
Abschnitt 3	127 ± 19.1 ³	24.3 ± 23.8	3.52 ± 2.85	72.2 ± 23.7
Abschnitt 4	172 ± 25.6 ⁴	31.6 ± 23.8	3.82 ± 2.77	64.6 ± 24.3
Abschnitt 5	192 ± 41.5 ⁵	33.5 ± 25.9	3.94 ± 2.79	62.5 ± 27.0
Abschnitt 6	122 ± 16.9	33.9 ± 24.4	4.47 ± 2.48	61.7 ± 24.0

Tabelle 3.2.1.1b: Übersichtstabelle mit aufgenommenen Gesamtvolumen und den prozentualen Anteilen der Flaschen A, B und C

^a signifikant beim Vergleich mit Gruppe 2 (gleicher Abschnitt)

^b signifikant beim Vergleich mit Gruppe 3 (gleicher Abschnitt)

^c signifikant beim Vergleich mit Gruppe 4 (gleicher Abschnitt)

¹ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 2 innerhalb der Gruppe

² signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 3 innerhalb der Gruppe

³ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 4 innerhalb der Gruppe

⁴ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 5 innerhalb der Gruppe

⁵ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 6 innerhalb der Gruppe

Tag 1 bis 4	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/d)	Kokain-aufnahme (mg/kg/d)
1	237,5 ± 11,4	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,3
2	228,6 ± 13,6	0,7 ± 0,5	0,7 ± 0,5
3	240,5 ± 10,6	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2
4	237,9 ± 11,4	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,5
5	235,3 ± 10,9	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,5
6	242,4 ± 13,2	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2
7	244,9 ± 9,6	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,3
8	233,3 ± 12,5	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,4
Tag 5 bis 8			
1	267,4 ± 11,1	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2
2	259,5 ± 8,4	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,3
3	269,1 ± 9,5	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
4	271,9 ± 10,8	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1
5	265,0 ± 8,3	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
6	273,1 ± 9,4	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2
7	272,6 ± 9,4	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2
8	258,9 ± 6,0	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2
Tag 9 bis 12			
1	301,4 ± 9,2	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2
2	286,3 ± 7,7	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,3
3	297,8 ± 9,0	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,1
4	304,6 ± 10,4	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,2
5	292,3 ± 9,7	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,1
6	301,5 ± 9,9	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1
7	302,9 ± 9,3	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,1
8	285,3 ± 7,6	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,3
Tag 13 bis 16			
1	326,6 ± 5,8	0,5 ± 0,5	1,0 ± 1,1
2	313,4 ± 6,3	2,6 ± 1,0	5,2 ± 2,1
3	318,6 ± 6,2	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,2
4	334,3 ± 10,1	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2
5	315,0 ± 5,3	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,4
6	327,8 ± 7,9	0,5 ± 0,3	1,0 ± 0,6
7	327,7 ± 9,4	0,2 ± 0,0	0,3 ± 0,1
8	309,5 ± 7,2	0,5 ± 0,4	0,9 ± 0,8
Tag 17 bis 20			
1	346,5 ± 4,8	0,1 ± 0,0	0,3 ± 0,1
2	333,8 ± 4,8	4,9 ± 0,4	9,9 ± 0,8
3	340,8 ± 6,3	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,3
4	359,2 ± 7,0	0,4 ± 0,3	0,9 ± 0,5
5	332,0 ± 6,3	0,2 ± 0,2	0,4 ± 0,3
6	345,7 ± 7,7	0,3 ± 0,2	0,6 ± 0,5
7	344,2 ± 7,3	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2
8	322,3 ± 5,3	0,6 ± 0,2	1,2 ± 0,4
Tag 21 bis 24			
1	361,0 ± 4,1	0,2 ± 0,0	0,3 ± 0,1
2	343,3 ± 6,0	1,3 ± 0,7	2,6 ± 1,4
3	354,9 ± 4,8	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2
4	371,5 ± 3,6	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2
5	343,2 ± 4,3	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2
6	355,0 ± 2,9	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,4
7	358,0 ± 4,3	0,1 ± 0,0	0,3 ± 0,1
8	331,2 ± 5,9	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,5

Tabelle 3.2.1.2a: Individualwerte der Gruppe 1

Tag 1 bis 4	Gesamtvolumen (ml/kg/d)	Flasche A	Flasche B
1	213,3 ± 83,9	99,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5
2	148,4 ± 15,9	97,5 ± 1,8	2,5 ± 1,8
3	125,5 ± 32,7	98,6 ± 1,8	1,4 ± 1,8
4	156,5 ± 12,8	98,7 ± 1,4	1,3 ± 1,4
5	143,9 ± 4,6	98,6 ± 1,7	1,4 ± 1,7
6	184,1 ± 83,5	99,0 ± 0,7	1,0 ± 0,7
7	144,1 ± 11,1	99,3 ± 1,0	0,7 ± 1,0
8	154,4 ± 4,9	98,4 ± 1,3	1,6 ± 1,3
Tag 5 bis 8			
1	126,6 ± 15,7	98,3 ± 1,4	1,7 ± 1,4
2	119,3 ± 14,9	97,7 ± 2,0	2,3 ± 2,0
3	130,1 ± 14,4	98,7 ± 0,7	1,3 ± 0,7
4	128,7 ± 17,7	99,3 ± 0,7	0,7 ± 0,7
5	120,8 ± 20,5	98,2 ± 0,8	1,8 ± 0,8
6	113,0 ± 16,1	97,9 ± 1,3	2,1 ± 1,3
7	148,7 ± 40,3	99,0 ± 1,3	1,0 ± 1,3
8	127,7 ± 17,0	98,1 ± 1,3	1,9 ± 1,3
Tag 9 bis 12			
1	127,5 ± 13,5	96,7 ± 2,2	3,3 ± 2,2
2	116,1 ± 6,5	95,5 ± 2,6	4,5 ± 2,6
3	121,5 ± 8,9	97,9 ± 1,1	2,1 ± 1,1
4	128,8 ± 6,3	97,6 ± 1,2	2,4 ± 1,2
5	113,5 ± 7,8	98,1 ± 0,7	1,9 ± 0,7
6	109,7 ± 13,2	97,0 ± 1,2	3,0 ± 1,2
7	119,3 ± 5,7	98,6 ± 0,7	1,4 ± 0,7
8	130,3 ± 6,5	96,3 ± 2,1	3,7 ± 2,1
Tag 13 bis 16			
1	191,2 ± 6,7	94,6 ± 5,8	5,4 ± 5,8
2	153,7 ± 23,8	65,3 ± 14,9	34,7 ± 14,9
3	195,8 ± 32,6	98,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8
4	138,7 ± 13,9	96,7 ± 1,8	3,3 ± 1,8
5	134,1 ± 4,9	96,2 ± 2,9	3,8 ± 2,9
6	134,6 ± 9,4	92,3 ± 4,5	7,7 ± 4,5
7	138,3 ± 8,4	97,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
8	166,5 ± 25,0	94,6 ± 3,8	5,4 ± 3,8
Tag 17 bis 20			
1	184,7 ± 27,8	98,4 ± 0,7	1,6 ± 0,7
2	170,3 ± 36,1	40,4 ± 10,4	59,6 ± 10,4
3	243,6 ± 51,5	98,0 ± 1,0	2,0 ± 1,0
4	128,6 ± 9,3	93,4 ± 3,9	6,6 ± 3,9
5	130,4 ± 19,9	96,6 ± 2,1	3,4 ± 2,1
6	127,0 ± 17,0	94,8 ± 4,4	5,2 ± 4,4
7	146,6 ± 16,7	98,5 ± 1,1	1,5 ± 1,1
8	157,0 ± 16,9	92,5 ± 2,7	7,5 ± 2,7
Tag 21 bis 24			
1	116,4 ± 13,5	97,2 ± 0,8	2,8 ± 0,8
2	98,3 ± 17,2	70,8 ± 19,4	29,2 ± 19,4
3	118,4 ± 5,6	97,0 ± 1,7	3,0 ± 1,7
4	99,5 ± 5,3	96,2 ± 1,7	3,8 ± 1,7
5	104,0 ± 9,6	96,1 ± 1,8	3,9 ± 1,8
6	96,1 ± 4,4	94,6 ± 3,9	5,4 ± 3,9
7	105,6 ± 4,2	97,3 ± 0,8	2,7 ± 0,8
8	117,6 ± 19,3	97,0 ± 3,6	3,0 ± 3,6

Tabelle 3.2.1.2b: Individualwerte der Gruppe 1

Tag 1 bis 4	Körpergewicht (g)	Kokainaufnahme (mg/kg/d)
1	231,6 ± 15,2	19,4 ± 7,1
2	239,4 ± 10,5	20,7 ± 8,2
3	238,2 ± 9,9	13,7 ± 12,8
4	237,9 ± 10,2	21,3 ± 2,5
5	240,6 ± 12,2	0,7 ± 0,2
6	247,4 ± 11,6	0,6 ± 0,3
7	224,8 ± 10,3	1,1 ± 0,6
8	234,3 ± 13,2	16,5 ± 8,5
Tag 5 bis 8		
1	268,9 ± 8,6	12,3 ± 6,2
2	272,1 ± 11,7	18,2 ± 4,3
3	269,1 ± 11,2	16,0 ± 9,1
4	267,5 ± 11,0	23,5 ± 1,1
5	324,7 ± 34,8	14,5 ± 10,3
6	277,6 ± 6,3	0,7 ± 0,3
7	246,1 ± 5,2	11,9 ± 8,5
8	267,1 ± 9,3	8,7 ± 5,1
Tag 9 bis 12		
1	299,5 ± 13,7	3,2 ± 1,6
2	300,0 ± 9,6	14,0 ± 6,6
3	297,6 ± 9,5	13,2 ± 3,8
4	296,6 ± 9,4	17,7 ± 4,9
5	304,6 ± 9,0	11,0 ± 8,3
6	303,9 ± 8,3	10,9 ± 8,9
7	269,8 ± 7,1	12,8 ± 4,9
8	298,0 ± 11,9	10,5 ± 2,3
Tag 13 bis 16		
1	322,6 ± 6,9	14,7 ± 11,9
2	326,1 ± 10,2	20,4 ± 4,1
3	326,0 ± 9,2	18,8 ± 4,3
4	319,6 ± 7,5	23,1 ± 10,6
5	331,0 ± 7,7	13,3 ± 6,5
6	326,6 ± 9,0	23,4 ± 5,5
7	291,5 ± 6,6	17,2 ± 4,9
8	320,4 ± 8,5	15,4 ± 4,7
Tag 17 bis 20		
1	342,4 ± 5,5	17,2 ± 10,3
2	349,4 ± 3,3	21,6 ± 3,8
3	348,6 ± 6,1	14,4 ± 10,1
4	339,2 ± 6,3	19,7 ± 4,3
5	349,2 ± 2,7	29,0 ± 9,5
6	342,6 ± 4,2	26,5 ± 18,3
7	308,1 ± 3,5	13,8 ± 8,6
8	338,4 ± 5,7	19,6 ± 6,8
Tag 21 bis 24		
1	353,0 ± 4,9	9,7 ± 4,3
2	361,2 ± 4,6	9,9 ± 3,5
3	361,2 ± 5,0	8,5 ± 4,7
4	350,1 ± 3,7	11,9 ± 5,1
5	367,0 ± 5,2	12,6 ± 5,1
6	356,7 ± 4,2	14,7 ± 5,8
7	317,7 ± 4,3	10,7 ± 5,9
8	350,2 ± 6,6	13,6 ± 2,0

Tabelle 3.2.1.3a: Individualwerte Gruppe 2

Tag 1 bis 4	Gesamtvolumen (ml/kg/d)	Flasche A	Flasche B
1	146,7 ± 19,7	35,5 ± 17,1	64,5 ± 17,1
2	169,0 ± 13,3	37,7 ± 27,2	62,3 ± 27,2
3	146,6 ± 9,1	54,7 ± 41,4	45,3 ± 41,4
4	171,4 ± 20,4	36,9 ± 12,7	63,1 ± 12,7
5	164,0 ± 8,4	97,8 ± 0,8	2,2 ± 0,8
6	170,9 ± 8,4	98,2 ± 0,8	1,8 ± 0,8
7	175,9 ± 5,9	96,7 ± 1,8	3,3 ± 1,8
8	158,4 ± 13,8	48,8 ± 25,4	51,2 ± 25,4
Tag 5 bis 8			
1	133,9 ± 13,3	52,4 ± 26,3	47,6 ± 26,3
2	134,1 ± 9,3	31,3 ± 19,1	68,7 ± 19,1
3	122,9 ± 9,5	35,4 ± 35,0	64,6 ± 35,0
4	145,5 ± 7,4	19,0 ± 6,2	81,0 ± 6,2
5	163,9 ± 41,2	57,0 ± 25,9	43,0 ± 25,9
6	155,6 ± 4,3	97,8 ± 0,9	2,2 ± 0,9
7	146,4 ± 8,5	58,1 ± 29,9	41,9 ± 29,9
8	133,3 ± 11,7	66,9 ± 20,5	33,1 ± 20,5
Tag 9 bis 12			
1	122,2 ± 8,5	86,4 ± 7,8	13,6 ± 7,8
2	125,3 ± 7,8	44,8 ± 24,9	55,2 ± 24,9
3	115,0 ± 11,2	42,8 ± 13,8	57,2 ± 13,8
4	137,9 ± 4,2	35,9 ± 17,6	64,1 ± 17,6
5	133,1 ± 3,3	58,5 ± 31,0	41,5 ± 31,0
6	143,6 ± 15,5	62,8 ± 28,3	37,2 ± 28,3
7	143,5 ± 11,9	56,2 ± 13,6	43,8 ± 13,6
8	133,2 ± 4,9	60,9 ± 7,3	39,1 ± 7,3
Tag 13 bis 16			
1	155,3 ± 15,2	52,3 ± 39,2	47,7 ± 39,2
2	147,3 ± 8,1	30,8 ± 11,9	69,2 ± 11,9
3	165,6 ± 22,5	41,1 ± 22,3	58,9 ± 22,3
4	182,3 ± 35,9	38,0 ± 19,1	62,0 ± 19,1
5	188,9 ± 19,4	63,7 ± 19,7	36,3 ± 19,7
6	215,8 ± 32,3	46,0 ± 7,6	54,0 ± 7,6
7	197,1 ± 26,5	56,1 ± 12,2	43,9 ± 12,2
8	148,0 ± 7,8	48,2 ± 14,8	51,8 ± 14,8
Tag 17 bis 20			
1	168,2 ± 34,0	48,3 ± 31,3	51,7 ± 31,3
2	157,2 ± 17,9	31,5 ± 6,8	68,5 ± 6,8
3	160,8 ± 13,0	54,8 ± 31,9	45,2 ± 31,9
4	211,5 ± 40,8	53,1 ± 7,4	46,9 ± 7,4
5	224,6 ± 36,1	35,5 ± 18,3	64,5 ± 18,3
6	256,3 ± 62,9	51,8 ± 20,9	48,2 ± 20,9
7	202,8 ± 20,7	65,9 ± 20,4	34,1 ± 20,4
8	190,9 ± 33,3	49,9 ± 9,5	50,1 ± 9,5
Tag 21 bis 24			
1	105,6 ± 18,6	56,2 ± 12,9	43,8 ± 12,9
2	113,7 ± 13,9	57,2 ± 14,5	42,8 ± 14,5
3	104,5 ± 19,9	61,8 ± 15,7	38,2 ± 15,7
4	125,0 ± 22,7	52,7 ± 15,3	47,3 ± 15,3
5	127,4 ± 14,5	51,3 ± 17,3	48,7 ± 17,3
6	131,9 ± 9,0	45,2 ± 20,7	54,8 ± 20,7
7	128,8 ± 29,5	60,8 ± 17,8	39,2 ± 17,8
8	122,8 ± 24,6	43,5 ± 9,0	56,5 ± 9,0

Tabelle 3.2.1.3b: Individualwerte Gruppe 2

Tag 1 bis 4	Körpergewicht (g)	Morphinaufnahme (mg/kg/d)
1	220,9 ± 11,7	0,7 ± 0,7
2	239,2 ± 12,5	0,6 ± 0,4
3	229,4 ± 8,8	0,6 ± 0,3
4	232,1 ± 12,8	0,6 ± 0,4
5	249,4 ± 13,4	0,5 ± 0,5
6	233,7 ± 13,0	0,5 ± 0,5
7	242,3 ± 9,6	0,7 ± 0,3
8	240,4 ± 12,0	0,5 ± 0,6
Tag 5 bis 8		
1	252,8 ± 8,4	0,2 ± 0,1
2	277,7 ± 13,0	0,3 ± 0,3
3	259,0 ± 9,6	0,2 ± 0,2
4	266,9 ± 13,1	0,2 ± 0,2
5	281,7 ± 10,6	0,2 ± 0,2
6	272,6 ± 13,1	0,3 ± 0,1
7	271,3 ± 8,1	0,3 ± 0,1
8	273,1 ± 9,0	0,1 ± 0,1
Tag 9 bis 12		
1	285,8 ± 10,3	0,5 ± 0,5
2	309,8 ± 9,1	0,2 ± 0,3
3	288,2 ± 9,8	0,1 ± 0,1
4	300,7 ± 9,8	0,2 ± 0,0
5	313,2 ± 10,1	0,3 ± 0,2
6	310,5 ± 9,8	0,2 ± 0,1
7	300,2 ± 9,0	0,4 ± 0,2
8	299,3 ± 8,5	0,2 ± 0,2
Tag 13 bis 16		
1	310,7 ± 6,5	0,5 ± 0,4
2	329,9 ± 5,4	0,6 ± 0,4
3	311,9 ± 5,9	0,3 ± 0,2
4	328,3 ± 8,1	0,4 ± 0,2
5	333,0 ± 7,4	0,3 ± 0,2
6	336,6 ± 9,9	0,2 ± 0,1
7	324,7 ± 6,6	0,9 ± 1,4
8	323,2 ± 6,5	0,4 ± 0,3
Tag 17 bis 20		
1	330,7 ± 5,8	0,5 ± 0,5
2	348,0 ± 5,3	1,6 ± 0,4
3	330,2 ± 4,9	1,1 ± 0,7
4	349,4 ± 3,0	0,7 ± 0,3
5	350,6 ± 3,2	0,2 ± 0,1
6	366,2 ± 7,6	0,2 ± 0,1
7	342,2 ± 6,4	0,1 ± 0,1
8	338,8 ± 4,4	0,4 ± 0,3
Tag 21 bis 24		
1	345,1 ± 9,3	0,2 ± 0,1
2	355,8 ± 6,2	0,6 ± 0,4
3	342,5 ± 2,7	0,2 ± 0,1
4	363,1 ± 6,2	0,7 ± 0,7
5	363,2 ± 5,3	0,2 ± 0,1
6	382,2 ± 9,9	0,2 ± 0,1
7	357,0 ± 4,8	0,1 ± 0,1
8	349,8 ± 5,7	0,1 ± 0,1

Tabelle 3.2.1.4a: Individualwerte Gruppe 3

Tag 1 bis 4	Gesamtvolumen (ml/kg/d)	Flasche A	Flasche B
1	190,8 ± 10,7	98,3 ± 1,6	1,7 ± 1,6
2	174,6 ± 13,7	98,4 ± 1,1	1,6 ± 1,1
3	152,4 ± 9,2	98,1 ± 1,0	1,9 ± 1,0
4	130,7 ± 8,0	97,7 ± 1,8	2,3 ± 1,8
5	155,0 ± 7,5	98,3 ± 1,6	1,7 ± 1,6
6	145,1 ± 11,2	98,3 ± 1,5	1,7 ± 1,5
7	171,3 ± 11,4	98,0 ± 0,7	2,0 ± 0,7
8	169,5 ± 9,8	98,6 ± 1,7	1,4 ± 1,7
Tag 5 bis 8			
1	141,9 ± 26,8	98,9 ± 0,8	1,1 ± 0,8
2	139,6 ± 38,2	98,3 ± 1,3	1,7 ± 1,3
3	121,2 ± 24,6	98,3 ± 1,4	1,7 ± 1,4
4	113,0 ± 7,3	97,9 ± 1,6	2,1 ± 1,6
5	120,5 ± 7,5	98,2 ± 1,7	1,8 ± 1,7
6	121,1 ± 19,2	97,4 ± 0,9	2,6 ± 0,9
7	136,0 ± 25,3	97,6 ± 0,7	2,4 ± 0,7
8	133,4 ± 18,8	98,9 ± 0,6	1,1 ± 0,6
Tag 9 bis 12			
1	141,8 ± 3,2	92,8 ± 6,7	7,2 ± 6,7
2	122,3 ± 5,7	96,3 ± 4,7	3,7 ± 4,7
3	110,8 ± 6,3	97,4 ± 1,7	2,6 ± 1,7
4	109,8 ± 3,8	95,9 ± 0,9	4,1 ± 0,9
5	123,1 ± 4,0	94,4 ± 2,8	5,6 ± 2,8
6	115,1 ± 8,3	96,5 ± 2,4	3,5 ± 2,4
7	136,0 ± 14,0	94,8 ± 3,0	5,2 ± 3,0
8	126,4 ± 8,9	96,3 ± 2,6	3,7 ± 2,6
Tag 13 bis 16			
1	184,7 ± 17,8	94,3 ± 3,6	5,7 ± 3,6
2	156,0 ± 8,0	92,1 ± 5,5	7,9 ± 5,5
3	128,6 ± 16,2	95,0 ± 3,1	5,0 ± 3,1
4	149,5 ± 15,6	94,6 ± 2,1	5,4 ± 2,1
5	137,2 ± 12,5	96,3 ± 3,5	3,7 ± 3,5
6	126,2 ± 4,3	97,2 ± 1,4	2,8 ± 1,4
7	172,4 ± 32,7	88,0 ± 19,3	12,0 ± 19,3
8	152,6 ± 37,9	94,1 ± 4,2	5,9 ± 4,2
Tag 17 bis 20			
1	221,6 ± 21,2	95,6 ± 3,8	4,4 ± 3,8
2	154,6 ± 12,6	78,3 ± 7,4	21,7 ± 7,4
3	130,0 ± 16,1	82,6 ± 12,4	17,4 ± 12,4
4	158,5 ± 11,6	91,4 ± 5,1	8,6 ± 5,1
5	150,3 ± 30,7	97,6 ± 1,9	2,4 ± 1,9
6	133,3 ± 2,2	97,6 ± 1,2	2,4 ± 1,2
7	164,8 ± 18,7	98,3 ± 1,0	1,7 ± 1,0
8	181,3 ± 35,1	95,2 ± 3,1	4,8 ± 3,1
Tag 21 bis 24			
1	130,9 ± 17,3	96,5 ± 1,4	3,5 ± 1,4
2	112,9 ± 7,1	89,1 ± 6,7	10,9 ± 6,7
3	101,6 ± 17,1	95,1 ± 3,5	4,9 ± 3,5
4	99,4 ± 15,7	94,5 ± 2,6	5,5 ± 2,6
5	107,6 ± 11,5	96,7 ± 2,1	3,3 ± 2,1
6	104,8 ± 25,1	95,9 ± 3,0	4,1 ± 3,0
7	120,3 ± 18,7	97,6 ± 1,0	2,4 ± 1,0
8	115,2 ± 19,0	73,6 ± 42,0	1,7 ± 1,0

Tabelle 3.2.1.4b: Individualwerte Gruppe 3

Tag 1 bis 4	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/d)	Kokain-aufnahme (mg/kg/d)
1	235,0 ± 9,6	0,5 ± 0,4	18,8 ± 4,3
2*	227,7 ± 9,2	0,2 ± 0,1	14,5 ± 3,7
3	229,7 ± 12,4	0,6 ± 0,8	23,4 ± 2,5
4	238,2 ± 12,7	0,3 ± 0,1	25,9 ± 1,7
5	230,6 ± 11,2	0,5 ± 0,7	25,0 ± 2,9
6	223,3 ± 12,1	0,4 ± 0,4	28,0 ± 5,7
7	241,1 ± 12,4	0,7 ± 0,4	26,5 ± 5,8
8	230,1 ± 12,4	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,3
Tag 5 bis 8			
1	262,1 ± 8,2	0,3 ± 0,1	23,1 ± 3,7
2	257,2 ± 10,5	0,5 ± 0,5	9,1 ± 5,2
3	262,8 ± 8,1	0,7 ± 0,3	18,3 ± 8,0
4	273,5 ± 10,7	0,3 ± 0,4	24,2 ± 3,9
5	264,9 ± 6,5	0,4 ± 0,1	21,2 ± 6,1
6	257,8 ± 15,5	0,6 ± 0,7	27,2 ± 3,7
7	273,5 ± 13,4	0,5 ± 0,5	27,2 ± 3,0
8	267,7 ± 9,3	0,2 ± 0,2	1,6 ± 1,9
Tag 9 bis 12			
1	286,8 ± 7,2	0,1 ± 0,0	17,3 ± 8,1
2	293,6 ± 10,0	0,1 ± 0,1	11,6 ± 8,6
3	289,7 ± 7,2	0,3 ± 0,3	18,5 ± 9,1
4	303,6 ± 6,5	0,1 ± 0,2	22,0 ± 1,4
5	295,7 ± 10,6	0,2 ± 0,2	15,9 ± 4,9
6	291,4 ± 11,3	0,5 ± 0,5	24,7 ± 1,3
7	305,3 ± 7,3	0,2 ± 0,1	19,4 ± 0,9
8	302,0 ± 9,0	0,1 ± 0,1	0,5 ± 0,4
Tag 13 bis 16			
1	306,1 ± 8,2	0,5 ± 0,4	21,3 ± 11,7
2	317,9 ± 5,5	0,2 ± 0,1	13,4 ± 11,3
3	314,4 ± 6,8	0,2 ± 0,1	28,9 ± 5,9
4	327,7 ± 9,0	0,2 ± 0,1	24,2 ± 8,5
5	322,8 ± 12,7	0,2 ± 0,1	14,4 ± 5,9
6	315,0 ± 7,4	0,7 ± 0,5	27,0 ± 4,1
7	331,1 ± 7,2	0,4 ± 0,2	29,8 ± 9,3
8	328,8 ± 7,3	0,2 ± 0,3	1,2 ± 1,3
Tag 17 bis 20			
1	320,4 ± 6,2	0,7 ± 1,0	26,3 ± 12,1
2	337,6 ± 5,0	0,3 ± 0,2	6,6 ± 7,7
3	334,5 ± 4,9	0,4 ± 0,5	40,6 ± 6,9
4	347,7 ± 7,6	0,2 ± 0,0	27,4 ± 5,7
5	350,9 ± 8,3	0,2 ± 0,2	18,1 ± 3,0
6	335,0 ± 5,2	0,7 ± 0,5	22,5 ± 7,0
7	351,2 ± 6,7	0,3 ± 0,2	28,4 ± 9,1
8	350,7 ± 6,8	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,3
Tag 21 bis 24			
1	330,6 ± 5,1	0,2 ± 0,1	8,4 ± 4,3
2	349,7 ± 5,9	0,2 ± 0,1	10,4 ± 3,8
3	346,6 ± 4,5	0,3 ± 0,1	15,6 ± 2,3
4	363,3 ± 7,0	0,2 ± 0,1	19,2 ± 3,7
5	358,0 ± 8,8	0,3 ± 0,2	11,2 ± 1,9
6	343,2 ± 1,2	0,3 ± 0,0	19,3 ± 4,5
7	367,2 ± 4,3	0,2 ± 0,1	20,2 ± 4,4
8	361,0 ± 4,8	0,2 ± 0,1	0,7 ± 0,1

Tabelle 3.2.1.5a: Individualwerte der Gruppe 4

Tag 1 bis 4	Gesamtvolumen (ml/kg/d)	Flasche A	Flasche B	Flasche C
1	154,7 ± 0,4	37,7 ± 11,6	1,5 ± 1,3	60,8 ± 12,1
2*	139,8 ± 8,4	47,5 ± 11,6	0,7 ± 0,5	51,8 ± 12,0
3	171,7 ± 16,8	29,2 ± 11,7	1,6 ± 2,0	69,2 ± 13,3
4	141,3 ± 11,6	6,9 ± 11,4	0,9 ± 0,4	92,2 ± 11,7
5	146,1 ± 16,0	12,8 ± 6,3	1,4 ± 2,0	85,8 ± 6,6
6	181,5 ± 20,5	22,0 ± 8,6	1,1 ± 0,9	76,8 ± 8,9
7	164,7 ± 11,8	17,4 ± 17,4	2,1 ± 1,2	80,5 ± 17,7
8	182,8 ± 12,3	97,5 ± 0,9	1,1 ± 0,4	1,4 ± 0,8
Tag 5 bis 8				
1	140,4 ± 18,7	14,5 ± 17,7	1,9 ± 0,8	83,5 ± 17,3
2	133,5 ± 21,8	62,6 ± 21,0	3,2 ± 2,9	34,1 ± 19,4
3	158,1 ± 18,9	39,0 ± 17,3	4,5 ± 1,9	56,5 ± 17,7
4	131,0 ± 17,3	5,9 ± 4,8	1,9 ± 2,7	92,2 ± 4,9
5	136,7 ± 28,8	20,3 ± 9,2	2,6 ± 0,9	77,0 ± 9,5
6	166,4 ± 41,8	13,0 ± 8,2	3,4 ± 2,7	4,2 ± 10,1
7	156,0 ± 29,9	9,0 ± 5,3	2,9 ± 2,3	88,1 ± 6,9
8	163,7 ± 40,2	94,6 ± 4,5	1,2 ± 0,9	4,2 ± 4,0
Tag 9 bis 12				
1	113,3 ± 4,7	20,7 ± 36,3	2,6 ± 0,3	76,7 ± 36,1
2	133,8 ± 8,0	55,7 ± 31,2	2,1 ± 0,9	42,2 ± 30,4
3	131,5 ± 35,3	28,1 ± 17,7	5,0 ± 4,7	66,9 ± 20,6
4	115,5 ± 8,9	2,4 ± 1,6	2,4 ± 3,1	95,2 ± 4,3
5	113,6 ± 4,1	26,0 ± 23,0	4,0 ± 2,9	70,0 ± 21,7
6	151,0 ± 1,3	12,3 ± 6,9	6,0 ± 6,3	81,7 ± 4,4
7	133,6 ± 11,8	24,7 ± 3,8	2,5 ± 1,8	72,9 ± 4,5
8	134,1 ± 13,6	96,2 ± 2,8	1,8 ± 1,4	2,0 ± 1,4
Tag 13 bis 16				
1	162,8 ± 26,4	30,5 ± 23,7	6,4 ± 4,4	63,1 ± 26,3
2	170,8 ± 22,7	60,6 ± 25,5	2,6 ± 0,9	36,8 ± 25,2
3	183,1 ± 19,2	19,2 ± 12,8	2,0 ± 0,6	78,9 ± 13,1
4	149,0 ± 20,5	15,9 ± 25,0	2,4 ± 1,8	81,7 ± 26,4
5	143,9 ± 17,4	47,9 ± 18,4	2,6 ± 1,0	49,4 ± 18,3
6	200,4 ± 18,8	25,5 ± 10,2	7,0 ± 4,7	67,5 ± 9,4
7	196,2 ± 34,1	21,3 ± 8,9	3,8 ± 2,4	74,9 ± 10,6
8	176,3 ± 10,7	93,4 ± 8,0	2,9 ± 4,1	3,7 ± 4,0
Tag 17 bis 20				
1	204,5 ± 33,7	29,6 ± 21,8	6,1 ± 7,9	64,2 ± 27,5
2	184,7 ± 25,6	80,7 ± 17,9	3,2 ± 1,5	16,1 ± 16,9
3	233,6 ± 30,2	9,6 ± 5,5	3,5 ± 4,3	86,9 ± 9,7
4	152,9 ± 22,5	8,8 ± 5,6	2,2 ± 0,5	89,0 ± 6,0
5	139,8 ± 3,4	32,1 ± 8,2	3,3 ± 2,3	64,5 ± 10,3
6	194,8 ± 13,8	35,5 ± 11,0	7,0 ± 5,1	57,6 ± 15,7
7	236,2 ± 21,9	38,4 ± 14,2	2,3 ± 1,3	59,3 ± 13,9
8	209,8 ± 22,0	97,3 ± 1,1	1,7 ± 0,5	1,0 ± 0,7
Tag 21 bis 24				
1	124,2 ± 15,0	63,1 ± 13,2	4,0 ± 2,4	32,9 ± 13,9
2	127,4 ± 7,2	56,3 ± 13,4	3,0 ± 0,9	40,6 ± 13,9
3	117,9 ± 16,3	26,8 ± 11,1	6,1 ± 3,0	67,1 ± 10,0
4	104,7 ± 18,1	4,8 ± 3,8	3,7 ± 1,7	91,4 ± 4,9
5	110,7 ± 23,3	43,0 ± 12,1	5,7 ± 5,5	51,3 ± 7,4
6	134,0 ± 4,9	22,6 ± 16,8	5,2 ± 0,7	72,2 ± 16,7
7	131,9 ± 8,3	20,6 ± 13,4	3,4 ± 1,2	76,0 ± 13,6
8	116,2 ± 4,5	94,2 ± 1,4	2,8 ± 1,4	3,0 ± 0,5

Tabelle 3.2.1.5b: Individualwerte der Gruppe 4

* Aufgrund eines Meßfehlers nur Tag 2 bis Tag 4; (Ratte 8 blieb bei den statistischen Betrachtungen unbeachtet)

Alle Tiere zeigten eine stetige Gewichtszunahme, die sich mit den Daten der Zulieferfirma deckte. Die Aufnahme der Morphin-, Kokain- und der Morphin-Kokainlösung erfolgte freiwillig. Die Trinklösungen hatten keinen Einfluß auf die Entwicklung oder das Wachstum der Tiere.

Die während des Wiegevorganges und exemplarisch an je einem Tag-Nacht-Zyklus pro Versuchsabschnitt durchgeführten Beobachtungen zeigten keine Entzugszeichen, wie z. B. „wet dog shakes“ von Seiten des Morphinkonsums. Die Tiere, welche eine hohe Kokainaufnahme zeigten, waren während des Wiegevorganges unruhiger und wiesen einen veränderten Tag-Nacht-Zyklus auf. Dies fiel vor allem dadurch auf, daß die Tiere bereits vor Betreten des Versuchsraumes wach in ihren Käfigen umherschneüffelten (im Gegensatz zu den Tieren, die keinen hohen Kokainkonsum zeigten, bzw. keine Kokainlösung zur Verfügung hatten).

Die freiwillige Aufnahme der Morphin-Kokain-Lösung orientierte sich an der Morphinkonzentration. Die aufgenommene Morphinmenge lag im Bereich der freiwilligen Aufnahme von Morphin. Dies führte zu einer verminderten Kokainaufnahme beim Angebot einer Morphin-Kokain-Lösung.

Beim Angebot einer Morphin- und einer Kokainlösung (separate Darbietung) kam es zu einer Erhöhung der Kokainaufnahme im Vergleich zum alleinigen Angebot einer Kokainlösung.

In den Individualwerttabellen wird deutlich, daß bezüglich der freiwilligen Aufnahme der verschiedenen Drogen hohe interindividuelle Unterschiede bei relativ konstanten intraindividuellen Werten bestehen.

Im folgenden Abschnitt werden oben genannte Ergebnisse anhand von Detailfragen näher erläutert.

Experiment 1 sollte bei der Beantwortung der folgenden Fragen helfen:

1. Welchen Einfluß haben die verschiedenen Trinklösungen auf das aufgenommene Gesamtvolumen?

2. Welchen Einfluß hat das Angebot einer Kokainlösung auf die freiwillige Aufnahme von Morphinlösungen unterschiedlicher Konzentration (Drei-Flaschen-Wahl)?
3. Welchen Einfluß hat das Angebot von Morphinlösungen unterschiedlicher Konzentration auf die freiwillige Aufnahme von Kokain (Drei-Flaschen-Wahl)?
4. Welche Unterschiede bewirkt die gemeinsame Darbietung (Gruppe 1) im Vergleich zur getrennten Darbietung (Gruppe 4)?
5. Welchen Einfluß hat eine sinkende Morphinkonzentration in einer Morphin-Kokainlösung auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain in Form einer Morphin-Kokainlösung?
6. Welchen Einfluß haben Beimengung und Entfernung von Saccharin auf die freiwillige Aufnahme von Kokainlösung?
7. Welchen Einfluß haben Beimengung und Entfernung von Saccharin auf die freiwillige von Morphinlösung?
8. Welchen Einfluß haben Beimengung und Entfernung von Saccharin auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung?

Frage 1: Welchen Einfluß haben die verschiedenen Trinklösungen auf das aufgenommene Gesamtvolumen?

Tabelle 3.2.1.6 zeigt das aufgenommene Gesamtvolumen der Gruppen 1 bis 4 in allen Versuchsabschnitten in ml/kg Körpergewicht pro Tag.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Abschnitt 1	150 ± 43.4	163 ± 14.5 ¹	161 ± 20.9 ¹	158 ± 18.4 ¹
Abschnitt 2	127 ± 13.6 ^{ac}	139 ± 12.1 ²	128 ± 13.4 ^c	146 ± 16.5 ²
Abschnitt 3	121 ± 10.5 ^{a35}	132 ± 12.7 ^{b3}	123 ± 12.9 ³	127 ± 19.1 ³
Abschnitt 4 (S)	157 ± 37.6	175 ± 27.8 ^{b4}	151 ± 25.6 ^c	172 ± 25.6 ⁴
Abschnitt 5 (S)	181 ± 96.2 ^{ac5}	197 ± 38.2 ^{b5}	162 ± 31.3 ^{c5}	192 ± 41.5 ⁵
Abschnitt 6	107 ± 13.2 ^{ac}	120 ± 14.2	112 ± 13.7	122 ± 16.9

Tabelle 3.2.1.6: Gesamtvolumen in ml/kg/d

Das täglich aufgenommene Gesamtvolumen wurde durch die angebotenen Trinklösungen bzw. deren Inhaltsstoffe beeinflusst. Die wohl deutlichsten Änderungen

wurden durch Beimengung und Entfernung des Saccharins (Abschnitte, in denen die Trinklösungen Saccharin enthielten sind mit (S) gekennzeichnet) verursacht. Diese Veränderungen sind (so fern sie statistisch signifikant waren) in Tabelle 3.2.1.6 durch die Exponenten 3 bis 5 (3: signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 4, 4: signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 5, 5: signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 6) gekennzeichnet (analog zu Tabelle 3.2.1.1a + b). Die Erhöhung durch die Saccharinbeimengung, der weitere Anstieg durch Erhöhung der Saccharinkonzentration und die Verminderung des Gesamtvolumens bei Wegnahme des Saccharins zeigte sich in allen Gruppen.

Die Exponenten a bis c zeigen signifikante Unterschiede beim Vergleich des aufgenommenen Gesamtvolumens der Gruppen miteinander (a: signifikant beim Vergleich mit Gruppe 2, b: signifikant beim Vergleich mit Gruppe 3, c signifikant beim Vergleich mit Gruppe 4). Auffallend war, daß Gruppen, die in einer Trinklösung Morphin enthalten hatten, aber keine Kokainlösung in einer Extraflasche zur Verfügung hatten, abschnittsweise signifikant weniger Gesamtvolumen aufnahmen als Tiere der Gruppen, die die Möglichkeit hatten, Kokainlösung zu trinken.

Es ließ sich kein Einfluß der verschiedenen Trinklösungen auf das aufgenommene Gesamtvolumen nachweisen.

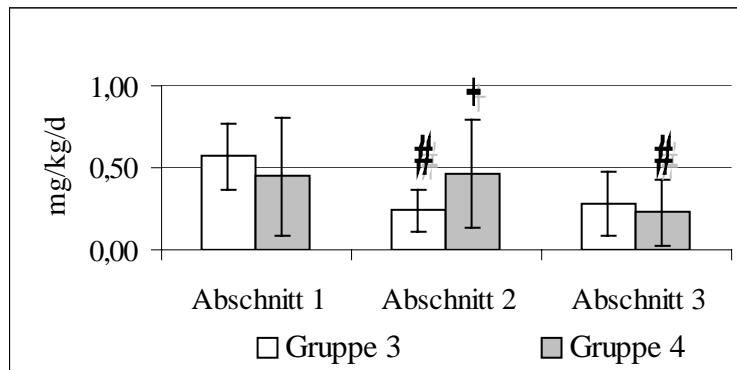
Frage 2: Welchen Einfluß hat das Angebot einer Kokainlösung auf die freiwillige Aufnahme von Morphinlösungen unterschiedlicher Konzentration?

Es wurde die Morphinaufnahme in den Abschnitten 1 bis 3 der Gruppe 4 miteinander verglichen. Außerdem wurde die Morphinaufnahme der Gruppe 4 mit der Morphinaufnahme der Gruppe 3 in den Abschnitten 1 bis 3 verglichen.

Gruppe 4 hatte die Wahl zwischen Wasser, Morphin- und Kokainlösung. Gruppe 3 konnte zwischen Wasser und Morphinlösung wählen. Die Morphinkonzentration wurde in beiden Gruppen ausgehend von 0.02% (Abschnitt 1) über 0.01% (Abschnitt 2) auf 0.005% (Abschnitt 3) gesenkt.

Die Kokainkonzentration blieb konstant bei 0.02%.

Graphik 3.2.1.1 zeigt die durchschnittlich aufgenommene Morphinmenge in mg/kg Körpergewicht pro Tag der Gruppen 3 und 4 in den Abschnitten 1 bis 3.



Graphik 3.2.1.1 Morphinaufnahme in mg/kg/d

Der mit + gekennzeichnete Wert zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p \leq 0.01$) beim Vergleich des entsprechenden Abschnittes der Gruppen 3 und 4. Es zeigte sich, daß lediglich in Abschnitt 2 eine signifikant niedrigere Morphinaufnahme in Gruppe 3 erfolgte. In Gruppe 3 schienen sich die Tiere schneller festzulegen, ob sie die Morphinlösung aufnehmen wollen oder nicht. Das Angebot einer Kokainlösung hatte im allgemeinen keinen Effekt auf die freiwillige Aufnahme von Morphin.

Die mit # gekennzeichneten Werte zeigen einen statistisch signifikanten Wert ($p \leq 0.01$) beim Vergleich innerhalb der Gruppe mit dem jeweils darauffolgenden Abschnitt.

Die Morphinaufnahme war in beiden Gruppen sehr gering. Die signifikant größeren Werte in Abschnitt 1 (Gruppe 3) und Abschnitt 2 (Gruppe 4) sind offenbar auf die Verminderung der Morphinkonzentration zurückzuführen, da sich eine signifikante Verminderung der aufgenommenen Trinkmenge nicht zeigen ließ (siehe Tabelle 3.2.1.1a + b).

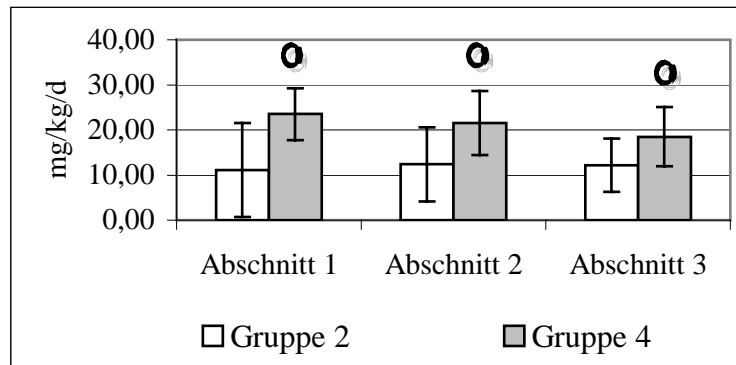
Das zusätzliche Angebot einer Kokainlösung hatte keinen Einfluß auf die freiwillige Aufnahme von Morphin.

Frage 3: Welchen Einfluß hat das Angebot von Morphinlösungen unterschiedlicher Konzentration auf die freiwillige Aufnahme von Kokain?

Es wurde die Kokainaufnahme der Gruppe 4 im Verlauf der Abschnitte 1 bis 3 verglichen. Desweiteren wurde Gruppe 2 als Kontrollgruppe herangezogen. Gruppe 4 erhielt die Wahl zwischen Wasser, Morphin- und Kokainlösung. Die Morphinkonzentration nahm ausgehend von 0.02% in Abschnitt 1 auf 0.005% in Abschnitt 3 ab.

Gruppe 2 konnte zwischen Wasser und Kokainlösung wählen. Die Kokainkonzentration war in beiden Gruppen mit 0.02% gleich und blieb über den gesamten Versuch konstant.

Graphik 3.2.1.2 zeigt die Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag der Gruppen 2 und 4 in den Abschnitten 1 bis 3.



Graphik 3.2.1.2: Kokainaufnahme in mg/kg/d

Gruppe 4 zeigte eine signifikant höhere Kokainaufnahme als Gruppe 2 (angezeigt durch #). Das Angebot einer Morphinlösung in einer dritten Trinkflasche erhöhte die freiwillige Aufnahme von Kokain.

Das zusätzliche Angebot einer Morphinlösung erhöhte die freiwillige Aufnahme von Kokain unabhängig von der Morphinkonzentration.

Frage 4: Welche Unterschiede bewirkt die gemeinsame Darbietung von Morphin und Kokain (in Form einer Morphin-Kokainlösung) im Vergleich zur getrennten Darbietung (Drei-Flaschen-Wahl) ?

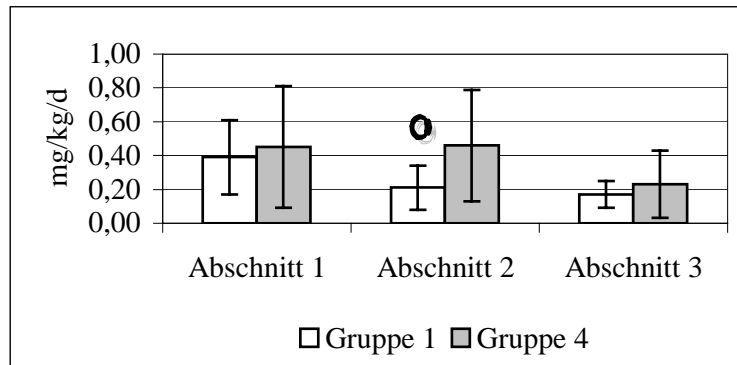
Es wurden die Gruppen 1 und 4 miteinander verglichen. Tabelle 3.2.1.7 zeigt die Kokainaufnahme der Gruppen 1 und 4.

Kokainaufnahme	Gruppe 1	Gruppe 4
Abschnitt 1	0.39 ± 0.22	23.5 ± 5.7 *
Abschnitt 2	0.21 ± 0.13	21.5 ± 7.1 *
Abschnitt 3	0.33 ± 0.16	18.5 ± 6.6 *

Tabelle 3.2.1.7: Kokainaufnahme in mg/kg/d

Die Kokainaufnahme war bei getrennter Darbietung signifikant höher gekennzeichnet durch *; vgl. Tabelle 3.2.1.1a + b).

Graphik 3.2.1.3 zeigt die Morphinaufnahme der Gruppen 1 und 4 in den Abschnitten 1 bis 3.



Graphik 3.2.1.3: Morphinaufnahme in mg/kg/d

Die Morphinaufnahme zeigte keine wesentlichen Unterschiede. Lediglich in Abschnitt 2 war sie in Gruppe 1 signifikant niedriger als in Gruppe 4 (gekennzeichnet durch #).

Bei Darbietung in Form einer Morphin-Kokainlösung war die Kokainaufnahme vermindert im Vergleich zur getrennten Darbietung. Die Morphinaufnahme zeigte keine Unterschiede.

Frage 5: Welchen Einfluß hat eine sinkende Morphinkonzentration in einer Morphin-Kokainlösung auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain in Form einer Morphin-Kokainlösung?

Gruppe 1 erhielt die Wahl zwischen Wasser und einer Morphin-Kokainlösung, deren Morphinkonzentration in den Abschnitten 1 bis 3 abnahm (0.02%, 0.01%, 0.005%). Die Kokainkonzentration wurde in Abschnitt 2 von 0.02% in Abschnitt 1 auf 0.01% gesenkt. Weitere Veränderungen der Kokainkonzentration fanden nicht statt.

Um den Effekt der Darbietung in einer Morphin-Kokainlösung auf die Aufnahme der einzelnen Drogen zu untersuchen, wurden die Gruppen 2 und 3 herangezogen. Gruppe 2 hatte die Wahl zwischen Wasser und einer Kokainlösung. Die Kokainkonzentration blieb in Gruppe 2 mit 0.02% konstant. Gruppe 3 konnte zwischen Wasser und Morphinlösung wählen. Die Morphinkonzentration veränderte sich analog zu Gruppe 1.

Die Beantwortung dieser Frage ist in drei Teile geteilt:

- a) Freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung
- b) Morphinaufnahme
- c) Kokainaufnahme

a) Freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung

Tabelle 3.2.1.8 zeigt das von Gruppe 1 in den Abschnitten 1 bis 3 durchschnittlich aufgenommene Gesamtvolumen und den prozentualen Anteil der Flasche C (enthielt eine Morphin-Kokainlösung) am Gesamtvolumen.

	Gesamtvolumen	Flasche C
Abschnitt 1	150 ± 43.4	4.4 ± 9.1
Abschnitt 2	127 ± 13.6	1.6 ± 1.1
Abschnitt 3	121 ± 10.5	2.8 ± 1.4 #

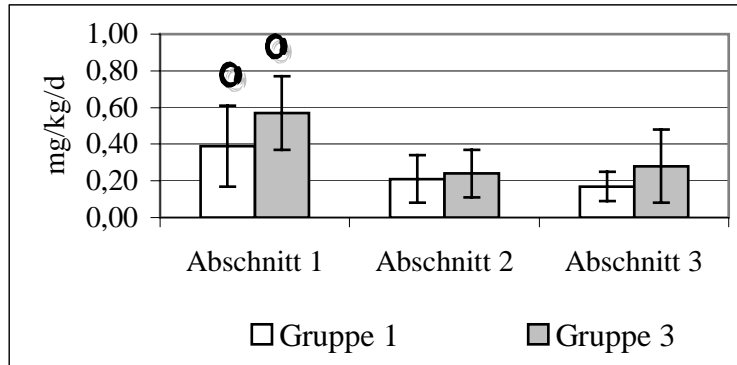
Tabelle 3.2.1.8: Gesamtvolumen und Flasche C in ml/kg/d

Der Anteil der Morphin-Kokainlösung am Gesamtvolumen war gering. Die Verminderung der Morphin- und Kokainkonzentration in Abschnitt 2 führte zu einer verminderten Aufnahme der Morphin-Kokainlösung, die nicht statistisch signifikant war. Die weitere Verminderung der Morphinkonzentration in Abschnitt 3 bewirkte eine statistisch signifikante Zunahme der Aufnahme (angezeigt durch #; vgl. Tabelle 3.2.1.1a + b).

Die Absenkung der Morphinkonzentration hatte einen sehr geringen Einfluß auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung.

b) Morphinaufnahme

Graphik 3.2.1.4 zeigt die aufgenommene Morphinmenge in mg/kg Körpergewicht der Gruppen 1 und 3 in den Abschnitten 1 bis 3.



Graphik 3.2.1.4: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die mit # gekennzeichneten Werte zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied beim Vergleich mit dem darauffolgenden Abschnitt an. In beiden Gruppen war die Morphinaufnahme in Abschnitt 2 gesunken. Dies ist auf die verminderte Morphinkonzentration in den Trinklösungen zurückzuführen, da sich der prozentuale Anteil der entsprechenden Trinkflasche (C in Gruppe 1 und B in Gruppe 2) nicht signifikant verändert hat (siehe Tabelle 3.2.1.1a + b).

Beim Vergleich von Gruppe 1 mit Gruppe 3 ließen sich keine signifikanten Werte feststellen.

Das Angebot von Morphin in Form einer Morphin-Kokainlösung hatte keinen Einfluß auf die freiwillige Aufnahme von Morphin.

c) Kokainaufnahme

Tabelle 3.2.1.9 zeigt die aufgenommene Kokainmenge in mg/kg Körpergewicht der Gruppen 1 und 2 in den Abschnitten 1 bis 3.

	Gruppe 1	Gruppe 2
Abschnitt 1	0.39 ± 0.22	11.1 ± 10.4 *
Abschnitt 2	0.21 ± 0.13 #	12.4 ± 8.2 *
Abschnitt 3	0.33 ± 0.16 #	12.2 ± 5.9 *

Tabelle 3.2.1.9: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

In Gruppe 1 zeigten sich statistisch signifikante Veränderungen bezüglich der Kokainaufnahme (gekennzeichnet mit #; vgl. Tabelle 3.2.1.1a und b). Die Kokainaufnahme nahm in Abschnitt 2 signifikant ab im Vergleich zu Abschnitt 1. In Abschnitt 3 war sie signifikant höher als in Abschnitt 2. Die Verminderung der Kokainaufnahme in

Abschnitt 2 ist auf die verminderte Kokainkonzentration zurückzuführen, da sich keine signifikanten Veränderungen im prozentualen Anteil der entsprechenden Trinkflasche (Flasche C) feststellen ließen. Die Erhöhung der Kokainaufnahme in Abschnitt 3 ging mit einer Erhöhung des prozentualen Anteils der Flasche C am Gesamtvolumen einher. Gruppe 2 nahm deutlich mehr Kokain auf als Gruppe 1. Diese deutliche Mehraufnahme erwies sich in allen hier betrachteten Abschnitten als statistisch signifikant (gekennzeichnet durch *).

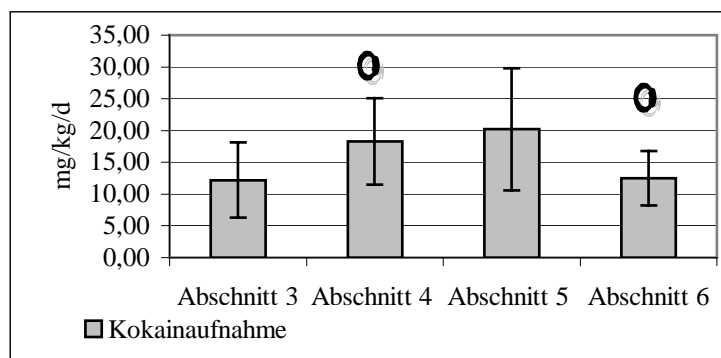
Das Angebot von Kokain in Form einer Morphin-Kokainlösung führte zu einer deutlich niedrigeren Aufnahme von Kokain. Eine sinkende Morphinkonzentration in einer Morphin-Kokain-Lösung führte zu einer gesteigerten Aufnahme dieser Lösung und somit zu einer Mehraufnahme von Kokain.

Die Höhe der freiwilligen Aufnahme von Kokain in Form einer Morphin-Kokainlösung war vermindert und hing von der Morphinkonzentration ab.

Frage 6: Welchen Einfluß haben Beimengung und Entfernung von Saccharin auf die freiwillige Aufnahme einer Kokainlösung?

Es wurden in Gruppe 2 die Abschnitte 3 bis 6 miteinander verglichen. Die Saccharinbeimengung fand in den Abschnitten 4 und 5 (gekennzeichnet durch S) mit den Konzentrationen 0.04% (Abschnitt 4) und 0.1% (Abschnitt 5) statt. Die Kokainkonzentration blieb unverändert.

Graphik 3.2.1.5 zeigt die Kokainaufnahme der Gruppe 2 in mg/kg Körpergewicht pro Tag in den Abschnitten 3 bis 6.



Graphik 3.2.1.5: Kokainaufnahme in mg/kg/d

Die Zugabe des Saccharins in Abschnitt 4 führte zu einer signifikant erhöhten Aufnahme von Kokain (gekennzeichnet durch #). Die weitere Erhöhung der

Saccharinkonzentration erhöhte die Aufnahme ebenfalls, allerdings nicht in einem signifikanten Ausmaß. Mit höherer Saccharinkonzentration zeigte sich eine höhere Standardabweichung. Dies zeigt, daß nicht alle Ratten im gleichen Ausmaß auf den hinzugefügten Süßereiz reagieren.

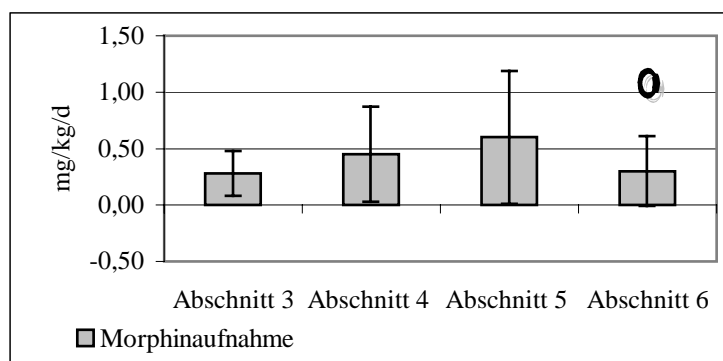
Die Entfernung des Saccharins verminderte die Kokainaufnahme auf Werte vor der Saccharinbeimengung. Diese Verminderung war statistisch signifikant (gekennzeichnet durch #). Das zwischenzeitlich beigemengte Saccharin führte nur zu einer temporären Erhöhung der Kokainaufnahme.

In Anwesenheit von Saccharin stieg die Kokainaufnahme. Der Einfluß des Saccharins ist von dessen Anwesenheit abhängig.

Frage 7: Welchen Einfluß haben Beimengung und Entfernung von Saccharin auf die freiwillige Aufnahme einer Morphinlösung?

Es wurden in Gruppe 3 die Abschnitte 3 bis 6 miteinander verglichen. Die Saccharinbeimengung fand in den Abschnitten 4 und 5 (gekennzeichnet durch S) mit den Konzentrationen 0.04% (Abschnitt 4) und 0.1% (Abschnitt 5) statt. Die Morphinkonzentration blieb unverändert.

Graphik 3.2.1.6 zeigt die Morphinaufnahme der Gruppe 3 in mg/kg Körpergewicht pro Tag in den Abschnitten 3 bis 6.



Graphik 3.2.1.6: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die Beimengung des Saccharins in Abschnitt 4 führte zu einer sichtbaren Erhöhung der Morphinaufnahme. Gleichzeitig stieg die Standardabweichung. Die Erhöhung war nicht signifikant. Die Erhöhung der Saccharinkonzentration in Abschnitt 5 führte zu einem weiteren Anstieg der Morphinaufnahme. Auch die Standardabweichung wurde größer.

Dies zeigt, daß nicht alle Ratten im gleichen Ausmaß auf den hinzugefügten Süßereiz reagierten. Die abrupte Entfernung des Saccharins führte zu einem Rückgang in der Morphinaufnahme. Dieser Abfall war statistisch signifikant (gekennzeichnet durch #). Auch hier kehrten die Versuchstiere zu Werten zurück, die vor der Saccharin-exposition vorhanden waren.

Der steigende Effekt des Saccharins war bezüglich der Morphinaufnahme nicht so stark wie bezüglich der Kokainaufnahme. Auch hinsichtlich der Morphinaufnahme war ein Einfluß des Saccharins nur bei dessen Anwesenheit erkennbar.

Die Beimengung von Saccharin führte zu einer erhöhten Morphinaufnahme. Die Entfernung des Saccharins reduzierte die Morphinaufnahme.

Frage 8: Welchen Einfluß haben Beimengung und Entfernung von Saccharin auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung?

Es wurden in Gruppe 1 die Abschnitte 3 bis 6 miteinander verglichen. Die Saccharinbeimengung fand in den Abschnitten 4 und 5 (gekennzeichnet durch S) mit den Konzentrationen 0.04% (Abschnitt 4) und 0.1% (Abschnitt 5) statt. Die Morphin- und Kokainkonzentration blieben unverändert.

Tabelle 3.2.1.10 zeigt die Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppe 1 in mg/kg Körpergewicht pro Tag in den Abschnitten 3 bis 6.

Gruppe 1	Morphinaufnahme	Kokainaufnahme
Abschnitt 3	0.17 ± 0.08	0.33 ± 0.16
Abschnitt 4 (S)	0.61 ± 0.85	1.23 ± 1.70
Abschnitt 5 (S)	0.88 ± 1.66	1.76 ± 3.31
Abschnitt 6	0.33 ± 0.43	0.67 ± 0.85

Tabelle 3.2.1.10: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Es ließen sich keine signifikanten Werte feststellen. Die Beimengung des Saccharins führte zwar zu einer sichtbaren Erhöhung der Aufnahme beider Drogen, gleichzeitig stieg die Standardabweichung an. Die hohe Standardabweichung weist darauf hin, daß eine einzelne Ratte besonders stark auf den neuen Süßereiz reagiert (s. Tabelle

3.2.1.2a). Die Morphin-Kokainlösung verhielt sich eher wie die Morphinlösung. Der Einfluß des Saccharins war gering.

Weder die Beimengung noch die Entfernung von Saccharin veränderte die Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung nicht.

3.2.2 Experiment 2

Experiment 2 kann in zwei Unterexperimente 2A und 2B unterteilt werden.

3.2.2A Experiment 2A

In Experiment 2A wurde der Frage nachgegangen, ob die Position der Trinkflaschen einen Einfluss auf die freiwillige Aufnahme der angebotenen Trinklösungen hat.

Desweiteren wurde untersucht, ob ein tägliches Erneuern der Trinkflaschen das Trinkverhalten der Versuchstiere beeinflusst.

Tabelle 3.2.2.1 zeigt den Versuchsablauf von Experiment 2A:

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Keine Rotation	Rotation	Neue Flaschen und Rotation

Tabelle 3.2.2.1: Versuchsablauf Experiment 2A

Die Versuchstiere hatten die Wahl zwischen Wasser, einer Morphinlösung und einer Kokainlösung (Näheres siehe Material und Methoden 2.2.2A).

Die Tabellen 3.2.2A.2a und 3.2.2A.2b zeigen eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von Experiment 2A. Gezeigt werden das durchschnittliche Körpergewicht der Versuchstiere in Gramm (g) und die durchschnittliche Morphin- und

Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag und jeweils die durchschnittliche Standardabweichung (Tabelle 3.2.2A.2a). Tabelle 3.2.2A.2b zeigt das durchschnittlich aufgenommene Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag und den durchschnittlichen prozentualen Anteil der Flaschen A, B und C am aufgenommenen Gesamtvolumen.

	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/d)	Kokain-aufnahme (mg/kg/d)
Gruppe 1			
Abschnitt 1	318 ± 15.3		
Abschnitt 2	347 ± 19.0	0.30 ± 0.28	13.6 ± 8.5
Abschnitt 3	369 ± 21.5	0.25 ± 0.15	11.3 ± 4.8 ^{a3}
Abschnitt 4	375 ± 17.7	0.18 ± 0.12	3.2 ± 4.2 ⁴
Abschnitt 5	382 ± 23.4	0.22 ± 0.17	6.9 ± 7.3
Gruppe 2			
Abschnitt 1	318 ± 7.2		
Abschnitt 2	350 ± 11.1	0.18 ± 0.15	14.7 ± 10.7 ²
Abschnitt 3	373 ± 13.9	0.24 ± 0.19	8.1 ± 7.4 ^{b3}
Abschnitt 4	386 ± 14.8	0.17 ± 0.12 ⁴	3.3 ± 5.7 ⁴
Abschnitt 5	393 ± 14.7	0.28 ± 0.15 ^b	7.8 ± 8.0
Gruppe 3			
Abschnitt 1	312 ± 12.5		
Abschnitt 2	341 ± 14.2	0.27 ± 0.25	12.2 ± 6.1
Abschnitt 3	362 ± 18.1	0.33 ± 0.16 ³	12.1 ± 4.3 ³
Abschnitt 4	375 ± 19.1	0.18 ± 0.14 ⁴	1.6 ± 2.5 ⁴
Abschnitt 5	378 ± 22.1	0.47 ± 0.17	5.1 ± 4.5

Tabelle 3.2.2A.2a: Übersichtstabelle (Körpergewicht und aufgenommene Drogenmenge)

^a signifikant beim Vergleich mit Gruppe 2 (gleicher Abschnitt)

^b signifikant beim Vergleich mit Gruppe 3 (gleicher Abschnitt)

¹ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 2 innerhalb der Gruppe

² signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 3 innerhalb der Gruppe

³ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 4 innerhalb der Gruppe

⁴ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 5 innerhalb der Gruppe

	Gesamtrink- volumen (ml/kg/d)	Flasche A % des Gesamtrink- volumens	Flasche B % des Gesamtrink- volumens	Flasche C % des Gesamtrink- volumens
Gruppe 1				
Abschnitt 1	145 ± 28.5 ¹	25.9 ± 15.9	16.4 ± 19.7	57.7 ± 19.7
Abschnitt 2	128 ± 20.6 ^{a2}	45.9 ± 30.9	2.3 ± 2.0	51.8 ± 30.3
Abschnitt 3	101 ± 11.9 ^{a3}	41.3 ± 24.3 ^{a3}	2.4 ± 1.4	56.3 ± 24.2 ³
Abschnitt 4	110 ± 24.3	82.8 ± 20.0	1.8 ± 1.2	15.4 ± 20.4 ⁴
Abschnitt 5	112 ± 29.6	68.4 ± 32.1	2.1 ± 1.6	29.5 ± 32.0
Gruppe 2				
Abschnitt 1	156 ± 36.6 ¹	37.0 ± 14.7	21.8 ± 13.3	41.2 ± 19.0
Abschnitt 2	144 ± 27.5 ^{b2}	50.0 ± 31.6	1.3 ± 1.1	48.8 ± 31.9 ²
Abschnitt 3	112 ± 14.8	61.8 ± 32.2 ^{b3}	2.2 ± 1.7	36.1 ± 32.1 ^{b3}
Abschnitt 4	121 ± 27.0 ^b	84.1 ± 23.2	1.6 ± 1.5 ⁴	14.3 ± 23.1 ⁴
Abschnitt 5	130 ± 49.0	64.8 ± 33.1	2.2 ± 1.4	33.0 ± 33.2
Gruppe 3				
Abschnitt 1	139 ± 22.4 ¹	24.6 ± 19.2	17.8 ± 12.2	56.8 ± 21.4
Abschnitt 2	121 ± 23.9 ²	48.0 ± 21.2 ²	2.8 ± 2.1	49.8 ± 21.2
Abschnitt 3	104 ± 16.2	38.6 ± 19.0 ³	3.1 ± 1.4 ³	58.3 ± 19.4 ³
Abschnitt 4	100 ± 18.0	91.0 ± 10.3 ⁴	1.8 ± 1.3 ⁴	7.2 ± 10.5 ⁴
Abschnitt 5	103 ± 13.5	70.5 ± 21.2	4.5 ± 1.9	25.0 ± 21.1

Tabelle 3.2.2A.2b: Übersichtstabelle mit aufgenommenen Gesamtvolumen und den prozentualen Anteilen der Flaschen A, B und C

^a signifikant beim Vergleich mit Gruppe 2 (gleicher Abschnitt)

^b signifikant beim Vergleich mit Gruppe 3 (gleicher Abschnitt)

¹ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 2 innerhalb der Gruppe

² signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 3 innerhalb der Gruppe

³ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 4 innerhalb der Gruppe

⁴ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 5 innerhalb der Gruppe

Die Tabellen 3.2.2A.3a bis 3.2.2A.5b stellen die Individualwerte der Einzeltiere dar.

Tag 1 bis 6	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/Tag)	Kokain-aufnahme (mg/kg/Tag)
1	303,2 ± 9,9		
2	328,0 ± 11,1		
3	318,0 ± 6,0		
4	288,8 ± 7,6		
5	321,3 ± 8,2		
6	330,8 ± 14,4		
7	314,0 ± 8,4		
8	318,7 ± 11,4		
9	339,3 ± 13,1		
Tag 7 bis 12			
1	333,5 ± 5,6	0,3 ± 0,3	16,4 ± 3,5
2	362,2 ± 10,5	0,2 ± 0,1	18,7 ± 2,4
3	337,8 ± 6,1	0,2 ± 0,1	11,4 ± 2,4
4	313,2 ± 5,7	0,3 ± 0,3	17,3 ± 4,5
5	349,2 ± 7,8	0,2 ± 0,2	11,9 ± 3,9
6	369,5 ± 9,9	0,2 ± 0,2	1,5 ± 1,8
7	337,0 ± 6,7	0,2 ± 0,2	1,3 ± 1,2
8	349,7 ± 10,9	0,7 ± 1,1	22,3 ± 1,1
9	371,2 ± 9,9	0,3 ± 0,3	21,7 ± 8,4
Tag 13 bis 18			
1	356,3 ± 6,9	0,3 ± 0,4	10,9 ± 3,9
2	387,0 ± 6,3	0,2 ± 0,2	12,9 ± 3,0
3	358,3 ± 4,7	0,2 ± 0,2	10,6 ± 4,4
4	333,0 ± 5,0	0,3 ± 0,2	15,5 ± 2,6
5	369,8 ± 5,1	0,3 ± 0,2	3,6 ± 1,8
6	401,5 ± 7,9	0,2 ± 0,2	8,1 ± 4,5
7	355,2 ± 3,3	0,2 ± 0,2	12,0 ± 4,4
8	365,2 ± 5,5	0,3 ± 0,2	14,8 ± 3,1
9	390,2 ± 5,3	0,1 ± 0,1	13,3 ± 2,8
Tag 19 bis 24			
1	369,5 ± 4,1	0,2 ± 0,2	1,0 ± 1,5
2	396,8 ± 3,2	0,2 ± 0,1	4,8 ± 6,2
3	368,8 ± 2,3	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,3
4	345,7 ± 1,9	0,2 ± 0,2	2,3 ± 3,3
5	379,0 ± 5,3	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,9
6	389,3 ± 10,4	0,1 ± 0,1	9,4 ± 9,4
7	367,8 ± 3,1	0,2 ± 0,1	1,2 ± 1,5
8	362,8 ± 11,3	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,4
9	397,3 ± 3,9	0,0 ± 0,1	8,2 ± 5,4
Tag 25 bis 28			
1	381,3 ± 4,8	0,1 ± 0,1	1,1 ± 0,7
2	399,5 ± 2,9	0,2 ± 0,1	14,2 ± 4,7
3	371,0 ± 0,8	0,4 ± 0,2	4,2 ± 4,2
4	335,5 ± 4,1	0,3 ± 0,2	7,5 ± 8,4
5	395,3 ± 7,3	0,3 ± 0,3	3,8 ± 2,9
6	398,8 ± 8,4	0,2 ± 0,3	16,8 ± 5,1
7	362,5 ± 3,4	0,1 ± 0,1	0,6 ± 0,6
8	384,3 ± 3,0	0,4 ± 0,0	0,8 ± 0,0
9	411,5 ± 7,1	0,1 ± 0,1	12,9 ± 5,8

Tabelle 3.2.2.A.3a: Individualwerte der Gruppe 1

Tag 1 bis 6	Gesamtvolumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.	Flasche C % des Ges.vol.
1	172,0 ± 40,2	15,5 ± 5,1	28,7 ± 7,6	55,9 ± 7,3
2	153,8 ± 13,4	26,8 ± 9,7	18,9 ± 10,5	54,3 ± 14,1
3	119,0 ± 13,1	20,0 ± 8,3	18,3 ± 11,2	61,6 ± 7,0
4	165,4 ± 70,7	52,0 ± 25,7	26,8 ± 20,9	21,2 ± 8,9
5	118,1 ± 9,0	28,5 ± 16,3	21,2 ± 11,0	50,3 ± 16,9
6	172,4 ± 18,9	26,1 ± 9,5	4,8 ± 4,7	69,1 ± 12,6
7	120,4 ± 17,0	21,8 ± 11,1	16,3 ± 10,8	61,9 ± 8,7
8	126,0 ± 12,9	18,0 ± 13,8	3,4 ± 2,4	78,5 ± 14,9
9	153,9 ± 19,2	24,2 ± 14,0	9,3 ± 10,3	66,4 ± 19,8
Tag 7 bis 12				
1	135,1 ± 13,6	37,6 ± 9,9	2,1 ± 2,2	60,3 ± 10,8
2	135,0 ± 17,9	28,4 ± 10,1	1,9 ± 1,5	69,8 ± 9,3
3	115,6 ± 11,6	49,2 ± 10,2	1,4 ± 1,0	49,3 ± 10,3
4	138,1 ± 9,9	34,7 ± 17,1	2,2 ± 2,2	63,1 ± 16,9
5	103,6 ± 4,9	40,1 ± 18,5	2,3 ± 1,5	57,5 ± 19,2
6	130,8 ± 7,3	92,7 ± 7,6	1,5 ± 1,8	5,7 ± 7,3
7	107,9 ± 15,5	92,6 ± 5,8	1,6 ± 1,6	5,7 ± 4,7
8	129,9 ± 14,2	8,3 ± 6,7	5,1 ± 6,8	86,6 ± 9,8
9	155,6 ± 30,1	29,4 ± 13,7	2,4 ± 2,1	68,2 ± 15,3
Tag 13 bis 18				
1	107,5 ± 10,8	46,9 ± 17,5	2,4 ± 3,0	50,7 ± 18,2
2	107,9 ± 7,9	37,7 ± 14,0	2,1 ± 2,1	60,2 ± 14,8
3	95,8 ± 7,4	42,7 ± 22,4	2,3 ± 2,0	55,0 ± 21,2
4	105,6 ± 8,0	23,7 ± 12,0	2,7 ± 2,0	73,6 ± 11,1
5	95,3 ± 9,8	77,6 ± 11,2	3,4 ± 2,2	19,0 ± 10,1
6	103,6 ± 9,0	58,4 ± 21,8	2,1 ± 2,0	39,4 ± 22,1
7	90,3 ± 8,4	31,5 ± 23,0	2,2 ± 2,4	66,3 ± 22,2
8	85,3 ± 11,2	9,7 ± 8,1	3,7 ± 2,5	86,6 ± 10,1
9	117,7 ± 5,2	43,0 ± 10,6	0,9 ± 1,2	56,1 ± 10,8
Tag 19 bis 24				
1	121,6 ± 37,8	91,5 ± 13,9	2,0 ± 2,4	6,5 ± 11,9
2	124,7 ± 28,3	75,4 ± 32,0	1,4 ± 1,0	23,2 ± 31,3
3	101,6 ± 19,2	95,3 ± 3,0	2,4 ± 1,7	2,4 ± 1,7
4	116,8 ± 40,0	87,2 ± 17,3	1,9 ± 2,0	10,9 ± 17,4
5	93,6 ± 8,3	93,9 ± 5,4	2,8 ± 1,4	3,3 ± 4,6
6	96,7 ± 25,6	50,1 ± 47,0	1,1 ± 0,6	48,9 ± 46,8
7	90,4 ± 11,2	91,8 ± 7,1	1,8 ± 1,4	6,4 ± 7,5
8	132,0 ± 52,0	96,4 ± 1,3	2,3 ± 1,2	1,3 ± 1,2
9	115,0 ± 4,8	63,9 ± 23,2	0,4 ± 0,6	35,8 ± 23,1
Tag 25 bis 28				
1	108,6 ± 9,6	94,4 ± 3,4	0,9 ± 0,6	4,7 ± 2,9
2	114,6 ± 23,1	34,7 ± 25,4	1,7 ± 1,2	63,6 ± 26,2
3	100,4 ± 7,1	75,7 ± 20,8	4,1 ± 2,2	20,2 ± 20,5
4	91,9 ± 17,6	60,6 ± 38,1	2,7 ± 2,2	36,6 ± 38,7
5	99,2 ± 10,6	79,1 ± 14,9	2,5 ± 2,4	18,4 ± 14,6
6	109,8 ± 12,6	20,6 ± 25,4	2,1 ± 2,8	77,3 ± 24,0
7	82,0 ± 17,7	95,2 ± 2,4	1,4 ± 1,0	3,4 ± 3,3
8	135,4 ± 8,0	94,2 ± 0,3	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2
9	170,8 ± 53,8	61,0 ± 18,4	0,5 ± 0,4	38,5 ± 18,7

Tabelle 3.2.2.A.3b: Individualwerte der Gruppe 1

Tag 1 bis 6	Körpergewicht (g)	Morphin- aufnahme (mg/kg/Tag)	Kokain- aufnahme (mg/kg/Tag)
1	308,7 ± 5,4		
2	313,5 ± 9,6		
3	320,3 ± 13,3		
4	323,8 ± 9,9		
5	317,3 ± 13,0		
6	330,3 ± 12,5		
7	318,0 ± 8,9		
8	314,2 ± 9,6		
Tag 7 bis 12			
1	330,5 ± 8,2	0,3 ± 0,3	13,3 ± 12,8
2	343,5 ± 6,5	0,2 ± 0,2	14,3 ± 3,1
3	356,3 ± 11,3	0,1 ± 0,1	17,0 ± 6,5
4	357,5 ± 9,2	0,3 ± 0,3	5,6 ± 3,2
5	352,7 ± 10,5	0,1 ± 0,1	0,5 ± 0,5
6	367,0 ± 10,4	0,1 ± 0,2	31,6 ± 5,2
7	350,0 ± 10,4	0,2 ± 0,3	19,8 ± 2,5
8	345,8 ± 10,4	0,1 ± 0,1	15,3 ± 5,2
Tag 13 bis 18			
1	347,2 ± 6,9	0,2 ± 0,2	8,4 ± 4,9
2	362,5 ± 7,7	0,3 ± 0,2	12,4 ± 1,8
3	378,3 ± 6,0	0,2 ± 0,1	1,4 ± 2,6
4	379,0 ± 4,0	0,2 ± 0,2	1,1 ± 1,9
5	375,5 ± 9,1	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,3
6	394,3 ± 9,3	0,1 ± 0,1	19,6 ± 2,5
7	369,2 ± 5,0	0,5 ± 0,6	8,4 ± 4,1
8	373,8 ± 7,7	0,2 ± 0,2	13,3 ± 3,2
Tag 19 bis 24			
1	357,7 ± 1,9	0,1 ± 0,1	5,5 ± 4,7
2	377,7 ± 3,1	0,2 ± 0,2	0,4 ± 0,3
3	393,8 ± 3,2	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,0
4	389,0 ± 5,5	0,2 ± 0,1	1,4 ± 2,7
5	385,2 ± 4,6	0,2 ± 0,2	1,1 ± 1,5
6	408,7 ± 3,0	0,1 ± 0,1	11,5 ± 11,3
7	383,2 ± 2,9	0,2 ± 0,1	1,8 ± 3,1
8	390,2 ± 2,6	0,2 ± 0,2	4,4 ± 4,6
Tag 25 bis 30			
1	372,8 ± 4,8	0,2 ± 0,2	9,8 ± 4,6
2	380,7 ± 4,2	0,4 ± 0,4	4,0 ± 3,2
3	399,7 ± 5,2	0,3 ± 0,3	13,1 ± 10,2
4	381,2 ± 5,4	0,3 ± 0,3	1,4 ± 1,2
5	401,5 ± 9,7	0,2 ± 0,3	4,0 ± 3,3
6	417,3 ± 7,9	0,2 ± 0,2	22,3 ± 4,0
7	396,7 ± 3,6	0,3 ± 0,3	2,6 ± 2,2
8	394,2 ± 4,9	0,2 ± 0,2	5,5 ± 3,9

Tabelle 3.2.2.A.4a: Individualwerte der Gruppe 2

Tag 1 bis 6	Gesamtvolumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.	Flasche C % des Ges.vol.
1	161,3 ± 48,2	46,5 ± 17,2	8,1 ± 7,3	45,4 ± 17,5
2	139,9 ± 8,1	30,8 ± 12,2	24,1 ± 7,3	45,2 ± 13,8
3	157,5 ± 35,4	50,3 ± 9,3	26,2 ± 14,5	23,4 ± 15,4
4	208,1 ± 50,7	32,9 ± 19,3	20,7 ± 9,5	46,4 ± 26,0
5	114,0 ± 5,6	28,3 ± 10,9	21,6 ± 11,4	50,1 ± 9,9
6	190,8 ± 25,8	44,2 ± 9,6	33,6 ± 14,1	22,1 ± 14,3
7	146,3 ± 11,0	28,4 ± 18,4	32,0 ± 10,6	39,6 ± 17,9
8	131,7 ± 16,2	34,7 ± 19,4	7,8 ± 6,1	57,5 ± 21,8
Tag 7 bis 12				
1	146,1 ± 15,8	55,2 ± 39,9	1,9 ± 2,2	42,9 ± 41,0
2	124,3 ± 5,0	41,1 ± 10,5	1,5 ± 1,5	57,4 ± 11,1
3	148,5 ± 6,2	41,9 ± 22,7	0,8 ± 0,4	57,3 ± 22,7
4	164,6 ± 20,2	81,9 ± 9,7	1,5 ± 1,4	16,7 ± 9,3
5	108,9 ± 5,2	96,3 ± 2,7	1,3 ± 1,3	2,4 ± 2,5
6	191,5 ± 15,3	16,9 ± 11,5	0,7 ± 0,7	82,4 ± 11,4
7	137,8 ± 9,9	26,7 ± 7,5	1,7 ± 1,9	71,6 ± 7,3
8	129,5 ± 9,0	39,7 ± 19,5	0,9 ± 0,5	59,3 ± 19,6
Tag 13 bis 18				
1	113,0 ± 6,2	61,4 ± 22,0	1,8 ± 2,0	36,8 ± 21,8
2	102,3 ± 6,4	35,5 ± 11,0	3,3 ± 2,2	61,2 ± 12,0
3	135,5 ± 19,0	93,0 ± 11,0	1,3 ± 0,9	5,7 ± 11,0
4	105,9 ± 9,7	93,3 ± 9,0	1,8 ± 1,3	4,9 ± 8,2
5	95,0 ± 9,0	96,8 ± 3,2	1,8 ± 1,9	1,4 ± 1,6
6	124,9 ± 4,1	20,3 ± 11,0	1,2 ± 0,9	78,6 ± 11,4
7	108,3 ± 11,1	57,1 ± 19,0	4,3 ± 5,0	38,6 ± 18,8
8	108,0 ± 5,8	36,6 ± 13,5	1,8 ± 1,5	61,6 ± 13,5
Tag 19 bis 24				
1	110,9 ± 18,2	72,6 ± 22,0	1,1 ± 0,6	26,2 ± 21,7
2	101,5 ± 24,0	96,0 ± 1,2	1,9 ± 1,5	2,1 ± 1,9
3	149,1 ± 22,0	98,4 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,9 ± 0,1
4	156,7 ± 32,6	94,4 ± 7,7	1,4 ± 1,0	4,2 ± 7,4
5	87,6 ± 25,0	89,5 ± 12,6	3,4 ± 5,8	7,1 ± 8,8
6	127,8 ± 22,7	49,6 ± 49,3	1,1 ± 0,9	49,2 ± 49,8
7	117,2 ± 13,1	91,0 ± 13,6	1,5 ± 0,9	7,5 ± 12,8
8	118,0 ± 34,0	81,3 ± 14,6	1,5 ± 1,6	17,1 ± 13,4
Tag 25 bis 30				
1	126,7 ± 14,2	59,5 ± 16,0	1,9 ± 1,7	38,7 ± 16,9
2	101,0 ± 18,8	76,8 ± 15,8	3,7 ± 3,0	19,5 ± 16,7
3	116,2 ± 16,9	38,6 ± 45,4	2,4 ± 2,5	58,9 ± 45,0
4	242,5 ± 72,7	96,0 ± 2,1	1,5 ± 1,3	2,5 ± 1,8
5	102,6 ± 13,0	78,4 ± 16,5	2,4 ± 2,7	19,2 ± 15,7
6	129,4 ± 18,4	11,2 ± 15,1	1,6 ± 1,4	87,3 ± 16,2
7	119,2 ± 14,5	86,4 ± 9,9	2,7 ± 2,0	11,0 ± 9,4
8	100,3 ± 16,4	71,5 ± 18,1	1,7 ± 1,6	26,8 ± 18,4

Tabelle 3.2.2.A.4b: Individualwerte der Gruppe 2

Tag 1 bis 6	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/Tag)	Kokain-aufnahme (mg/kg/Tag)
1	304,7 ± 9,5		
2	330,8 ± 9,5		
3	324,5 ± 9,6		
4	307,3 ± 8,6		
5	311,7 ± 7,7		
6	322,0 ± 11,3		
7	297,7 ± 7,6		
8	298,7 ± 11,4		
Tag 7 bis 12			
1	331,2 ± 7,9	0,2 ± 0,2	7,6 ± 3,4
2	383,3 ± 7,5	0,2 ± 0,1	9,0 ± 2,9
3	349,7 ± 8,8	0,2 ± 0,2	9,4 ± 1,7
4	336,3 ± 10,2	0,5 ± 0,6	8,4 ± 6,1
5	330,8 ± 6,0	0,4 ± 0,5	13,4 ± 6,1
6	363,7 ± 11,9	0,2 ± 0,1	15,5 ± 6,0
7	327,5 ± 7,3	0,1 ± 0,1	13,1 ± 5,6
8	331,0 ± 9,5	0,4 ± 0,2	21,1 ± 5,2
Tag 13 bis 18			
1	351,3 ± 5,4	0,3 ± 0,3	8,3 ± 5,9
2	375,5 ± 5,1	0,4 ± 0,2	11,7 ± 6,1
3	366,3 ± 5,2	0,3 ± 0,2	11,8 ± 5,1
4	356,2 ± 7,4	0,4 ± 0,2	11,8 ± 3,7
5	345,2 ± 6,9	0,2 ± 0,2	10,7 ± 3,0
6	399,3 ± 8,8	0,4 ± 0,4	10,9 ± 6,9
7	348,7 ± 8,4	0,3 ± 0,4	15,2 ± 4,3
8	354,5 ± 7,5	0,4 ± 0,2	16,5 ± 4,4
Tag 19 bis 24			
1	354,7 ± 7,1	0,1 ± 0,1	0,9 ± 0,9
2	388,7 ± 3,8	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,3
3	376,5 ± 4,0	0,2 ± 0,1	0,8 ± 1,1
4	373,5 ± 4,2	0,1 ± 0,1	6,6 ± 6,2
5	357,8 ± 3,1	0,1 ± 0,2	0,5 ± 0,3
6	412,2 ± 7,0	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,9
7	362,2 ± 2,6	0,3 ± 0,2	0,6 ± 0,7
8	373,3 ± 5,6	0,2 ± 0,1	1,8 ± 2,8
Tag 25 bis 30			
1	345,8 ± 9,4	0,6 ± 0,4	2,8 ± 2,5
2	391,5 ± 4,8	0,5 ± 0,5	1,3 ± 1,0
3	382,5 ± 6,1	0,3 ± 0,3	4,0 ± 2,0
4	376,3 ± 5,1	0,2 ± 0,2	7,2 ± 5,4
5	365,5 ± 2,3	0,6 ± 0,3	6,7 ± 4,9
6	420,3 ± 12,1	0,5 ± 0,6	12,6 ± 6,7
7	373,5 ± 4,1	0,5 ± 0,5	0,8 ± 0,8
8	372,0 ± 8,0	0,5 ± 0,4	5,5 ± 4,8

Tabelle 3.2.2.A.5a: Individualwerte der Gruppe 3

Tag 1 bis 6	Gesamtvolumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.	Flasche C % des Ges.vol.
1	137,8 ± 23,3	22,1 ± 10,0	24,6 ± 11,3	53,4 ± 11,8
2	117,5 ± 9,5	7,8 ± 4,6	9,2 ± 5,5	83,0 ± 8,4
3	127,3 ± 13,8	14,5 ± 10,9	21,4 ± 15,4	64,1 ± 19,3
4	147,2 ± 18,6	34,2 ± 11,0	7,5 ± 5,3	58,3 ± 12,9
5	130,8 ± 22,4	15,6 ± 14,9	12,1 ± 6,6	72,3 ± 9,7
6	185,1 ± 23,8	20,9 ± 13,1	31,6 ± 16,7	47,5 ± 21,1
7	121,0 ± 11,2	49,7 ± 25,8	14,1 ± 7,9	36,2 ± 27,3
8	145,2 ± 16,1	32,2 ± 19,1	22,1 ± 6,6	39,6 ± 21,9
Tag 7 bis 12				
1	107,9 ± 3,4	63,5 ± 14,9	1,7 ± 1,5	34,9 ± 15,1
2	99,1 ± 5,9	53,1 ± 13,9	1,9 ± 1,3	44,9 ± 13,6
3	107,6 ± 10,1	54,1 ± 9,1	2,2 ± 1,3	43,7 ± 8,1
4	128,5 ± 9,1	62,7 ± 26,1	3,7 ± 4,0	33,6 ± 25,4
5	109,1 ± 12,4	36,2 ± 22,5	4,0 ± 4,6	59,8 ± 23,9
6	163,5 ± 12,1	52,0 ± 16,0	1,1 ± 0,6	46,9 ± 16,4
7	110,2 ± 6,1	40,2 ± 23,0	1,2 ± 0,6	58,6 ± 22,8
8	141,1 ± 20,8	21,9 ± 19,1	2,4 ± 1,0	75,6 ± 19,1
Tag 13 bis 18				
1	89,0 ± 5,5	50,5 ± 32,2	3,3 ± 2,7	46,2 ± 31,6
2	93,7 ± 15,0	36,1 ± 22,9	3,6 ± 1,7	60,3 ± 22,7
3	96,0 ± 5,0	36,5 ± 24,5	2,9 ± 1,6	60,6 ± 25,1
4	105,0 ± 4,9	40,3 ± 17,3	3,8 ± 2,2	55,9 ± 17,2
5	93,4 ± 4,0	40,2 ± 17,3	2,3 ± 2,5	57,5 ± 16,7
6	133,9 ± 14,5	56,6 ± 25,6	2,6 ± 2,4	40,8 ± 26,4
7	102,0 ± 12,9	23,4 ± 16,9	2,8 ± 2,9	73,8 ± 17,2
8	115,1 ± 10,9	25,4 ± 15,4	3,2 ± 1,7	71,3 ± 15,7
Tag 19 bis 24				
1	69,2 ± 24,6	91,8 ± 6,2	2,0 ± 1,4	6,3 ± 5,7
2	93,9 ± 14,9	97,1 ± 2,7	1,3 ± 1,4	1,5 ± 2,0
3	97,0 ± 10,1	94,3 ± 4,4	1,7 ± 1,6	4,0 ± 5,0
4	114,1 ± 16,2	71,8 ± 24,1	0,6 ± 0,7	27,6 ± 24,1
5	99,7 ± 11,5	96,3 ± 2,6	1,3 ± 1,4	2,4 ± 1,5
6	111,7 ± 27,5	94,1 ± 5,4	2,6 ± 1,2	3,3 ± 5,7
7	101,2 ± 11,4	94,3 ± 2,5	2,7 ± 2,1	3,0 ± 2,7
8	114,5 ± 12,3	90,5 ± 11,9	2,0 ± 1,2	7,5 ± 11,3
Tag 25 bis 30				
1	92,9 ± 24,5	78,7 ± 13,9	6,3 ± 3,4	15,0 ± 15,0
2	104,1 ± 16,3	89,6 ± 6,1	4,5 ± 3,3	5,9 ± 4,3
3	95,2 ± 18,4	73,2 ± 16,5	3,6 ± 2,6	23,2 ± 15,9
4	99,3 ± 11,8	61,9 ± 26,0	2,4 ± 2,4	35,7 ± 26,9
5	109,4 ± 13,6	63,8 ± 22,8	5,3 ± 2,4	30,9 ± 22,3
6	121,2 ± 11,5	43,8 ± 28,6	3,9 ± 4,2	52,3 ± 29,1
7	104,6 ± 17,6	91,6 ± 6,8	4,4 ± 3,8	4,0 ± 3,3
8	94,2 ± 23,6	61,7 ± 32,7	5,3 ± 2,6	33,0 ± 33,3

Tabelle 3.2.2.A.5b: Individualwerte der Gruppe 3

Bei der Feststellung der Seitenbevorzugung stellte sich heraus, daß 76.2% aller Tiere – hier sind die Gruppen 4 und 5 eingeschlossen – die jeweils auf der vom Beobachter aus gesehen rechten Seite befindliche Flasche bevorzugten. Auf der bevorzugten Seite

befand sich bei den Tieren auch die Schlafstelle. Diese hohe Präferenz der rechten Seite fand sich in allen Gruppen außer Gruppe 5. Die erzwungene Aufnahme einer Morphinlösung schien die Seitenbevorzugung zu vermindern. Hier bevorzugten lediglich 44.4% der Tiere die rechte Seite. Desweiteren fanden sich die einzigen zwei Tiere, die die mittlere Trinkflasche bevorzugten, in dieser Gruppe (das entspricht 4.8% aller Versuchstiere).

Nach Feststellung der bevorzugten Seite nahmen die Tiere freiwillig die jeweils angebotenen Trinklösungen auf. Es ließ sich kein Einfluß der bevorzugten Seite nachweisen. Die Tiere zeigten keine Unterschiede bezüglich Wachstum, Gesamttrinkvolumen, Schlaf-Wach-Rhythmus oder Gewichtszunahme. Im Rahmen der während eines Tag-Nacht-Zyklus pro Versuchsabschnitt und während der täglichen Wiegeprozedur durchgeführten Beobachtungen ergaben sich keine Hinweise für Entzugssymptome.

In den Individualwerttabellen wird deutlich, daß bezüglich der freiwilligen Aufnahme der verschiedenen Drogen hohe interindividuelle Unterschiede bei relativ konstanten intraindividuellen Werten bestehen.

Im folgenden Abschnitt werden oben genannte Ergebnisse anhand von Detailfragen näher erläutert.

Experiment 2A befaßte sich mit den Fragen:

1. Welchen Einfluß hat eine mögliche Flaschenpräferenz oder -markierung auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?
2. Welche Auswirkungen hat das Entfernen des Saccharins auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?
3. Welchen Einfluß hat eine Saccharinlösung als Konkurrenz auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?

Frage 1: Welchen Einfluß hat eine mögliche Flaschenpräferenz oder -markierung auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?

Nachdem in Abschnitt 1 die von den Einzeltieren bevorzugte Seite ermittelt worden war, erhielt jeweils die Hälfte der Versuchstiere jeder Gruppe Morphinlösung auf ihre bevorzugte Seite, während die andere Hälfte Kokainlösung auf der bevorzugten Seite erhielt. Die Flasche mit der Saccharinlösung befand sich jeweils in der Mitte.

Es wurden die Gruppen 1 bis 3 in Abschnitt 2 verglichen. Die hier in allen Gruppen neueingeführten Trinklösungen enthielten gleiche Konzentrationen an Saccharin, Morphin bzw. Kokain.

Tabelle 3.2.2A.6 zeigt die Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppen 1 bis 3 in Abschnitt 2.

	Morphin	Kokain
Gruppe 1	0.30 ± 0.28	13.6 ± 8.5
Gruppe 2	0.18 ± 0.15	14.7 ± 10.7
Gruppe 3	0.27 ± 0.25	12.2 ± 6.1

Tabelle 3.2.2A.6: Morphin- bzw. Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die Morphin- und Kokainaufnahme zeigten keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 3.2.2A.2a + b). Die Rotation der Flaschen in Gruppe 2 zeigte keine Auswirkung auf den Konsum der jeweiligen Trinklösungen. Auch der tägliche Flaschenwechsel in Gruppe 3 hatte keine signifikanten Auswirkungen auf den Konsum der Trinklösungen. Interessant ist, daß die Standardabweichung in Gruppe 3 niedriger war, als in den anderen beiden Gruppen. Das tägliche Erneuern der Flaschen schien zu einer schnelleren Stabilisierung des Trinkverhaltens zu führen.

Eine Seiten- oder Flaschenbevorzugung zeigte keine Auswirkungen auf die freiwillige Aufnahme von Morphin oder Kokain.

Frage 2: Welche Auswirkungen hat das Entfernen von Saccharin auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?

In Abschnitt 3 wurde aus allen Trinklösungen das Saccharin entfernt.

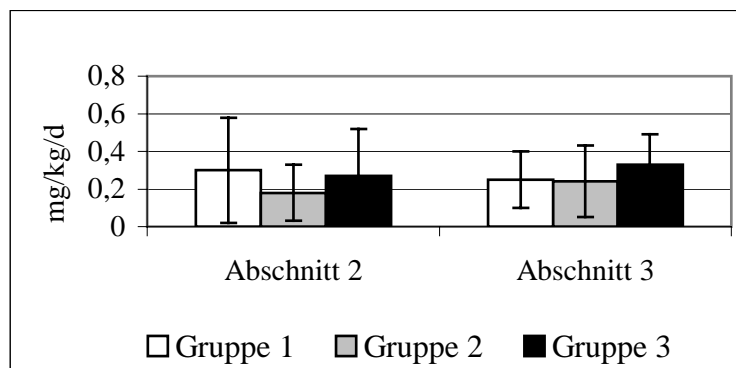
In Gruppe 1 wurden die Trinkflaschen weiterhin in einer konstanten Position gehalten.

In Gruppe 2 wurden die Flaschen täglich rotiert.

In Gruppe 3 wurden die Flaschen täglich gewechselt und rotiert.

Die Morphin- und Kokainkonzentrationen blieben konstant (Morphin: 0.01%, Kokain 0.02%).

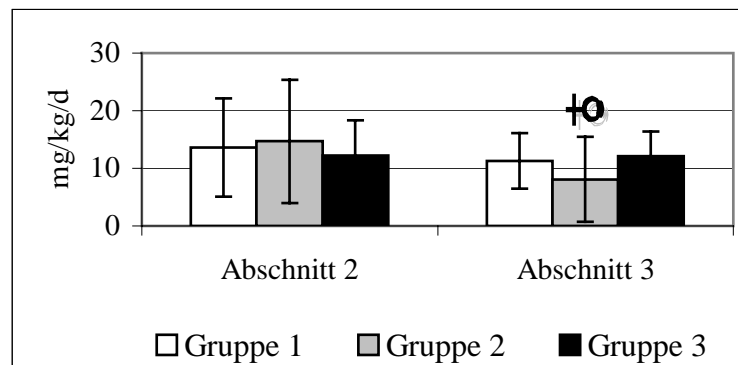
Graphik 3.2.2A.1 zeigt die Morphinaufnahme der Gruppen 1 bis 3 in den Abschnitten 2 und 3.



Graphik 3.2.2A.1: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht

Alle drei Gruppen nahmen in beiden Abschnitten kleine Mengen Morphin zu sich. Die Entfernung des Saccharins hatte keinen Einfluß auf die freiwillige Aufnahme von Morphin.

Graphik 3.2.2A.2 zeigt die Kokainaufnahme der Gruppen 1 bis 3 in den Abschnitten 2 und 3.



Graphik 3.2.2A.2: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht

In Gruppe 2 sank die freiwillige Aufnahme des Kokains in Abschnitt 3 signifikant (gekennzeichnet durch #). In den Gruppen 1 und 3 ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Beim Vergleich mit den Gruppen 1 und 3 zeigte sich, daß Gruppe 2 signifikant weniger Kokain aufnahm in Abschnitt 3 (sowohl beim Vergleich mit Gruppe 1 als auch beim Vergleich mit Gruppe 3, gekennzeichnet durch +).

Die Entfernung des Saccharins beeinflusste die Kokainaufnahme nur, wenn gleichzeitig die Flaschen täglich rotiert wurden. Die Entfernung des Saccharins hatte keinen Einfluß auf die freiwillige Aufnahme von Morphin.

Frage 3: Welchen Einfluß hat eine Saccharinlösung als Konkurrenz auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?

In Abschnitt 4 wurde Saccharin der Wasser enthaltenden Flasche zugefügt. Die beiden Drogenlösungen befanden sich nun in Konkurrenz zu einem weiteren positiven Verstärker. In Abschnitt 5 herrschten die gleichen Bedingungen wie in Abschnitt 4. Hier sollte der Faktor Zeit untersucht werden.

Tabelle 3.2.2A.7 zeigt die freiwillige Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppe 1 in den Abschnitten 3 bis 5. In Gruppe 1 blieb die Position der Flaschen konstant.

Gruppe 1	Morphin	Kokain
Abschnitt 3	0.25 ± 0.15	11.3 ± 4.8
Abschnitt 4	0.18 ± 0.12	3.2 ± 4.2 #
Abschnitt 5	0.22 ± 0.17	6.9 ± 7.3 #

Tabelle 3.2.2A.7: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Das lediglich der Wasser enthaltenden Flasche hinzugefügte Saccharin verminderte signifikant die freiwillige Aufnahme der Kokainlösung (Abschnitt 3 vs. Abschnitt 4). Allerdings nahm die Kokainaufnahme über die Zeit wieder zu (Abschnitt 4 vs. Abschnitt 5). Signifikante Unterschiede sind durch # angezeigt (vgl. Tabelle 3.2.2A.1). Auf die Aufnahme der Morphinlösung hatte das Hinzufügen des Saccharins keinen statistisch signifikanten Einfluß. In Gruppe 1 stellte Saccharin eine Konkurrenz für die Aufnahme von Kokain dar.

Tabelle 3.2.2A.8 zeigt die freiwillige Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppe 2 in den Abschnitten 3 bis 5. In Gruppe 2 wurden die äußeren Flaschen um die mittlere Flasche einmal täglich rotiert.

Gruppe 2	Morphin	Kokain
Abschnitt 3	0.24 ± 0.19	8.1 ± 7.4
Abschnitt 4	0.17 ± 0.12	3.3 ± 5.7 #
Abschnitt 5	0.28 ± 0.15 #	7.8 ± 8.0 #

Tabelle 3.2.2A.8: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Auch Gruppe 2 zeigte eine signifikante Verminderung (angezeigt durch #; vgl. Tabelle 3.2.2A.2a + b) der aufgenommenen Kokainmenge, während die Morphinmenge nicht signifikant vermindert wurde. Auch in dieser Gruppe stieg die freiwillige Kokainaufnahme mit zunehmender Dauer des Versuchs signifikant (angezeigt durch #; vgl. Tabelle 3.2.2A.2a + b) an (Abschnitt 4 vs. Abschnitt 5). Die Morphinaufnahme war in Abschnitt 5 signifikant höher als in Abschnitt 4. Die Morphinaufnahme wurde anscheinend nicht durch die Wegnahme des Saccharins beeinflusst, sondern durch die Zeit, in der die Wahlmöglichkeiten konstant blieben. In diesem Fall schien die Rotation der Flaschen keinen Einfluß auf das Trinkverhalten der Versuchstiere zu haben.

Tabelle 3.2.2A.9 zeigt die freiwillige Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppe 3 in den Abschnitten 3 und 4. In Gruppe 3 wurden die äußeren Flaschen um die mittlere Flasche einmal täglich rotiert. Zusätzlich wurden die Trinkflaschen täglich gewechselt.

Gruppe 3	Morphin	Kokain
Abschnitt 3	0.33 ± 0.16	12.1 ± 4.3
Abschnitt 4	0.18 ± 0.14 #	1.6 ± 2.5 #
Abschnitt 5	0.47 ± 0.17 #	5.1 ± 4.5 #

Tabelle 3.2.2A.9: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Gruppe 3 zeigte eine signifikante Verminderung (angezeigt durch #; vgl. Tabelle 3.2.2A.2 a + b) in Abschnitt 4 verglichen mit Abschnitt 3 sowohl der aufgenommenen Kokainmenge, als auch der aufgenommenen Morphinmenge. In Abschnitt 5 nahmen beide Mengen signifikant zu. Die Konkurrenz des Saccharins wirkte sich bei täglichem Flaschenwechsel auf die Aufnahme von Morphin und Kokain aus. Dieser verminderte Einfluß der Saccharinkonkurrenz wurde mit zunehmender Versuchsdauer kleiner. Die Saccharinkonkurrenz führte zu einer verminderten Kokainaufnahme, die Morphinaufnahme blieb unbeeinflusst.

3.2.2B Experiment 2B

Experiment 2B befasste sich mit der Frage, ob eine erzwungen Aufnahme von Morphin oder Kokain die spätere freiwillige Aufnahme beeinflusst. Zusätzlich wurde noch untersucht, ob die Darbietung auf der von den Tieren bevorzugten Seite einen Einfluss auf das Trinkverhalten hat.

Nach erzwungener Aufnahme einer Kokain- oder Morphintrinklösung hatten die Versuchstiere die Wahl zwischen Wasser, einer Morphin- oder einer Kokainlösung.

Tabelle 3.2.2B.1a und 3.2.2B.1b zeigen eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von Experiment 2B. Gezeigt werden das durchschnittliche Körpergewicht der Versuchstiere in Gramm (g) und die durchschnittliche Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag und jeweils die durchschnittliche Standardabweichung (Tabelle 3.2.2B.1a). In Tabelle 3.2.2B.1b werden das durchschnittlich aufgenommene Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag und der durchschnittliche prozentuale Anteil der Flaschen A, B und C am aufgenommenen Gesamtvolumen zusammengefasst.

	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/d)	Kokain-aufnahme (mg/kg/d)
Gruppe 1			
Abschnitt 1	318 ± 15.3		
b	316 ± 20.1		
nb	321 ± 7.6		
Abschnitt 2	347 ± 19.0	0.30 ± 0.28	13.6 ± 8.5 ^e
b	344 ± 23.3	0.26 ± 0.18	17.1 ± 5.0 ^{ex2}
nb	351 ± 13.8	0.34 ± 0.29	9.2 ± 10.1 ^c
Abschnitt 3	369 ± 21.5	0.25 ± 0.15	11.3 ± 4.8 ^{e3}
b	365 ± 23.9	0.23 ± 0.16	12.6 ± 3.8 ^{e3}
nb	373 ± 20.3	0.27 ± 0.10	9.6 ± 5.6 ^{e3}
Abschnitt 4	375 ± 17.7 ^c	0.18 ± 0.12	3.2 ± 4.2 ⁴
b	376 ± 22.0	0.16 ± 0.12	3.4 ± 3.7 ⁴
nb	375 ± 12.4	0.21 ± 0.13	2.9 ± 5.0
Abschnitt 5	382 ± 23.4	0.22 ± 0.17	6.9 ± 7.3
b	380 ± 29.5	0.21 ± 0.16	8.0 ± 7.3
nb	385 ± 16.5	0.24 ± 0.17	5.5 ± 7.8
Gruppe 4			
Abschnitt 1	317 ± 9.4 ^d		26.2 ± 4.2 ¹
b	313 ± 8.4		25.7 ± 5.2
nb	322 ± 8.3		26.7 ± 3.2
Abschnitt 2	346 ± 8.0 ^d	0.22 ± 0.20 ^d	18.9 ± 4.8 ^{d2}
b	345 ± 10.6	0.27 ± 0.23 ^d	18.5 ± 6.0 ^d
nb	348 ± 5.4	0.16 ± 0.13	19.3 ± 3.7 ^{d2}
Abschnitt 3	367 ± 10.4 ^d	0.28 ± 0.16	15.6 ± 4.7 ^{d3}
b	367 ± 14.1	0.25 ± 0.11 ^d	16.5 ± 5.8 ^{d3}
nb	367 ± 6.1	0.32 ± 0.15	14.6 ± 3.2 ^{d3}
Abschnitt 4	383 ± 12.0 ^d	0.20 ± 0.18	1.9 ± 2.6 ^{d4}
b	384 ± 16.6	0.22 ± 0.20	3.0 ± 3.3 ^{x4}
nb	382 ± 7.3	0.18 ± 0.13	0.8 ± 1.0 ^{d4}
Abschnitt 5	381 ± 12.6 ^d	0.22 ± 0.11	8.1 ± 4.0
b	385 ± 16.8	0.24 ± 0.13	8.8 ± 4.1
nb	378 ± 6.5	0.20 ± 0.07	7.3 ± 3.5
Gruppe 5			
Abschnitt 1	300 ± 16.6 ^a	8.62 ± 2.19 ¹	
b	302 ± 19.0	9.31 ± 2.15	
nb	298 ± 16.3	7.93 ± 1.74	
Abschnitt 2	324 ± 19.7 ^a	2.09 ± 3.04 ^{a2}	6.6 ± 9.1 ^a
b	328 ± 19.5	3.84 ± 3.63 ^{a2x}	3.9 ± 4.1 ^a
nb	320 ± 19.9	0.35 ± 0.35	9.3 ± 11.3
Abschnitt 3	344 ± 21.7 ^a	0.56 ± 0.75 ^{a3}	5.7 ± 7.8
b	352 ± 22.3	0.94 ± 0.93 ^{a3x}	4.7 ± 4.5 ^{a3}
nb	336 ± 20.1	0.17 ± 0.12	6.6 ± 10.8
Abschnitt 4	356 ± 24.6 ^a	0.25 ± 0.28	5.1 ± 6.0
b	367 ± 25.7	0.31 ± 0.30	1.7 ± 2.2 ^x
nb	346 ± 21.6	0.19 ± 0.18	8.5 ± 6.6 ^a
Abschnitt 5	358 ± 25.5 ^a	0.25 ± 0.16	5.8 ± 7.3
b	369 ± 26.7	0.31 ± 0.15	6.0 ± 7.2
nb	348 ± 22.2	0.20 ± 0.16	5.6 ± 8.3

Tabelle 3.2.2B.1a: Übersichtstabelle (Körpergewicht und Morphin- sowie Kokainaufnahme)

b: Morphinflasche auf der in Abschnitt 1 bevorzugten Seite.

nb: Morphinflasche auf der in Abschnitt 1 nicht bevorzugten Seite.

Signifikant beim Vergleich mit			
a	Gruppe 1 (gleicher Abschnitt)	1	Abschnitt 2 innerhalb der Gruppe
c	Gruppe 4 (gleicher Abschnitt)	2	Abschnitt 3 innerhalb der Gruppe
d	Gruppe 5 (gleicher Abschnitt)	3	Abschnitt 4 innerhalb der Gruppe
x	nicht bevorzugter Seite	4	Abschnitt 5 innerhalb der Gruppe

	Gesamttrinkvolumen (ml/kg/d)	Flasche A % des Gesamttrinkvolumens	Flasche B % des Gesamttrinkvolumens	Flasche C % des Gesamttrinkvolumens
Gruppe 1				
Abschnitt 1	145 ± 28.5 ¹	25.9 ± 15.9	16.4 ± 19.7	57.7 ± 19.7
b	153 ± 27.4	27.7 ± 17.6	20.4 ± 20.1	51.9 ± 20.1
nb	134 ± 27.6	23.6 ± 13.2	11.4 ± 17.6	65.0 ± 17.6
Abschnitt 2	128 ± 20.6 ²	45.9 ± 30.9 ^c	2.3 ± 2.0	51.8 ± 30.3 ^c
b	136 ± 18.1	35.9 ± 13.5	2.0 ± 1.3	62.1 ± 13.6
nb	118 ± 17.2	58.5 ± 42.2	2.7 ± 2.0	38.9 ± 40.6
Abschnitt 3	101 ± 11.9 ³	41.3 ± 24.3 ^c	2.4 ± 1.4	56.3 ± 24.2 ^{c3}
b	107 ± 9.7	38.8 ± 17.7	2.1 ± 1.4	59.1 ± 17.6
nb	94 ± 10.4	44.3 ± 32.1	2.9 ± 1.2	52.8 ± 31.9
Abschnitt 4	110 ± 24.3	82.8 ± 20.0	1.8 ± 1.2	15.4 ± 20.4 ⁴
b	116 ± 16.2	82.6 ± 15.9	1.6 ± 1.2	15.8 ± 16.5
nb	103 ± 26.1	83.1 ± 25.6	2.0 ± 1.1	15.0 ± 25.9
Abschnitt 5	112 ± 29.6 ^c	68.4 ± 32.1	2.1 ± 1.6	29.5 ± 32.0
b	117 ± 33.3	65.3 ± 29.2	2.0 ± 1.7	32.7 ± 29.5
nb	107 ± 22.8	72.3 ± 35.7	2.2 ± 1.3	25.5 ± 35.8
Gruppe 4				
Abschnitt 1	131 ± 21.0 ^d	24.9 ± 19.9	18.7 ± 14.9	56.5 ± 28.8
b	129 ± 26.1	35.5 ± 15.8	27.0 ± 15.0	37.5 ± 17.7
nb	134 ± 16.0	14.2 ± 14.5	10.3 ± 7.4	75.5 ± 19.7
Abschnitt 2	124 ± 17.3 ²	22.1 ± 13.3 ^d	2.0 ± 2.2 ^d	75.9 ± 14.6 ^{d2}
b	126 ± 23.8	23.6 ± 13.5	2.7 ± 2.7	73.8 ± 15.4
nb	123 ± 10.7	20.6 ± 13.0	1.3 ± 1.1	78.1 ± 13.2
Abschnitt 3	106 ± 10.5	24.4 ± 16.9 ^{d3}	2.6 ± 1.5	73.0 ± 17.0 ^{d3}
b	109 ± 11.2	22.7 ± 19.4	2.3 ± 1.1	74.9 ± 20.1
nb	103 ± 7.9	26.1 ± 13.4	2.9 ± 1.5	71.0 ± 13.7
Abschnitt 4	106 ± 20.1 ⁴	88.3 ± 14.4 ^{d4}	1.9 ± 1.6	9.8 ± 14.1 ^{d4}
b	107 ± 22.8	82.3 ± 18.7	2.1 ± 1.8	15.6 ± 18.3
nb	106 ± 17.6	94.4 ± 5.4	1.7 ± 1.1	3.9 ± 4.7
Abschnitt 5	88 ± 21.5	51.9 ± 22.8	2.6 ± 1.4	45.5 ± 22.2
b	91 ± 20.9	47.3 ± 26.6	2.8 ± 1.6	50.0 ± 25.7
nb	85 ± 22.4	56.6 ± 17.9	2.5 ± 1.0	41.0 ± 17.9
Gruppe 5				
Abschnitt 1	86 ± 21.9 ^{a1}	25.5 ± 35.9	28.7 ± 35.5	45.8 ± 41.6
b	93 ± 21.5	26.9 ± 37.0	24.6 ± 28.8	48.5 ± 42.4
nb	79 ± 17.4	24.0 ± 38.4	32.8 ± 44.2	43.2 ± 46.0
Abschnitt 2	114 ± 17.3 ^{a2}	51.6 ± 40.7	20.5 ± 30.7 ^{a2}	27.9 ± 36.7 ^a
b	116 ± 20.5	45.7 ± 35.3	37.7 ± 37.3	16.6 ± 17.1
nb	112 ± 57.5	57.5 ± 46.1	3.3 ± 3.6	39.2 ± 46.5
Abschnitt 3	102 ± 15.0	66.7 ± 38.8 ^a	5.8 ± 8.4 ³	27.5 ± 36.4 ^a
b	104 ± 18.3	65.0 ± 33.8	10.0 ± 10.6	25.1 ± 26.3
nb	101 ± 12.0	68.4 ± 48.0	1.6 ± 1.1	30.0 ± 48.2
Abschnitt 4	98 ± 15.1	69.2 ± 33.4 ^a	2.6 ± 3.1	28.2 ± 33.6
b	106 ± 14.2	88.4 ± 12.3	3.2 ± 3.3	8.3 ± 10.7
nb	90 ± 10.1	50.0 ± 36.6	2.0 ± 1.8	48.0 ± 37.1
Abschnitt 5	99 ± 18.7	66.7 ± 37.8	2.7 ± 2.0	30.6 ± 37.5
b	102 ± 22.8	64.8 ± 38.2	3.2 ± 2.0	32.0 ± 37.4
nb	96 ± 14.1	68.6 ± 42.7	2.2 ± 2.0	29.2 ± 42.9

Tabelle 3.2.2B.1b: Übersichtstabelle (aufgenommenes Gesamtvolumen, prozentualer Anteil der Flaschen A, B und C)

b: Morphinflasche auf der in Abschnitt 1 bevorzugten Seite.

nb: Morphinflasche auf der in Abschnitt 1 nicht bevorzugten Seite.

Signifikant beim Vergleich mit			
a	Gruppe 1 (gleicher Abschnitt)	1	Abschnitt 2 innerhalb der Gruppe
c	Gruppe 4 (gleicher Abschnitt)	2	Abschnitt 3 innerhalb der Gruppe
d	Gruppe 5 (gleicher Abschnitt)	3	Abschnitt 4 innerhalb der Gruppe
x	nicht bevorzugter Seite	4	Abschnitt 5 innerhalb der Gruppe

In den Tabellen 3.2.2B.2a bis 3.2.2B.4b werden die Individualwerte der Gruppen 1, 4 und 5 dargestellt.

Tag 1 bis 6	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/Tag)	Kokain-aufnahme (mg/kg/Tag)
1	303,2 ± 9,9		
2	328,0 ± 11,1		
3	318,0 ± 6,0		
4	288,8 ± 7,6		
5	321,3 ± 8,2		
6	330,8 ± 14,4		
7	314,0 ± 8,4		
8	318,7 ± 11,4		
9	339,3 ± 13,1		
Tag 7 bis 12			
1	333,5 ± 5,6	0,3 ± 0,3	16,4 ± 3,5
2	362,2 ± 10,5	0,2 ± 0,1	18,7 ± 2,4
3	337,8 ± 6,1	0,2 ± 0,1	11,4 ± 2,4
4	313,2 ± 5,7	0,3 ± 0,3	17,3 ± 4,5
5	349,2 ± 7,8	0,2 ± 0,2	11,9 ± 3,9
6	369,5 ± 9,9	0,2 ± 0,2	1,5 ± 1,8
7	337,0 ± 6,7	0,2 ± 0,2	1,3 ± 1,2
8	349,7 ± 10,9	0,7 ± 1,1	22,3 ± 1,1
9	371,2 ± 9,9	0,3 ± 0,3	21,7 ± 8,4
Tag 13 bis 18			
1	356,3 ± 6,9	0,3 ± 0,4	10,9 ± 3,9
2	387,0 ± 6,3	0,2 ± 0,2	12,9 ± 3,0
3	358,3 ± 4,7	0,2 ± 0,2	10,6 ± 4,4
4	333,0 ± 5,0	0,3 ± 0,2	15,5 ± 2,6
5	369,8 ± 5,1	0,3 ± 0,2	3,6 ± 1,8
6	401,5 ± 7,9	0,2 ± 0,2	8,1 ± 4,5
7	355,2 ± 3,3	0,2 ± 0,2	12,0 ± 4,4
8	365,2 ± 5,5	0,3 ± 0,2	14,8 ± 3,1
9	390,2 ± 5,3	0,1 ± 0,1	13,3 ± 2,8
Tag 19 bis 24			
1	369,5 ± 4,1	0,2 ± 0,2	1,0 ± 1,5
2	396,8 ± 3,2	0,2 ± 0,1	4,8 ± 6,2
3	368,8 ± 2,3	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,3
4	345,7 ± 1,9	0,2 ± 0,2	2,3 ± 3,3
5	379,0 ± 5,3	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,9
6	389,3 ± 10,4	0,1 ± 0,1	9,4 ± 9,4
7	367,8 ± 3,1	0,2 ± 0,1	1,2 ± 1,5
8	362,8 ± 11,3	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,4
9	397,3 ± 3,9	0,0 ± 0,1	8,2 ± 5,4
Tag 25 bis 28			
1	381,3 ± 4,8	0,1 ± 0,1	1,1 ± 0,7
2	399,5 ± 2,9	0,2 ± 0,1	14,2 ± 4,7
3	371,0 ± 0,8	0,4 ± 0,2	4,2 ± 4,2
4	335,5 ± 4,1	0,3 ± 0,2	7,5 ± 8,4
5	395,3 ± 7,3	0,3 ± 0,3	3,8 ± 2,9
6	398,8 ± 8,4	0,2 ± 0,3	16,8 ± 5,1
7	362,5 ± 3,4	0,1 ± 0,1	0,6 ± 0,6
8	384,3 ± 3,0	0,4 ± 0,0	0,8 ± 0,0
9	411,5 ± 7,1	0,1 ± 0,1	12,9 ± 5,8

Tabelle 3.2.2.B.2a: Individualwerte der Gruppe 1

Tag 1 bis 6	Gesamtvolumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.	Flasche C % des Ges.vol.
1	172,0 ± 40,2	15,5 ± 5,1	28,7 ± 7,6	55,9 ± 7,3
2	153,8 ± 13,4	26,8 ± 9,7	18,9 ± 10,5	54,3 ± 14,1
3	119,0 ± 13,1	20,0 ± 8,3	18,3 ± 11,2	61,6 ± 7,0
4	165,4 ± 70,7	52,0 ± 25,7	26,8 ± 20,9	21,2 ± 8,9
5	118,1 ± 9,0	28,5 ± 16,3	21,2 ± 11,0	50,3 ± 16,9
6	172,4 ± 18,9	26,1 ± 9,5	4,8 ± 4,7	69,1 ± 12,6
7	120,4 ± 17,0	21,8 ± 11,1	16,3 ± 10,8	61,9 ± 8,7
8	126,0 ± 12,9	18,0 ± 13,8	3,4 ± 2,4	78,5 ± 14,9
9	153,9 ± 19,2	24,2 ± 14,0	9,3 ± 10,3	66,4 ± 19,8
Tag 7 bis 12				
1	135,1 ± 13,6	37,6 ± 9,9	2,1 ± 2,2	60,3 ± 10,8
2	135,0 ± 17,9	28,4 ± 10,1	1,9 ± 1,5	69,8 ± 9,3
3	115,6 ± 11,6	49,2 ± 10,2	1,4 ± 1,0	49,3 ± 10,3
4	138,1 ± 9,9	34,7 ± 17,1	2,2 ± 2,2	63,1 ± 16,9
5	103,6 ± 4,9	40,1 ± 18,5	2,3 ± 1,5	57,5 ± 19,2
6	130,8 ± 7,3	92,7 ± 7,6	1,5 ± 1,8	5,7 ± 7,3
7	107,9 ± 15,5	92,6 ± 5,8	1,6 ± 1,6	5,7 ± 4,7
8	129,9 ± 14,2	8,3 ± 6,7	5,1 ± 6,8	86,6 ± 9,8
9	155,6 ± 30,1	29,4 ± 13,7	2,4 ± 2,1	68,2 ± 15,3
Tag 13 bis 18				
1	107,5 ± 10,8	46,9 ± 17,5	2,4 ± 3,0	50,7 ± 18,2
2	107,9 ± 7,9	37,7 ± 14,0	2,1 ± 2,1	60,2 ± 14,8
3	95,8 ± 7,4	42,7 ± 22,4	2,3 ± 2,0	55,0 ± 21,2
4	105,6 ± 8,0	23,7 ± 12,0	2,7 ± 2,0	73,6 ± 11,1
5	95,3 ± 9,8	77,6 ± 11,2	3,4 ± 2,2	19,0 ± 10,1
6	103,6 ± 9,0	58,4 ± 21,8	2,1 ± 2,0	39,4 ± 22,1
7	90,3 ± 8,4	31,5 ± 23,0	2,2 ± 2,4	66,3 ± 22,2
8	85,3 ± 11,2	9,7 ± 8,1	3,7 ± 2,5	86,6 ± 10,1
9	117,7 ± 5,2	43,0 ± 10,6	0,9 ± 1,2	56,1 ± 10,8
Tag 19 bis 24				
1	121,6 ± 37,8	91,5 ± 13,9	2,0 ± 2,4	6,5 ± 11,9
2	124,7 ± 28,3	75,4 ± 32,0	1,4 ± 1,0	23,2 ± 31,3
3	101,6 ± 19,2	95,3 ± 3,0	2,4 ± 1,7	2,4 ± 1,7
4	116,8 ± 40,0	87,2 ± 17,3	1,9 ± 2,0	10,9 ± 17,4
5	93,6 ± 8,3	93,9 ± 5,4	2,8 ± 1,4	3,3 ± 4,6
6	96,7 ± 25,6	50,1 ± 47,0	1,1 ± 0,6	48,9 ± 46,8
7	90,4 ± 11,2	91,8 ± 7,1	1,8 ± 1,4	6,4 ± 7,5
8	132,0 ± 52,0	96,4 ± 1,3	2,3 ± 1,2	1,3 ± 1,2
9	115,0 ± 4,8	63,9 ± 23,2	0,4 ± 0,6	35,8 ± 23,1
Tag 25 bis 28				
1	108,6 ± 9,6	94,4 ± 3,4	0,9 ± 0,6	4,7 ± 2,9
2	114,6 ± 23,1	34,7 ± 25,4	1,7 ± 1,2	63,6 ± 26,2
3	100,4 ± 7,1	75,7 ± 20,8	4,1 ± 2,2	20,2 ± 20,5
4	91,9 ± 17,6	60,6 ± 38,1	2,7 ± 2,2	36,6 ± 38,7
5	99,2 ± 10,6	79,1 ± 14,9	2,5 ± 2,4	18,4 ± 14,6
6	109,8 ± 12,6	20,6 ± 25,4	2,1 ± 2,8	77,3 ± 24,0
7	82,0 ± 17,7	95,2 ± 2,4	1,4 ± 1,0	3,4 ± 3,3
8	135,4 ± 8,0	94,2 ± 0,3	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2
9	170,8 ± 53,8	61,0 ± 18,4	0,5 ± 0,4	38,5 ± 18,7

Tabelle 3.2.2.B.2b: Individualwerte der Gruppe 1

Tag 1 bis 6	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/Tag)	Kokain-aufnahme (mg/kg/Tag)
1	311,0 ± 12,4		23,6 ± 0,9
2	307,8 ± 11,1		33,0 ± 3,3
3	306,7 ± 9,1		22,8 ± 3,5
4	324,5 ± 12,3		23,6 ± 1,9
5	317,7 ± 8,1		24,8 ± 1,4
6	315,8 ± 8,7		26,3 ± 4,9
7	320,0 ± 9,5		24,9 ± 2,2
8	333,7 ± 7,1		30,8 ± 5,2
Tag 7 bis 12			
1	344,8 ± 10,0	0,2 ± 0,1	15,0 ± 3,9
2	337,8 ± 9,4	0,3 ± 0,3	24,7 ± 2,9
3	336,5 ± 8,3	0,2 ± 0,2	16,0 ± 4,8
4	359,5 ± 10,4	0,3 ± 0,2	22,6 ± 4,0
5	344,2 ± 8,9	0,1 ± 0,1	19,3 ± 5,6
6	343,0 ± 9,5	0,2 ± 0,1	18,8 ± 4,4
7	349,7 ± 9,6	0,1 ± 0,1	20,7 ± 3,6
8	353,8 ± 7,3	0,2 ± 0,2	18,6 ± 2,4
Tag 13 bis 18			
1	368,8 ± 6,7	0,2 ± 0,2	12,8 ± 1,6
2	359,7 ± 6,7	0,2 ± 0,1	21,8 ± 2,1
3	354,2 ± 5,7	0,3 ± 0,2	10,7 ± 4,2
4	387,0 ± 10,3	0,3 ± 0,2	20,7 ± 1,7
5	363,2 ± 6,4	0,2 ± 0,2	15,1 ± 2,5
6	363,0 ± 6,5	0,3 ± 0,2	12,8 ± 2,3
7	373,8 ± 8,4	0,3 ± 0,3	17,2 ± 2,8
8	368,5 ± 4,5	0,4 ± 0,4	13,3 ± 2,9
Tag 19 bis 24			
1	382,7 ± 2,4	0,2 ± 0,2	0,5 ± 0,7
2	378,8 ± 6,5	0,3 ± 0,4	2,0 ± 3,1
3	368,0 ± 2,9	0,2 ± 0,1	7,2 ± 3,5
4	406,7 ± 3,0	0,2 ± 0,2	2,3 ± 1,4
5	378,7 ± 4,1	0,2 ± 0,2	0,9 ± 1,2
6	376,0 ± 2,9	0,1 ± 0,1	1,0 ± 2,0
7	392,3 ± 3,0	0,3 ± 0,2	1,1 ± 1,0
8	383,5 ± 5,2	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,1
Tag 25 bis 28			
1	376,5 ± 4,8	0,2 ± 0,1	6,9 ± 4,2
2	382,5 ± 2,6	0,2 ± 0,1	8,1 ± 9,3
3	371,5 ± 2,4	0,3 ± 0,2	12,6 ± 4,2
4	408,8 ± 6,3	0,2 ± 0,1	7,5 ± 5,2
5	375,0 ± 3,4	0,2 ± 0,1	9,4 ± 6,6
6	380,0 ± 2,7	0,2 ± 0,1	9,8 ± 5,1
7	383,0 ± 3,6	0,3 ± 0,2	6,5 ± 6,9
8	374,0 ± 10,8	0,1 ± 0,0	3,5 ± 5,2

Tabelle 3.2.2B.3a: Individualwerte Gruppe 4

Tag 1 bis 6	Gesamtvolumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.	Flasche C % des Ges.vol.
1	117,9 ± 4,4	34,2 ± 5,1	22,9 ± 11,7	42,8 ± 9,9
2	165,2 ± 16,6	27,5 ± 8,9	27,3 ± 9,0	45,2 ± 9,6
3	113,8 ± 17,4	27,8 ± 14,1	35,4 ± 16,5	36,8 ± 20,1
4	118,0 ± 9,3	52,5 ± 19,4	22,5 ± 20,1	24,9 ± 23,1
5	124,2 ± 7,0	3,8 ± 5,8	8,3 ± 8,1	87,9 ± 13,0
6	131,5 ± 24,7	29,0 ± 30,2	15,0 ± 15,0	56,0 ± 38,2
7	124,7 ± 11,0	13,9 ± 7,2	5,7 ± 4,2	80,3 ± 10,7
8	153,8 ± 26,1	10,1 ± 5,6	12,3 ± 10,3	77,6 ± 15,7
Tag 7 bis 12				
1	105,3 ± 3,6	27,0 ± 18,0	1,9 ± 1,2	71,1 ± 18,4
2	150,1 ± 12,0	16,0 ± 4,2	1,8 ± 1,8	82,2 ± 3,6
3	105,7 ± 7,8	23,4 ± 18,8	1,7 ± 1,5	74,9 ± 19,8
4	140,6 ± 10,9	17,6 ± 10,1	2,1 ± 1,3	80,2 ± 10,4
5	127,0 ± 12,2	23,8 ± 17,5	1,0 ± 0,5	75,2 ± 17,7
6	127,9 ± 11,0	26,0 ± 13,2	1,3 ± 1,2	72,7 ± 12,7
7	115,4 ± 8,2	9,6 ± 12,2	1,1 ± 0,5	89,4 ± 12,4
8	123,5 ± 6,2	23,1 ± 6,6	1,9 ± 1,7	75,0 ± 7,4
Tag 13 bis 18				
1	99,6 ± 5,6	33,2 ± 9,2	2,0 ± 1,6	64,7 ± 9,7
2	120,2 ± 6,8	7,2 ± 6,4	1,9 ± 1,2	90,9 ± 6,3
3	100,2 ± 5,3	44,0 ± 18,2	2,9 ± 2,5	53,1 ± 19,5
4	114,1 ± 8,4	6,4 ± 6,2	2,6 ± 1,6	91,1 ± 7,2
5	98,9 ± 8,7	21,3 ± 7,6	2,5 ± 2,3	76,2 ± 6,6
6	107,9 ± 15,8	37,4 ± 11,5	2,4 ± 1,7	60,2 ± 12,6
7	106,7 ± 6,2	16,3 ± 12,4	3,1 ± 2,9	80,7 ± 13,3
8	99,4 ± 11,7	29,4 ± 11,7	3,7 ± 4,0	66,9 ± 12,4
Tag 19 bis 24				
1	95,1 ± 16,6	95,0 ± 6,6	2,0 ± 2,2	3,0 ± 4,8
2	136,1 ± 29,2	90,5 ± 11,2	2,3 ± 2,3	7,2 ± 11,3
3	89,3 ± 12,0	56,4 ± 20,4	2,2 ± 1,6	41,5 ± 20,8
4	108,4 ± 13,3	87,4 ± 7,4	1,8 ± 1,5	10,8 ± 7,2
5	98,8 ± 7,8	93,5 ± 7,0	1,7 ± 1,8	4,8 ± 6,0
6	115,8 ± 15,1	94,7 ± 8,8	1,2 ± 1,2	4,1 ± 7,8
7	98,0 ± 19,0	91,9 ± 5,6	2,5 ± 1,6	5,6 ± 5,0
8	105,0 ± 30,5	97,1 ± 2,2	1,7 ± 1,6	1,2 ± 0,9
Tag 25 bis 28				
1	83,5 ± 20,1	58,4 ± 14,4	2,5 ± 1,8	39,1 ± 14,3
2	117,0 ± 13,1	65,7 ± 37,0	1,7 ± 1,2	32,5 ± 37,7
3	86,5 ± 4,5	22,5 ± 25,6	3,5 ± 2,4	74,0 ± 26,7
4	76,3 ± 12,4	42,4 ± 42,7	3,3 ± 2,0	54,4 ± 42,3
5	79,0 ± 8,1	39,6 ± 40,6	2,5 ± 1,5	57,9 ± 41,0
6	112,6 ± 19,6	51,5 ± 26,8	1,8 ± 1,3	46,7 ± 26,8
7	75,7 ± 16,5	59,1 ± 35,9	3,6 ± 2,3	37,3 ± 36,7
8	72,1 ± 17,9	76,2 ± 27,1	2,0 ± 0,5	21,9 ± 27,2

Tabelle 3.2.2B.3b: Individualwerte Gruppe 4

Tag 1 bis 6	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/Tag)	Kokain-aufnahme (mg/kg/Tag)
1	293,7 ± 6,4	9,3 ± 2,4	
2	328,3 ± 9,0	10,0 ± 1,2	
3	297,7 ± 6,2	8,8 ± 2,0	
4	287,2 ± 15,7	9,2 ± 3,9	
5	281,8 ± 5,8	7,8 ± 1,3	
6	314,0 ± 2,8	10,1 ± 2,2	
7	291,2 ± 11,4	7,4 ± 2,4	
8	302,0 ± 6,2	8,2 ± 0,9	
9	318,7 ± 10,1	8,3 ± 3,2	
Tag 7 bis 12			
1	313,0 ± 6,8	7,0 ± 1,7	3,9 ± 5,3
2	387,7 ± 11,3	1,6 ± 1,0	4,5 ± 8,3
3	316,8 ± 6,0	6,6 ± 1,8	2,2 ± 2,6
4	327,7 ± 14,1	0,2 ± 0,0	4,9 ± 9,4
5	310,0 ± 41,8	0,7 ± 0,7	3,1 ± 5,0
6	322,5 ± 7,7	6,3 ± 3,3	3,5 ± 5,5
7	315,0 ± 10,0	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,1
8	320,8 ± 9,8	0,1 ± 0,1	23,5 ± 3,6
9	334,7 ± 8,2	0,3 ± 0,3	10,4 ± 8,9
Tag 13 bis 18			
1	337,7 ± 19,9	1,9 ± 0,6	10,4 ± 2,9
2	377,0 ± 7,1	0,3 ± 0,2	3,6 ± 3,9
3	331,5 ± 6,4	1,3 ± 0,9	1,7 ± 1,0
4	362,2 ± 11,2	0,3 ± 0,3	3,1 ± 3,3
5	307,3 ± 3,2	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,4
6	338,7 ± 6,6	7,1 ± 2,2	0,8 ± 1,2
7	338,0 ± 6,4	0,3 ± 0,4	1,0 ± 1,7
8	344,8 ± 7,3	0,1 ± 0,1	22,0 ± 1,1
9	353,3 ± 4,2	0,1 ± 0,1	3,2 ± 6,8
Tag 19 bis 24			
1	344,2 ± 6,0	0,5 ± 0,9	0,9 ± 0,9
2	394,3 ± 4,8	0,4 ± 0,3	1,0 ± 0,8
3	346,2 ± 2,5	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,1
4	381,3 ± 7,0	0,1 ± 0,1	4,8 ± 3,0
5	314,2 ± 3,1	0,1 ± 0,2	9,3 ± 5,8
6	352,0 ± 4,0	7,6 ± 1,9	1,4 ± 1,7
7	354,0 ± 2,8	0,3 ± 0,2	2,0 ± 2,8
8	355,8 ± 1,0	0,2 ± 0,3	15,2 ± 3,1
9	360,5 ± 3,1	0,1 ± 0,1	7,5 ± 4,1
Tag 25 bis 28			
1	345,8 ± 6,4	0,4 ± 0,2	7,3 ± 5,2
2	403,0 ± 1,8	0,3 ± 0,1	1,3 ± 1,2
3	351,0 ± 2,3	0,2 ± 0,1	0,9 ± 0,5
4	376,3 ± 8,1	0,3 ± 0,2	14,6 ± 6,0
5	315,3 ± 2,2	0,1 ± 0,1	1,3 ± 1,4
6	359,5 ± 3,7	8,2 ± 2,2	2,0 ± 1,6
7	355,5 ± 2,5	0,4 ± 0,1	1,8 ± 1,6
8	353,8 ± 5,2	0,1 ± 0,2	17,9 ± 3,5
9	365,5 ± 7,2	0,2 ± 0,2	1,3 ± 1,9

Tabelle 3.2.2B.4a: Individualwerte der Gruppe 5

Tag 1 bis 6	Gesamt- volumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.	Flasche C % des Ges.vol.
1	93,4 ± 24,2	1,9 ± 2,3	2,0 ± 2,5	96,1 ± 2,9
2	99,5 ± 11,8	9,8 ± 7,4	59,9 ± 15,1	30,3 ± 17,2
3	87,8 ± 19,6	80,4 ± 19,2	11,2 ± 10,9	8,4 ± 13,8
4	91,7 ± 39,1	15,5 ± 21,6	25,4 ± 26,0	59,1 ± 43,9
5	77,8 ± 12,5	17,6 ± 23,5	14,2 ± 17,5	68,2 ± 38,7
6	101,2 ± 22,3	83,0 ± 16,6	7,3 ± 7,1	9,7 ± 13,8
7	74,1 ± 24,0	73,3 ± 31,5	6,2 ± 5,8	20,6 ± 26,9
8	82,3 ± 8,7	3,9 ± 3,0	18,2 ± 38,4	77,9 ± 37,6
9	82,9 ± 31,8	1,5 ± 1,9	92,5 ± 10,5	6,0 ± 8,8
Tag 7 bis 12				
1	103,7 ± 13,4	13,1 ± 17,1	69,9 ± 24,8	16,9 ± 23,1
2	127,8 ± 16,8	69,1 ± 28,0	12,9 ± 8,2	18,0 ± 33,3
3	97,7 ± 10,3	20,6 ± 21,7	67,0 ± 15,3	12,5 ± 15,5
4	136,4 ± 7,6	79,8 ± 37,6	1,1 ± 0,1	19,1 ± 37,5
5	102,7 ± 15,4	76,3 ± 31,9	7,5 ± 7,4	16,2 ± 27,3
6	109,5 ± 7,5	25,9 ± 14,5	57,5 ± 31,3	16,6 ± 27,2
7	103,0 ± 10,9	96,7 ± 1,6	2,0 ± 1,9	1,3 ± 0,7
8	120,1 ± 17,5	1,1 ± 1,8	1,1 ± 0,6	97,7 ± 1,9
9	120,9 ± 13,0	55,9 ± 30,7	2,7 ± 2,6	41,4 ± 31,1
Tag 13 bis 18				
1	86,0 ± 5,7	17,7 ± 15,0	21,9 ± 7,9	60,4 ± 14,8
2	99,2 ± 8,4	78,5 ± 21,1	2,6 ± 2,1	18,9 ± 21,6
3	103,1 ± 7,4	78,9 ± 9,2	13,0 ± 8,1	8,1 ± 5,2
4	128,0 ± 7,7	84,8 ± 14,4	2,4 ± 2,0	12,9 ± 14,1
5	99,5 ± 10,4	97,2 ± 2,9	1,5 ± 1,6	1,2 ± 1,7
6	101,6 ± 6,7	26,2 ± 24,6	69,9 ± 23,4	3,9 ± 5,3
7	90,7 ± 14,2	92,4 ± 10,5	2,6 ± 3,2	5,0 ± 7,3
8	112,8 ± 5,4	1,3 ± 1,4	1,1 ± 0,5	97,6 ± 1,5
9	99,1 ± 6,6	82,6 ± 34,3	1,2 ± 0,6	16,2 ± 34,2
Tag 19 bis 24				
1	93,5 ± 7,9	88,9 ± 16,9	6,2 ± 11,6	4,9 ± 5,5
2	117,4 ± 18,2	91,8 ± 6,5	3,8 ± 3,0	4,4 ± 4,1
3	110,3 ± 9,9	97,4 ± 1,5	1,7 ± 1,7	0,9 ± 0,7
4	104,3 ± 24,3	75,6 ± 12,9	1,1 ± 0,7	23,2 ± 13,0
5	93,0 ± 18,5	46,6 ± 30,2	1,3 ± 1,6	52,1 ± 31,0
6	99,2 ± 4,4	16,4 ± 10,0	76,5 ± 17,4	7,1 ± 8,8
7	86,2 ± 4,7	84,9 ± 17,2	3,3 ± 1,8	11,8 ± 17,1
8	91,8 ± 9,9	13,9 ± 16,4	2,4 ± 2,6	83,6 ± 18,6
9	88,3 ± 11,1	54,4 ± 27,9	1,1 ± 0,8	44,5 ± 27,4
Tag 25 bis 28				
1	71,4 ± 19,3	42,8 ± 31,5	5,8 ± 2,4	51,4 ± 30,5
2	113,3 ± 19,1	92,0 ± 4,5	2,7 ± 1,0	5,3 ± 4,6
3	115,4 ± 1,9	94,4 ± 2,4	1,9 ± 1,3	3,7 ± 2,0
4	108,9 ± 8,4	29,9 ± 28,6	2,5 ± 1,6	67,6 ± 28,4
5	103,8 ± 21,0	92,7 ± 6,8	1,1 ± 0,7	6,2 ± 6,5
6	96,3 ± 12,9	5,0 ± 8,3	84,6 ± 17,4	10,4 ± 9,2
7	80,8 ± 12,0	83,2 ± 13,6	4,6 ± 2,1	12,2 ± 12,3
8	96,3 ± 12,4	5,8 ± 6,1	1,7 ± 2,5	92,5 ± 8,4
9	101,7 ± 17,9	92,5 ± 9,9	1,7 ± 1,6	5,8 ± 8,6

Tabelle 3.2.2B.4b: Individualwerte der Gruppe 5

Die erzwungene Aufnahme von Morphin führte zu einer Veränderung der bevorzugten Seite. In diese Gruppe bevorzugten 44,4% die rechte Seite (bei den anderen Gruppen waren es über 75%). Auch zeigte diese Gruppe eine langsamere Gewichtszunahme. Zusätzlich war ihr Gesamttrinkvolumen niedriger während der Phase der erzwungenen Aufnahme. Die zunächst erzwungene Aufnahme einer Morphinlösung führte zu einer signifikant erhöhten Morphinaufnahme und zu einer signifikant niedrigeren Kokainaufnahme bei späterer freiwilliger Aufnahme.

Die Gruppe, welche gezwungen war Kokain aufzunehmen, zeigte keine Unterschiede bezüglich Wachstum, Gewichtszunahme, Gesamttrinkvolumen im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Die Kokainaufnahme war signifikant höher, während die Morphinaufnahme keine signifikanten Unterschiede bei späterer freiwilliger Aufnahme zeigte.

Während der Beobachtungen, welche exemplarisch während eines Tag-Nacht-Zyklus und täglich während der Messungen erfolgten, zeigten sich in keiner Gruppe Entzugszeichen. Die Tiere der Gruppe 5, welche gezwungen waren Morphin aufzunehmen, zeigten einen veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus. Sie waren auch während der Hellphase wach.

In den Individualwerttabellen wird deutlich, daß bezüglich der freiwilligen Aufnahme der verschiedenen Drogen hohe interindividuelle Unterschiede bei relativ konstanten intraindividuellen Werten bestehen.

Im folgenden Abschnitt werden oben genannte Ergebnisse anhand von Detailfragen näher erläutert.

Experiment 2B befaßte sich mit folgenden Fragen:

1. Welchen Effekt hat die erzwungene Aufnahme einer Droge auf die anschließende freiwillige Aufnahme?
2. Welchen Einfluß hat die bevorzugte Seite auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?

3. Welchen Einfluß auf das aufgenommene Gesamtvolumen hat die erzwungene Aufnahme von Morphin bzw. Kokain?
4. Welchen Einfluß hat das Entfernen des Saccharins aus allen Trinklösungen auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?
5. Welchen Einfluß hat eine Saccharinlösung als Konkurrenz auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?

Frage 1: Welchen Effekt hat die erzwungene Aufnahme einer Droge auf die anschließende freiwillige Aufnahme?

Die Versuchstiere der Gruppe 4 wurden in Abschnitt 1 gezwungen, eine 0.02% Kokainlösung zu trinken. Im zweiten Abschnitt erhielten sie die Wahl zwischen Morphin-, Kokain- und Saccharinlösung. In Gruppe 1 erhielten die Versuchstiere in Abschnitt 1 Saccharinlösung. Der zweite Abschnitt war genauso aufgebaut wie in Gruppe 4. Der Vergleich der beiden Gruppen gibt Aufschlüsse über die Auswirkungen der erzwungenen Kokainaufnahme einerseits auf die freiwillige Kokainaufnahme und andererseits auf die freiwillige Morphinaufnahme.

Tabelle 3.2.2B.5 zeigt die Kokain- und Morphinaufnahme der Gruppen 1 und 4 in Abschnitt 2.

	Morphin	Kokain
Gruppe 1	0.30 ± 0.28	13.6 ± 8.5
Gruppe 4	0.22 ± 0.20	18.9 ± 4.8 *

Tabelle 3.2.2B.5: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die Kokainaufnahme war nach vorausgegangener erzwungener Aufnahme signifikant höher (angezeigt durch * ; vgl. Tabelle 3.2.2B.1a). Auf die freiwillige Morphinaufnahme hatte die erzwungene Kokainaufnahme keinen Einfluß.

Die Tiere der Gruppe 5 wurden im ersten Abschnitt gezwungen, eine Morphinlösung mit einer Konzentration von 0.01% aus drei Trinkflaschen aufzunehmen. Der zweite Abschnitt ist analog zum zweiten Abschnitt der Gruppen 1 und 4 die Wahl zwischen Wasser, Morphin- und Kokainlösung. Um den Einfluß der erzwungenen Aufnahme zu

untersuchen wurde Gruppe 1 mit Gruppe 5 verglichen. Tabelle 3.2.2B.6 zeigt die Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppen 1 und 5 in Abschnitt 2.

	Morphin	Kokain
Gruppe 1	0.30 ± 0.28	13.6 ± 8.5 *
Gruppe 5	2.09 ± 3.04 *	6.6 ± 9.1

Tabelle 3.2.2B.6: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die freiwillige Morphinaufnahme war nach vorheriger erzwungener Aufnahme sechsmal so hoch verglichen mit der freiwilligen Aufnahme ohne vorherige erzwungene Aufnahme und damit statistisch signifikant (angezeigt durch *; vgl. Tabelle 3.2.2B.1a). Die freiwillige Aufnahme von Kokain war in Gruppe 1 statistisch signifikant größer (angezeigt durch *; vgl. Tabelle 3.2.2B.1a).

Die erzwungene Aufnahme von Morphin erhöhte die freiwillige Aufnahme von Morphin und senkte die freiwillige Aufnahme von Kokain. Die erzwungene Aufnahme von Kokain erhöhte nur die Kokainaufnahme.

Frage 2: Welchen Einfluß hat die bevorzugte Seite auf die freiwillige Aufnahme von Morphin- und Kokain?

In den Gruppen 1, 4 und 5 erhielt eine Hälfte der Tiere der Gruppe die Flasche mit der Morphinlösung auf der in Abschnitt 1 bevorzugten Seite, die andere Hälfte erhielt die Kokainlösung auf dieser Seite. Tabelle 3.2.2B.7 zeigt die durchschnittliche Kokain- und Morphinaufnahme in Abschnitt 2 der Gruppe 1 auf der bevorzugten und auf der nicht bevorzugten Seite.

Gruppe 1	Kokain	Morphin
Bevorzugte Seite	9.2 ± 10.1	0.26 ± 0.18
Nicht bevorzugte Seite	17.1 ± 5.0 *	0.34 ± 0.29

Tabelle 3.2.2B.7: Kokain- und Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Der Einfluß der Seitenbevorzugung schien für die Kokainaufnahme indirekt zu sein. Der mit * gekennzeichnete Wert war signifikant höher (vgl. Tabelle 3.2.2B.1a). Die

Flasche mit der Kokainlösung befand sich in diesem Fall allerdings auf der nicht bevorzugten Seite. Die Standardabweichung war ebenfalls deutlich geringer. Für die freiwillige Aufnahme der Morphinelösung ließ sich keine Beeinflussung durch die Seitenwahl zeigen.

Tabelle 3.2.2B.8 zeigt die durchschnittliche Kokain- und Morphinaufnahme in Abschnitt 2 der Gruppe 4 auf der bevorzugten und auf der nicht bevorzugten Seite.

Gruppe 4	Kokain	Morphin
Bevorzugte Seite	19.3 ± 3.7	0.27 ± 0.23
Nicht bevorzugte Seite	18.5 ± 6.0	0.16 ± 0.13

Tabelle 3.2.2B.8: Kokain- und Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die Seitenbevorzugung schien nach vorangegangener erzwungener Aufnahme von Kokain keine Rolle mehr zu spielen (vgl. Tabelle 3.2.2B.1a). Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Bemerkenswert ist die kleinere Standardabweichung der Kokainaufnahme auf der bevorzugten Seite. Die Morphinaufnahme wurde nicht signifikant durch eine Seitenbevorzugung beeinflusst.

Tabelle 3.2.2B.9 zeigt die durchschnittliche Kokain- und Morphinaufnahme in Abschnitt 2 der Gruppe 5, auf der bevorzugten und auf der nicht bevorzugten Seite.

Gruppe 5	Kokain	Morphin
Bevorzugte Seite	9.3 ± 11.3	3.84 ± 3.63 *
Nicht bevorzugte Seite	3.9 ± 4.1	0.35 ± 0.35

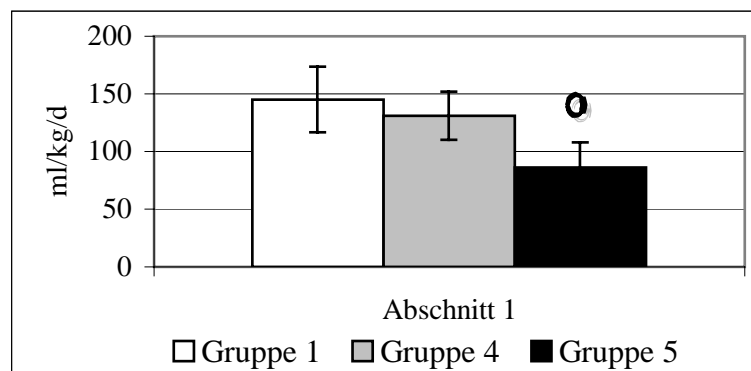
Tabelle 3.2.2B.9: Kokain- und Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die Morphinaufnahme war nach vorausgegangener erzwungener Morphinaufnahme auf der bevorzugten Seite signifikant höher (gekennzeichnet durch *). Die Kokainaufnahme zeigte keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der bevorzugten und der nicht bevorzugten Seite.

Es ließ sich kein Einfluß der bevorzugten Seite nachweisen.

Frage 3: Welchen Einfluß auf das aufgenommene Gesamtvolumen hat die erzwungene Aufnahme von Morphin bzw. Kokain?

Die Tiere der Gruppen 4 und 5 wurden in Abschnitt 1 gezwungen, Kokain- (Gruppe 4) bzw. Morphinlösung (Gruppe 5) aufzunehmen. Es wurde darauf geachtet, daß das von den Tieren aufgenommene Gesamtvolumen den Grenzwert von 50% des aufgenommenen Gesamtvolumens der Tiere der Gruppe 1 nicht unterschritt. Graphik 3.2.2B.1 zeigt das aufgenommene Gesamtvolumen der Gruppen 1, 4 und 5 in Abschnitt 1.



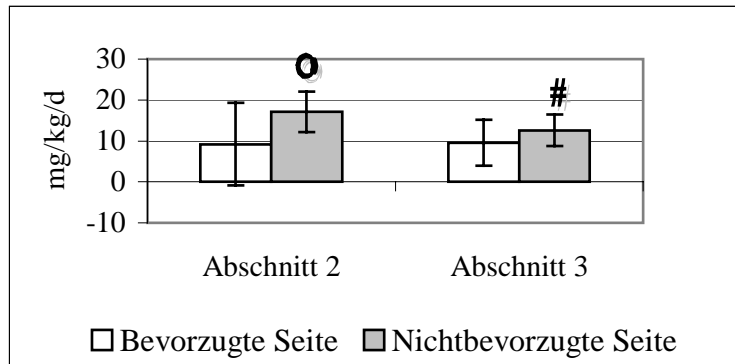
Graphik 3.2.2B.1: Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag

Gruppe 5 nahm signifikant weniger Flüssigkeit auf als die Gruppen 1 und 4 (gekennzeichnet durch #). Diese geringere Flüssigkeitsaufnahme führte zu einer geringeren Gewichtszunahme in Abschnitt 1. Die Gewichtszunahme der Gruppen 1 und 4 war stetig wachsend den Kurven der Zulieferfirma entsprechend. Ab Abschnitt 2 entwickelte Gruppe 5 eine zu den Vergleichskurven parallel verlaufende Gewichtszunahme (vgl. Tabelle 3.2.2B.1b).

Die erzwungene Aufnahme einer Morphinlösung führte zu einer verminderten Gesamtflüssigkeitsaufnahme.

Frage 4: Welchen Einfluß hat das Entfernen des Saccharins aus allen Trinklösungen auf freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?

In Abschnitt 3 wurde in allen Gruppen aus allen Trinklösungen das Saccharin entfernt. Gruppe 1 wurde unter Experiment 2A schon behandelt. Beachtenswert ist, daß der signifikante Unterschied in der Kokainaufnahme bezüglich der bevorzugten und nicht bevorzugten Seite sich reduzierte. Er ist in Abschnitt 3 nicht mehr signifikant. Dies zeigt Graphik 3.2.2.B.2.



Graphik 3.2.2B.2: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die in Abschnitt 2 noch signifikant höhere Kokainaufnahme (gekennzeichnet durch #) auf der nicht-bevorzugten Seite, sank in Abschnitt 3 signifikant (gekennzeichnet durch #). Auf der bevorzugten Seite hatte sich die Standardabweichung verändert. Die Kokainaufnahme hatte sich in Abschnitt 3 stabilisiert. In Abschnitt 3 war der Unterschied zwischen bevorzugter und nicht bevorzugter Seite nicht mehr signifikant.

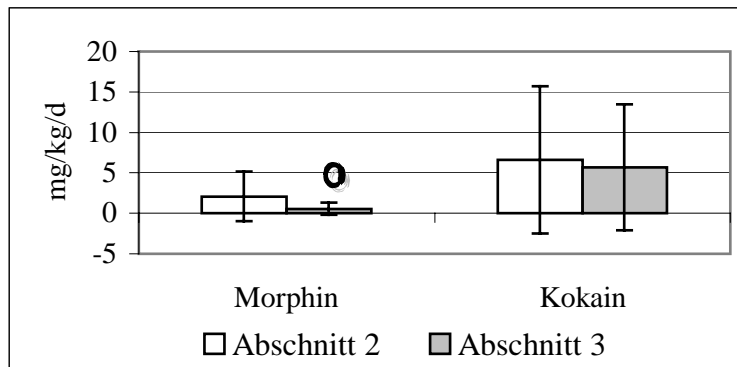
Tabelle 3.2.2B.10 zeigt die Kokain- und Morphinaufnahme der Gruppe 4 in den Abschnitten 2 und 3. Hier handelt es sich um die Gruppe, die in Abschnitt 1 gezwungen wurde Kokainlösung zu trinken.

Gruppe 4	Morphin	Kokain
Abschnitt 2	0.22 ± 0.20	18.9 ± 4.8
Abschnitt 3	0.28 ± 0.16	15.6 ± 4.7 *

Tabelle 3.2.2B.10: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die freiwillige Aufnahme des Morphins blieb unbeeinflusst von der Entfernung des Saccharins. Die Kokainaufnahme nahm in Abschnitt 3 signifikant ab gegenüber Abschnitt 2 (gekennzeichnet durch*). In Abschnitt 2 hatte sich kein Unterschied bezüglich der bevorzugten und nicht bevorzugten Seite ergeben. Auch in Abschnitt 3 spielt eine Seitenbevorzugung keine Rolle (vergleiche Tabelle 3.2.2B.1a).

Graphik 3.2.2B.3 zeigt die Kokain- und Morphinaufnahme in den Abschnitten 2 und 3 der Gruppe 5. Hierbei handelte es sich um die Gruppe, die in Abschnitt 1 gezwungen wurde, Morphinlösung zu trinken.



Graphik 3.2.2B.3: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die Morphinaufnahme wurde durch das Entfernen des Saccharins statistisch signifikant vermindert (angezeigt durch #). Die Kokainaufnahme blieb nahezu unbeeinflusst.

In Gruppe 5 hatte sich in Abschnitt 2 eine signifikante Seitenbevorzugung hinsichtlich der Morphinaufnahme gezeigt. Diese war auch in Abschnitt 3 signifikant. Dies zeigt Tabelle 3.2.2B.11.

Morphin	Abschnitt 2	Abschnitt 3
Bevorzugte Seite	3.84 ± 3.63 *	0.94 ± 0.93 *#
Nicht bevorzugte Seite	0.35 ± 0.35	0.17 ± 0.12

Tabelle 3.2.2B.11: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die signifikant höhere Morphinaufnahme auf der bevorzugten Seite in Abschnitt 2 (gekennzeichnet durch *) erreichte in Abschnitt 3 signifikant niedrigere Werte (gekennzeichnet durch #), blieb aber signifikant höher als auf der nichtbevorzugten Seite (gekennzeichnet durch *).

Interessant war, daß in den Gruppen, die in Abschnitt 1 gezwungen wurden eine Droge aufzunehmen, nun bei Entfernung des Saccharins die Aufnahme dieser Droge durch diese Maßnahme am stärksten beeinflusst wurde. Die freiwillige Aufnahme der jeweils anderen Droge blieb weitgehend stabil.

Tabelle 3.2.2B.12 zeigt die Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppen 1, 4 und 5 in Abschnitt 3.

	Gruppe 1	Gruppe 4	Gruppe 5
Morphin	0.25 ± 0.15	0.28 ± 0.16	0.56 ± 0.75 †
Kokain	11.3 ± 4.8	15.6 ± 4.7 *	5.7 ± 7.8

Tabelle 3.2.2B.12: Morphinaufnahme in mg/kg/Körpergewicht pro Tag

Die Entfernung des Saccharins veränderte am Verhältnis der einzelnen Gruppen bezüglich der Drogenaufnahme wenig.

Gruppe 4 nahm mit 15.6 ± 4.7 mg/kg Körpergewicht pro Tag signifikant mehr Kokain auf als Gruppe 1 und als Gruppe 5 (gekennzeichnet durch *; vgl. Tabelle 3.2.2B.1).

Die Morphinaufnahme in Gruppe 5 sank allerdings soweit ab, daß sie nicht mehr signifikant größer war als Gruppe 4. Gegenüber Gruppe 1 blieb die Morphinaufnahme in Gruppe 5 signifikant größer (gekennzeichnet durch †; vgl. Tabelle 3.2.2B.1).

Die Entfernung des Saccharins reduzierte die freiwillige Aufnahme der vorher jeweils erzwungen aufgenommenen Droge. Die Aufnahme der zweiten Droge blieb unbeeinflusst.

Frage 5: Welchen Einfluß hat eine Saccharinlösung als Konkurrenz auf die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain?

In Abschnitt 4 wurde in allen Gruppen als Konkurrenz zu den Drogenlösungen die Flasche mit Wasser durch eine Flasche mit Saccharinlösung ersetzt.

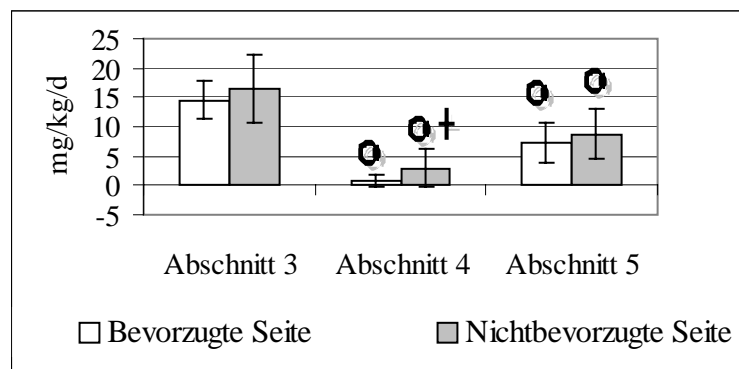
Gruppe 1 wurde in Experiment 2A behandelt. Es zeigte sich, daß die Saccharinlösung die freiwillige Aufnahme von Kokain vermindert. Über einen längeren Zeitraum betrachtet stieg die Kokainaufnahme jedoch wieder an. Bezüglich der bevorzugten und der nichtbevorzugten Seite ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 3.2.2B.1a + b).

Tabelle 3.2.2B.13 zeigt die freiwillige Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppe 4 in den Abschnitten 3, 4 und 5. Im ersten Versuchsabschnitt wurde Gruppe 4 gezwungen, Kokain aufzunehmen. Im zweiten Versuchsabschnitt hatte Gruppe 4 die Wahl zwischen Wasser, Morphinlösung und Kokainlösung. Alle Trinklösungen enthielten Saccharin. In Abschnitt 3 wurde das Saccharin aus allen Trinklösungen entfernt.

Gruppe 4	Morphin	Kokain
Abschnitt 3	0.28 ± 0.16	15.6 ± 4.7
Abschnitt 4	0.20 ± 0.18	1.9 ± 2.6 *
Abschnitt 5	0.22 ± 0.11	8.1 ± 4.0 *

Tabelle 3.2.2B.13: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Gruppe 4 zeigte eine statistisch signifikante Abnahme der freiwilligen Kokainaufnahme in Abschnitt 4 (gekennzeichnet durch *; vgl. Tabelle 3.2.2B.1a). In Abschnitt 5 nahm die Kokainaufnahme signifikant zu (gekennzeichnet durch *; vgl. Tabelle 3.2.2B.1). Die Morphinaufnahme blieb durch die Saccharinkonkurrenz unbeeinflusst. Der Rückgang der Kokainaufnahme war auf der bevorzugten Seite größer als auf der nicht bevorzugten Seite, auf beiden Seiten aber signifikant. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied. Dies zeigt Graphik 3.2.2B.4.



Graphik 3.2.2B.4: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Abschnitten sind durch # gekennzeichnet. Sowohl die Abnahme in Abschnitt 4 als auch die Zunahme in Abschnitt 5 waren deutlich in den beiden Untergruppen (bevorzugt / nichtbevorzugt) zu erkennen. Die Tiere der Gruppe 4, die die Kokainflasche auf der von ihnen nicht-bevorzugten Seite hatten, nahmen signifikant mehr Kokain in Abschnitt 4 auf (gekennzeichnet durch +).

Bezüglich der Morphinaufnahme ließen sich keine Unterschiede feststellen (weder hinsichtlich der Abschnitte noch hinsichtlich der Seitenbevorzugung).

Tabelle 3.2.2B.14 zeigt die freiwillige Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppe 5 in den Abschnitten 3, 4 und 5. Im ersten Versuchsabschnitt wurde Gruppe 5 gezwungen,

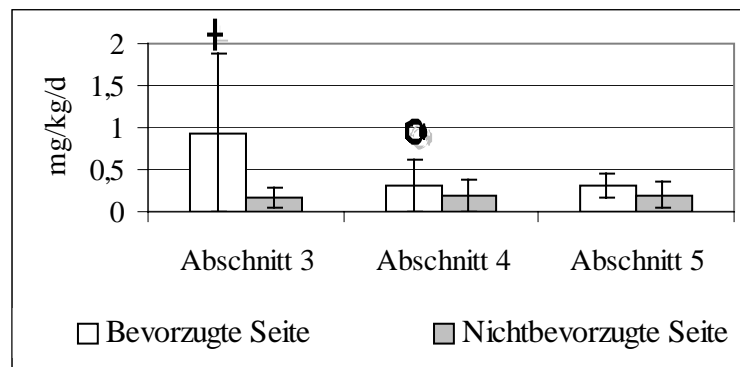
Morphin aufzunehmen. Die übrigen Versuchsabschnitte entsprachen vom Ablauf her denen von Gruppe 4.

Gruppe 5	Morphin	Kokain
Abschnitt 3	0.56 ± 0.75	5.7 ± 7.8
Abschnitt 4	0.25 ± 0.28 *	5.1 ± 6.0
Abschnitt 5	0.25 ± 0.16	5.8 ± 7.3

Tabelle 3.2.2B.14: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die freiwillige Aufnahme der Morphinlösung verminderte sich in Abschnitt 4 signifikant (gekennzeichnet durch #; vgl. Tabelle 3.2.2B.1). Es gab keine Veränderungen im weiteren zeitlichen Verlauf. Die freiwillige Aufnahme sowohl des Morphins als auch des Kokains veränderte sich in Abschnitt 5 nicht mehr. Die Saccharinkonkurrenz verminderte die freiwillige Aufnahme von Morphin. Auf die freiwillige Aufnahme von Kokain zeigte sie keinen Einfluß.

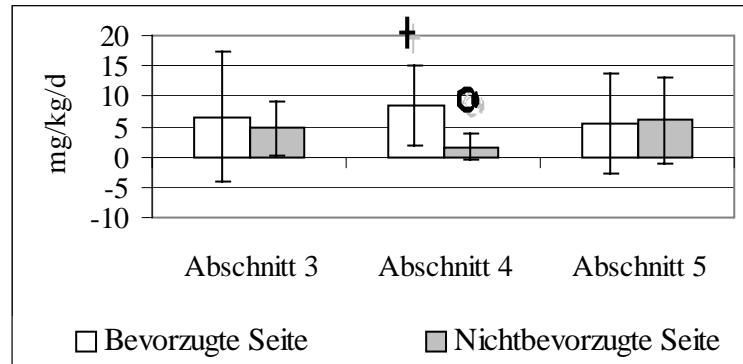
Graphik 3.2.2B.5 zeigt die Morphinaufnahme der Gruppe 5 in den Abschnitten 3 bis 5, aufgeteilt in bevorzugte und nicht bevorzugte Seite.



Graphik 3.2.2B.5: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die durch die Wiedereinführung des Saccharins in die Wasserflasche erfolgte Verminderung der Morphinaufnahme fand sich nur in der Untergruppe, die die Morphinflasche auf der bevorzugten Seite hatte. Die signifikante Abnahme der Morphinaufnahme in Abschnitt 4 ist mit # gekennzeichnet. In Abschnitt 3 war die Morphinaufnahme der Tiere, die die Morphinflasche auf ihrer bevorzugten Seite hatten, signifikant höher (gekennzeichnet durch +). Dieser Unterschied verschwand durch die Saccharinkonkurrenz.

Graphik 3.2.2B.6 zeigt die Kokainaufnahme der Gruppe 5 in den Abschnitten 3 bis 5, aufgeteilt in bevorzugte und nicht bevorzugte Seite.



Graphik 3.2.2B.6: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die Tiere, die die Kokainflasche auf der von ihnen bevorzugten Seite hatten, zeigten keine Veränderungen in ihrem Trinkverhalten bezüglich der Kokainaufnahme bei Wiedereinführung des Saccharins in die Wasserflasche. Im Gegensatz dazu reduzierten die Tiere, die die Kokainflasche auf ihrer nicht bevorzugten Seite hatten ihren Konsum drastisch (signifikanter Unterschied, gekennzeichnet durch #). Hieraus resultierte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Kokainaufnahme auf der bevorzugten Seite gegenüber der nicht bevorzugten Seite (gekennzeichnet durch +). Eine Erklärungsmöglichkeit für diesen starken Rückgang ist die signifikante Reduzierung der Morphinaufnahme der Tiere der gleichen Untergruppe (siehe oben). Die Konkurrenz einer Saccharinlösung reduzierte die freiwillige Aufnahme der im ersten Versuchsabschnitt erzwungen aufgenommenen Droge.

3.2.3 Experiment 3

Nachdem sich in Experiment 1 gezeigt hatte, daß im allgemeinen eine Morphin-Kokainlösung von den Versuchstieren nur in sehr geringen Mengen aufgenommen wurde, sollte Experiment 3 – als Vorversuch zu Experiment 4 – einen Anhaltspunkt für folgende Fragen bieten:

1. Welchen Effekt hat die Präsentation einer Morphin-Kokainlösung als einzige Flüssigkeitsquelle auf die täglich aufgenommene Gesamtflüssigkeitsmenge ?
2. Welchen Einfluß hat die Zusammensetzung der Morphin-Kokainlösung auf deren Aufnahme?
3. Welchen Effekt hat eine steigende Morphinkonzentration auf die erzwungene Aufnahme der Morphin-Kokainlösung?
4. Welchen Effekt hat die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung auf die spätere freiwillige Aufnahme derselben?

Vor allem aber sollte die Frage geklärt werden, ob die Versuchstiere eine Morphin-Kokainlösung überhaupt konsumieren würden.

Es wurden 8 Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Die Gruppen 2 und 3 bestanden aus je drei Tieren. Obgleich die Flüssigkeitsaufnahme von Ratten bekannt ist, wurde eine aus 2 Tieren bestehende Kontrollgruppe (Gruppe 1) bezüglich Flüssigkeitsaufnahme und Gewichtszunahme unter den gleichen Bedingungen beobachtet. Bezüglich der Gewichtszunahme ließen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Alle Tiere zeigten über die gesamte Dauer des Versuches eine Gewichtszunahme, die sich mit den Werten der Zulieferfirma deckte.

Tabelle 3.2.3.1 zeigt eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von Experiment 3. Gezeigt werden das durchschnittliche Körpergewicht der Versuchstiere in Gramm (g), das durchschnittlich aufgenommene Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag, der durchschnittliche prozentuale Anteil der Flaschen A und B (in Abschnitt 4) am aufgenommenen Gesamtvolumen, die durchschnittliche Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag und jeweils die durchschnittliche Standardabweichung.

	Körpergewicht (g)	Gesamtrinkvolumen (ml/kg/d)	Flasche A (Mix) (%)	Flasche B (Wasser) (%)	Morphin- aufnahme (mg/kg/d)	Kokain- aufnahme (mg/kg/d)
Gruppe 1						
Abschnitt 1	213 ± 2,8	142 ± 12,1		100		
Abschnitt 2	241 ± 2,3	190 ± 24,9		100		
Abschnitt 3	268 ± 2,1	193 ± 35,2		100		
Abschnitt 4	286 ± 3,8	171 ± 20,0		100		
Gruppe 2						
Abschnitt 1	218 ± 2,6	158 ± 56,0	100		1,58 ± 0,56	31,7 ± 11,2
Abschnitt 2	245 ± 3,9	198 ± 77,1	100		9,88 ± 3,85	39,5 ± 15,4
Abschnitt 3	273 ± 5,1	235 ± 116,9	100		23,49 ± 11,69	47,0 ± 23,4
Abschnitt 4	287 ± 11,2	192 ± 68,4	63,1 ± 23,9	36,9 ± 23,9	13,59 ± 9,28	27,2 ± 18,6
Gruppe 3						
Abschnitt 1	213 ± 2,5	126 ± 32,8	100		1,26 ± 0,33	12,6 ± 3,3
Abschnitt 2	245 ± 5,0	146 ± 19,0	100		7,29 ± 0,95	14,6 ± 1,9
Abschnitt 3	272 ± 5,0	141 ± 41,3	100		14,14 ± 4,13	14,1 ± 4,1
Abschnitt 4	290 ± 5,9	152 ± 48,9	74,3 ± 18,1	25,7 ± 6,0	11,74 ± 6,01	11,7 ± 6,0

Tabelle 3.2.3.1: Übersichtstabelle Experiment 3

Tabelle 3.2.3.2 zeigt die Individualwerte der Einzeltiere.

Ratte	Gewicht (g)	Gesamtvolumen (ml/kg/d)	Morphin (mg/kg/d)	Kokain (mg/kg/d)
1	214 ± 8,3	134 ± 89,6		
2	211 ± 7,7	151 ± 106,4		
3	216 ± 7,4	211 ± 142,9	2,11 ± 1,43	42,2 ± 28,6
4	219 ± 8,1	101 ± 68,0	1,01 ± 0,68	20,2 ± 13,6
5	218 ± 7,7	163 ± 113,9	1,63 ± 1,14	32,6 ± 22,8
6	211 ± 9,0	97 ± 65,2	0,97 ± 0,65	9,7 ± 6,5
7	216 ± 12,1	151 ± 113,4	1,51 ± 1,13	15,1 ± 11,3
8	214 ± 10,3	130 ± 86,7	1,30 ± 0,87	13,0 ± 8,7
2. Abschnitt				
1	241 ± 7,8	172 ± 6,7		
2	241 ± 11,6	208 ± 15,1		
3	243 ± 9,0	283 ± 55,4	14,15 ± 2,77	56,6 ± 11,1
4	249 ± 9,4	134 ± 13,0	6,69 ± 0,65	26,7 ± 2,6
5	242 ± 8,6	176 ± 21,5	8,80 ± 1,08	35,2 ± 4,3
6	244 ± 10,9	127 ± 10,2	6,36 ± 0,51	12,7 ± 1,0
7	250 ± 10,3	162 ± 31,8	8,11 ± 1,59	16,2 ± 3,2
8	242 ± 6,5	148 ± 11,1	7,38 ± 0,55	14,8 ± 1,1
3. Abschnitt				
1	269 ± 9,3	168 ± 8,3		
2	266 ± 7,5	218 ± 14,0		
3	268 ± 5,6	349 ± 59,8	34,86 ± 5,98	69,7 ± 12,0
4	278 ± 8,7	122 ± 12,0	12,16 ± 1,20	24,3 ± 2,4
5	273 ± 6,8	235 ± 85,6	23,46 ± 8,56	46,9 ± 17,1
6	271 ± 6,2	116 ± 10,3	11,64 ± 1,03	11,6 ± 1,0
7	278 ± 5,7	189 ± 20,0	18,87 ± 2,00	18,9 ± 2,0
8	269 ± 7,7	119 ± 8,6	11,92 ± 0,86	11,9 ± 0,9
4. Abschnitt				
1	288 ± 5,2	157 ± 14,5		
2	283 ± 5,8	185 ± 13,7		
3	277 ± 12,2	260 ± 83,8	22,70 ± 10,02	45,4 ± 20,0
4	299 ± 11,2	128 ± 15,2	5,16 ± 1,39	10,3 ± 2,8
5	286 ± 14,3	187 ± 47,3	12,92 ± 8,97	25,8 ± 17,9
6	289 ± 11,1	130 ± 22,8	7,27 ± 3,71	7,3 ± 3,7
7	296 ± 6,8	205 ± 48,8	18,10 ± 6,35	18,1 ± 6,3
8	285 ± 7,7	119 ± 11,4	9,85 ± 0,71	9,8 ± 0,7

Tabelle 3.2.3.2: Individualwerte Experiment 3

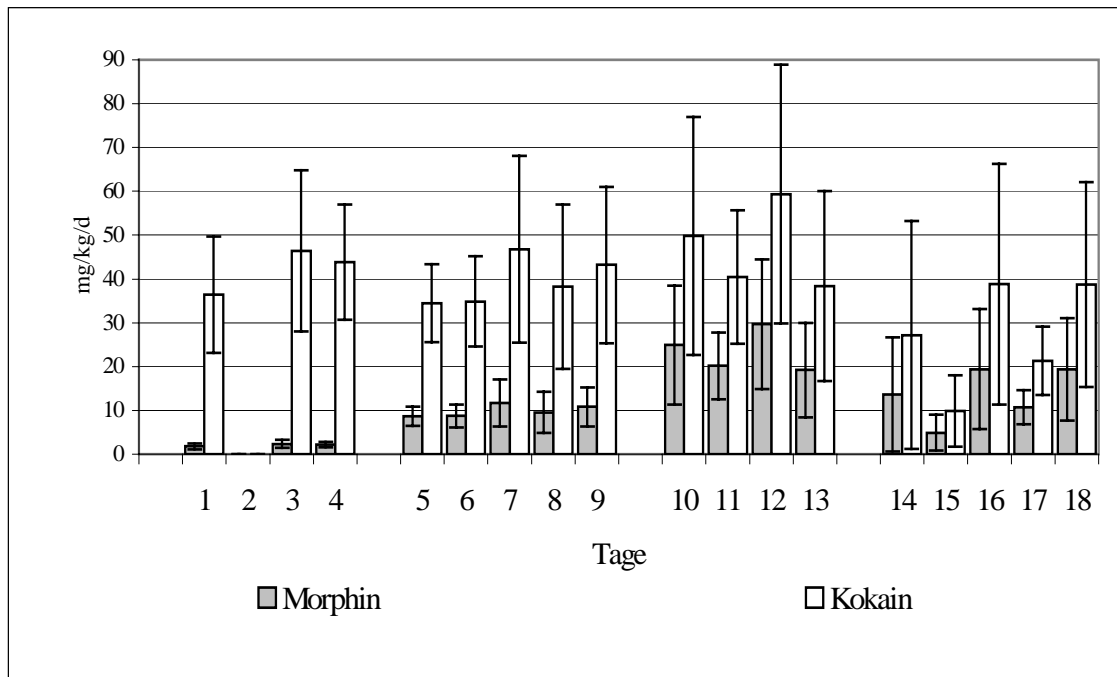
Alle Gruppen erhielten in den Abschnitten 1 bis 3 eine Trinkflasche. Die Gruppen 2 und 3 waren gezwungen, die Morphin-Kokainlösung aufzunehmen.

Die Kokainkonzentration war in beiden Gruppen unterschiedlich, blieb aber konstant, während die Morphinkonzentration in den Abschnitten 1 bis 3 anstieg. Gruppe 1 erhielt in allen Abschnitten 0.1% Saccharinlösung.

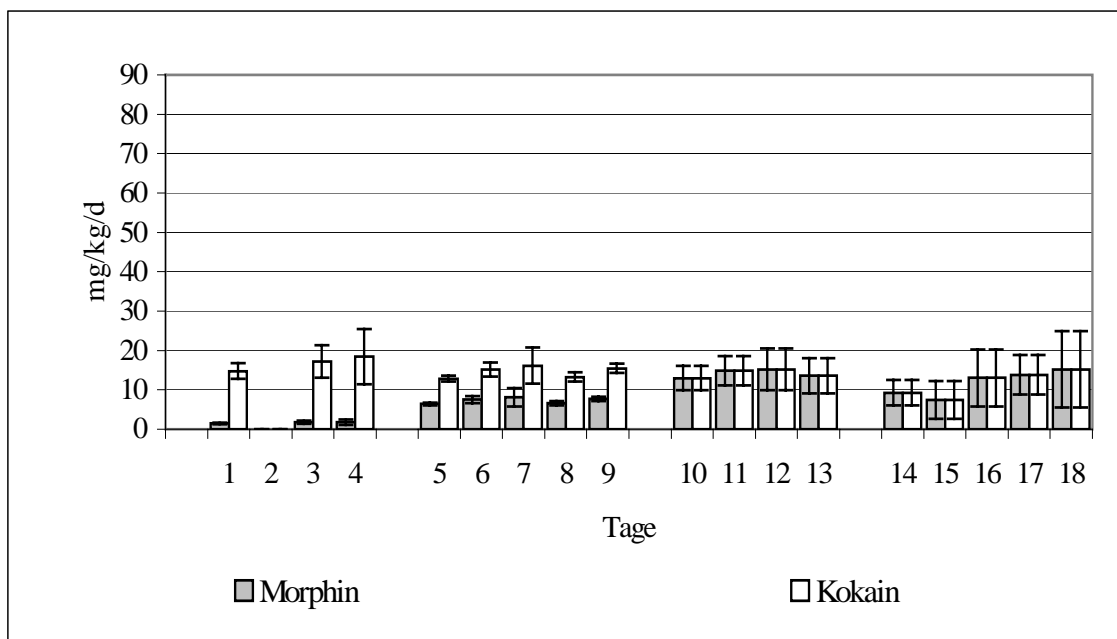
In Abschnitt 4 wurde eine zweite Flasche eingeführt, die Saccharinlösung enthält. In allen Abschnitten enthielten alle Versuchslösungen 0.1% Saccharin.

Die Dauer der Abschnitte 1 und 3 betrug 4 Tage. Tag 2 in Abschnitt 1 mußte aus der Auswertung herausgenommen werden, da die Trinkflaschen vom Tierpflegepersonal unberechtigterweise vor dem Wiegen aufgefüllt worden waren. Die Abschnitte 2 und 4 waren jeweils 5 Tage lang.

Die Graphiken 3.2.3.1 und 3.2.3.2 stellen die Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppen 2 und 3 im Verlauf von Experiment 3 dar.



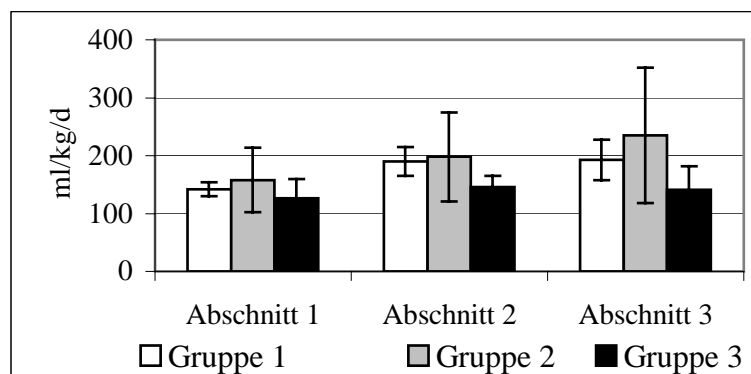
Graphik 3.2.3.1: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg/d der Gruppe 2



Graphik 3.2.3.2: Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg/d der Gruppe 3

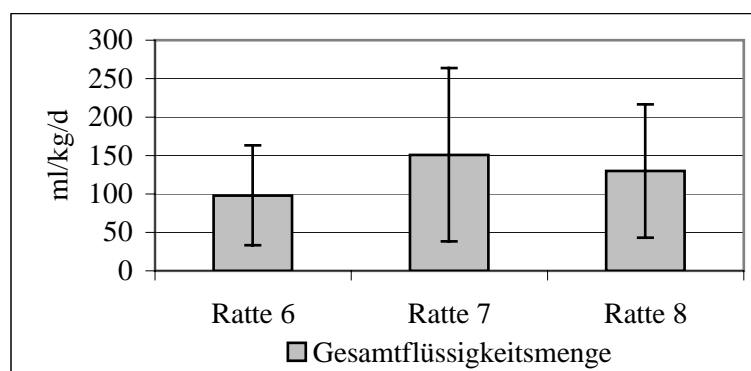
Frage 1: Welchen Effekt hat die Präsentation einer Morphin-Kokainlösung als einzige Flüssigkeitsquelle auf die täglich aufgenommene Gesamtflüssigkeitsmenge?

Es ließen sich keine auffallenden Unterschiede beim Vergleich mit der Kontrollgruppe feststellen. Die Tiere der Gruppe 2 nahmen im Durchschnitt sogar mehr Flüssigkeit auf als die der Kontrollgruppe. In Gruppe 3 gab es große interindividuelle Unterschiede. Graphik 3.2.3.3 zeigt die aufgenommene Gesamtflüssigkeitsmenge der Gruppen 1 bis 3 in den Abschnitten 1 bis 3, in denen die erzwungene Aufnahme der Morphin-Kokainlösung erfolgte.



Graphik 3.2.3.3: Aufgenommenes Gesamtflüssigkeitsvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag

Um an einem Beispiel die großen interindividuellen Unterschiede zu zeigen, die vor allem in Gruppe 2 auffällig waren, zeigt Graphik 3.2.3.4 die durchschnittlich aufgenommene Gesamtflüssigkeitsmenge von drei Einzeltieren in Abschnitt 1.



Graphik 3.2.3.4: Aufgenommene Gesamtflüssigkeitsmenge in ml/kg Körpergewicht pro Tag

Die hohen Standardabweichungen zeigten einen großen intraindividuellen Unterschied. Die erzwungene Aufnahme der Morphin-Kokainlösung führte anscheinend zu großen Schwankungen in der täglich konsumierten Flüssigkeitsmenge.

Es konnte gezeigt werden, daß die Tiere bereit sind, eine Morphin-Kokainlösung zu konsumieren, wenn diese als einzige Flüssigkeitsquelle zur Verfügung steht.

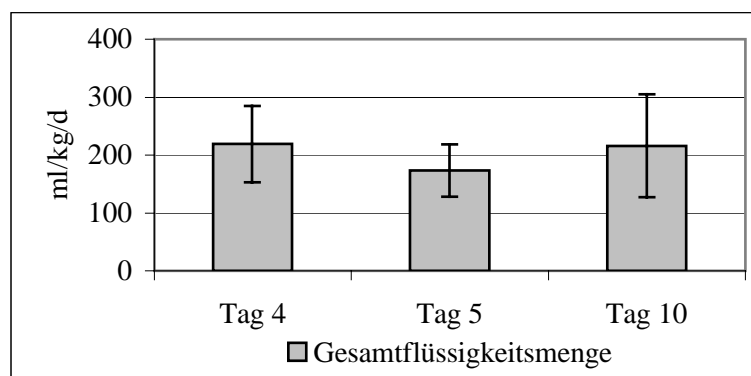
Die täglich aufgenommene Gesamtflüssigkeitsmenge zeigte keine Unterschiede.

Frage 2: Welchen Einfluß hat die Zusammensetzung der Morphin-Kokainlösung auf deren erzwungene Aufnahme?

Die Zusammensetzung schien eine Rolle zu spielen, da Gruppe 2 mehr von der Morphin-Kokainlösung aufnahm als Gruppe 3 (siehe Graphik 3.2.3.3).

Frage 3: Welchen Effekt hat eine steigende Morphinkonzentration auf die erzwungene Aufnahme der Morphin-Kokainlösung?

Zu Beginn eines neuen Versuchsabschnittes, in dem eine erhöhte Morphinkonzentration eingeführt wurde, fiel das aufgenommene Gesamtvolumen ein wenig ab. Anschließend daran erfolgte eine Zunahme, die die im vorangegangenen Abschnitt erreichten Werte einstellte. Graphik 3.2.3.5 zeigt am Beispiel der Gruppe 2 die durchschnittlich konsumierte Gesamtflüssigkeitsmenge am letzten Tag des ersten Abschnittes (Tag 4), am ersten (Tag 5) und am letzten Tag (Tag 9) des zweiten Abschnittes.



Graphik 3.2.3.5: Gesamtflüssigkeitsaufnahme in ml/kg Körpergewicht pro Tag

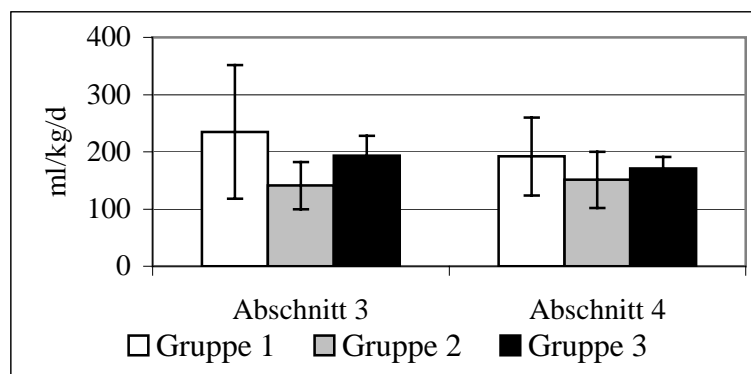
Der Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigte, daß beide Versuchsgruppen ausreichend Flüssigkeit zu sich nahmen – als Grenzwert wurde hier, wie schon in Versuch 2, die 50%-Marke der Kontrollgruppe festgelegt (vgl. Graphik 3.2.3.3).

Bei einer langsamen Steigerung der Morphinkonzentration in einer Morphin-Kokainlösung ist die Höhe der Kokainkonzentration der dominierende Kontrollfaktor. Der Einfluß der Morphinkonzentration ist bei dieser Methode eher gering.

Frage 4: Welchen Effekt hat die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung auf die spätere freiwillige Aufnahme derselben?

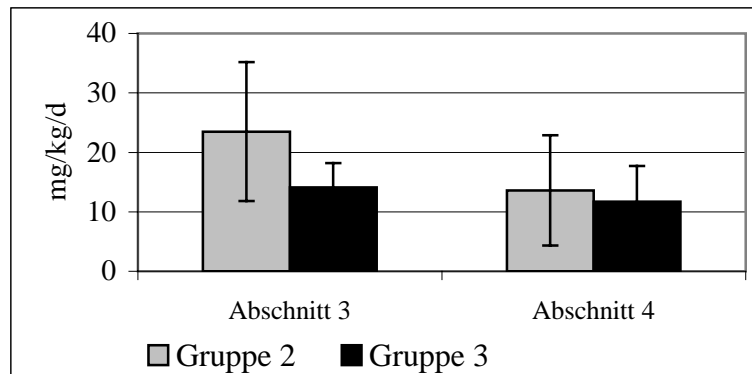
In Abschnitt 4 erhielten die Tiere eine zweite Trinkflasche, die mit Saccharinlösung gefüllt war, so daß sie nun in einem Zwei-Flaschen-Wahl-Paradigma beobachtet wurden.

Das aufgenommene Gesamtvolumen nahm in den Gruppe 2 ab. In Gruppe 2 war die Flüssigkeitsaufnahme in den Abschnitten mit erzwungener Aufnahme ausreichend. Hier überspielte das Kokain möglicherweise das Morphin. In Gruppe 3 zeigte sich eine leichte Zunahme der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge. Dieser Wert blieb weiterhin unter dem der Kontrollgruppe. Hier zeigte sich eine Konstanz in der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge, die darauf hinweist, daß –trotz eines niedrigeren Absolutwertes in den Abschnitten 1 bis 3 eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme stattfand. Graphik 3.2.3.6 zeigt das aufgenommene Gesamtvolumen der Gruppen 1 bis 3 in den Abschnitten 3 und 4.

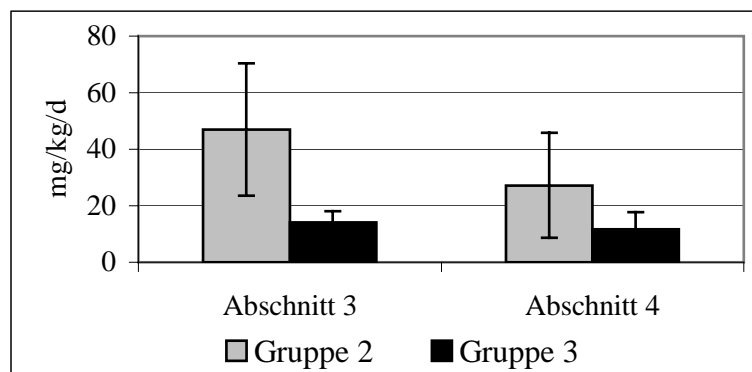


Graphik 3.2.3.6: Gesamtflüssigkeitsaufnahme in ml/kg Körpergewicht pro Tag

Die Graphiken 3.2.3.7 und 3.2.3.8 zeigen die durchschnittliche Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppen 2 und 3 in den Abschnitten 3 und 4. Sowohl die Konzentration des Kokains als auch die des Morphins war in beiden Abschnitten identisch.



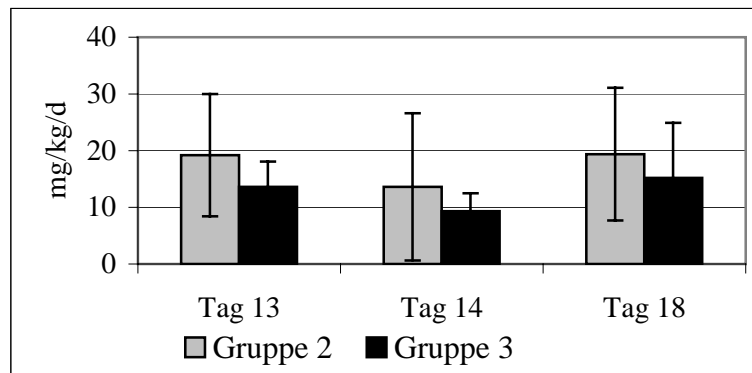
Graphik 3.2.3.7: Morphinaufnahme in mg/kg/d



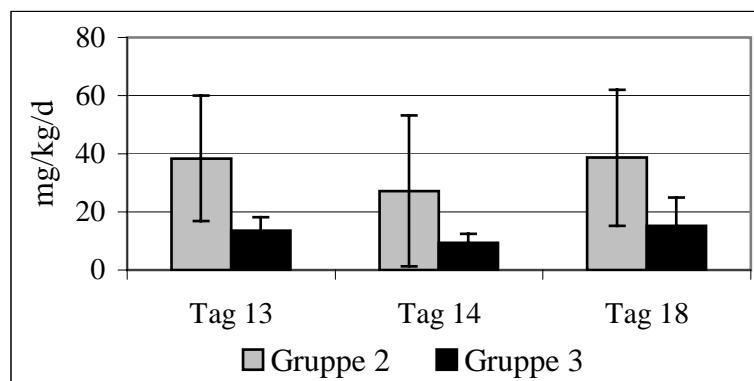
Graphik 3.2.3.8: Kokainaufnahme in mg/kg/d

Die durchschnittlichen Werte zeigten eine Senkung der Morphin- und Kokainaufnahme an. Bei Betrachtung der einzelnen Versuchstage ließ sich feststellen, daß in den ersten Tagen nach Einführung der zweiten Flaschen ein Absinken der Aufnahme zu sehen war. Innerhalb der letzten Tage des Versuchsabschnittes 4 zeigte sich ein Anstieg der Morphin- und Kokainaufnahme (vergleiche Graphik 3.2.3.1 und 3.2.3.2).

Die Graphiken 3.2.3.9 und 3.2.3.10 zeigen die Morphin- und Kokainaufnahme der Gruppen 2 und 3 am letzten Tag (Tag 13) des dritten Versuchsabschnittes, am ersten Tag des vierten Versuchsabschnittes (Tag 14) und am letzten Tag (Tag 18) des vierten Versuchsabschnittes.



Graphik 3.2.3.9: Morphinaufnahme in mg/kg7d



Graphik 3.2.3.10: Kokainaufnahme in mg/kg /d

Zusammenfassend kann man sagen, daß Ratten bereit sind, eine Morphin-Kokainlösung aufzunehmen, wenn man die Morphinkonzentration langsam erhöht. Nach erzwungener Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung nahmen Ratten freiwillig eine Morphin-Kokain-Lösung auf. Wobei bei höherer Kokainkonzentration die aufgenommene Drogenmenge sich etwa halbierte im Vergleich zu den unter Zwang erzeugten Werten. Bei der niedrigeren Kokainkonzentration reduzierten sich die aufgenommenen Drogenmengen um etwa 20%. Kokain ist der dominierende Faktor bei der Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung.

3.2.4 Experiment 4

Experiment 4 läßt sich in zwei Unterexperimente unterteilen: 4A und 4B.

3.2.4A Experiment 4A

Experiment 4A beschäftigte sich mit der Frage, ob die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung, die freiwillige Aufnahme der Einzelsubstanzen beeinflusst.

Eine Gruppe wurde gezwungen eine Morphin-Kokainlösung aufzunehmen. Im Anschluß daran erfolgte das Angebot der Einzelsubstanzen in der Drei-Flaschen-Wahl. Im dritten Abschnitt wurde die Morphin-Kokainlösung in Konkurrenz zu einer Saccharinlösung gestellt.

Tabelle 3.2.4A.1a und 3.2.4A.1b zeigen eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von Experiment 4A. Gezeigt werden das durchschnittliche Körpergewicht der Versuchstiere in Gramm (g) und die durchschnittliche Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag und jeweils die durchschnittliche Standardabweichung (Tabelle 3.2.4A.1a). Tabelle 3.2.4A.1b zeigt das durchschnittlich aufgenommene Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag sowie den durchschnittlichen prozentualen Anteil der Flaschen A, B und C am aufgenommenen Gesamtvolumen.

	Körpergewicht (g)	Morphinaufnahme (mg/kg/d)	Kokainaufnahme (mg/kg/d)
Gruppe 1			
Abschnitt 1a	262 ± 3.4	1.39 ± 0.34 ^{a1}	27.8 ± 6.8 ¹
Abschnitt 1b	271 ± 3.5	3.60 ± 0.48 ^{b1}	28.8 ± 3.8 ¹
Abschnitt 1c	281 ± 4.5	6.96 ± 1.30 ¹	27.9 ± 5.2 ¹
Abschnitt 1	272 ± 3.8	3.98 ± 0.71 ¹	28.1 ± 5.3 ¹
Abschnitt 2a	283 ± 6.1	0.40 ± 0.24	10.2 ± 6.9 ^{a*}
Abschnitt 2b	302 ± 19.4	0.86 ± 0.72 [*]	17.7 ± 7.2
Abschnitt 2c	302 ± 8.3	0.89 ± 0.91	17.3 ± 7.5
Abschnitt 2	296 ± 11.3	0.72 ± 0.62 ²	15.1 ± 7.2
Abschnitt 3a	308 ± 7.8	3.85 ± 1.91 ^{c*}	15.4 ± 7.7 [*]
Abschnitt 3b	311 ± 8.0	3.46 ± 2.14 ^{bc*}	13.8 ± 8.6 ^{b*}
Abschnitt 3c	319 ± 10.2	4.27 ± 2.29 ^{c*}	17.1 ± 9.2 [*]
Abschnitt 3	313 ± 8.7	3.86 ± 2.12	15.4 ± 8.5
Gruppe 2			
Abschnitt 1a	256 ± 4.7		
Abschnitt 1b	265 ± 5.2		
Abschnitt 1c	273 ± 5.9		
Abschnitt 1	265 ± 5.3		
Abschnitt 2a	279 ± 5.6	0.72 ± 0.32 ^a	6.3 ± 6.1 ^a
Abschnitt 2b	288 ± 6.9	1.19 ± 0.96	11.4 ± 12.7
Abschnitt 2c	292 ± 7.3	0.88 ± 0.90	11.7 ± 13.1
Abschnitt 2	286 ± 6.6	0.93 ± 0.73 ²	9.8 ± 10.7 ²
Abschnitt 3a	299 ± 8.6	0.80 ± 0.84	3.2 ± 3.4 ^c
Abschnitt 3b	306 ± 10.4	0.43 ± 0.42	1.7 ± 1.7 ^c
Abschnitt 3c	312 ± 10.2	0.33 ± 0.21 ^c	1.3 ± 0.9 ^c
Abschnitt 3	306 ± 9.7	0.52 ± 0.49	2.1 ± 2.0

Tabelle 3.2.4A.1a: Übersichtstabelle (Körpergewicht und Morphin- und Kokainaufnahme)

¹ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 2 bzw. mit dem gleichen Unterabschnitt in Abschnitt 2

² signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 3 bzw. mit dem gleichen Unterabschnitt in Abschnitt 3

^a signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt b des gleichen Abschnitts

^b signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt c des gleichen Abschnitts

^c signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt 2c (nur in Abschnitt 3)

^{*} signifikant beim Vergleich mit dem gleichen Abschnitt der Kontrollgruppe

In Abschnitt 1 enthielten alle drei Flaschen der Gruppe 1 eine Morphin-Kokain-Lösung. Die Flaschen der Gruppe 2 enthielten Wasser.

In Abschnitt 2 enthielt Flasche A Wasser, Flasche B eine Morphinlösung und Flasche C eine Kokainlösung.

In Abschnitt 3 enthielt Flasche A Wasser, Flasche B eine Morphin-Kokain-Lösung.

Allen Lösungen in allen Abschnitten war Saccharin zugesetzt.

	Gesamttrinkvolumen (ml/kg/d)	Flasche A % des Gesamttrinkvolumens	Flasche B % des Gesamttrinkvolumens	Flasche C % des Gesamttrinkvolumens
Gruppe 1				
Abschnitt 1a	139 ± 33.8	41.9 ± 19.8	20.1 ± 19.9	38.1 ± 18.9
Abschnitt 1b	144 ± 19.2	35.4 ± 15.9	22.4 ± 13.1	42.2 ± 19.5
Abschnitt 1c	139 ± 26.0	42.9 ± 22.0	20.4 ± 11.1	36.7 ± 22.4
Abschnitt 1	141 ± 26.3	40.1 ± 19.2	21.0 ± 14.7	39.0 ± 20.3
Abschnitt 2a	150 ± 22.3 [*]	38.7 ± 20.8	26.8 ± 14.0 [*]	34.5 ± 23.7 ^a
Abschnitt 2b	159 ± 27.3	22.7 ± 9.9 [*]	21.8 ± 17.6 ^{b*}	55.5 ± 19.2 [*]
Abschnitt 2c	148 ± 26.6 [*]	29.3 ± 16.5 [*]	13.2 ± 14.4	57.5 ± 20.5
Abschnitt 2	152 ± 25.4 ²	30.2 ± 15.7 ²	20.6 ± 15.3	49.2 ± 21.1
Abschnitt 3a	170 ± 40.1 ^c	54.4 ± 19.1 ^{c*}	45.6 ± 19.1 [*]	
Abschnitt 3b	169 ± 34.5 ^c	56.9 ± 28.0 ^{c*}	43.1 ± 28.0 [*]	
Abschnitt 3c	170 ± 34.8 ^c	48.6 ± 24.0 ^{c*}	51.4 ± 24.0 [*]	
Abschnitt 3	170 ± 36.5	53.3 ± 23.7	46.7 ± 23.7	
Gruppe 2				
Abschnitt 1a	155 ± 27.7 ¹	40.1 ± 18.9	24.0 ± 17.4	36.0 ± 17.4
Abschnitt 1b	148 ± 22.3 ¹	35.4 ± 18.0	31.5 ± 19.3	33.2 ± 20.5
Abschnitt 1c	142 ± 19.7 ¹	36.7 ± 16.4	26.7 ± 13.3	36.7 ± 21.3
Abschnitt 1	149 ± 23.2 ¹	37.4 ± 17.8	27.4 ± 16.7	35.3 ± 19.8
Abschnitt 2a	190 ± 32.5 ^a	43.7 ± 20.4	39.6 ± 16.2	16.7 ± 16.1 ^a
Abschnitt 2b	201 ± 32.9	48.3 ± 28.4	22.7 ± 14.9 ^b	29.0 ± 31.5
Abschnitt 2c	196 ± 23.7	60.5 ± 34.9	8.8 ± 8.3	30.8 ± 33.5
Abschnitt 2	196 ± 29.7 ²	50.8 ± 27.9 ²	23.7 ± 13.1 ²	25.5 ± 27.0
Abschnitt 3a	169 ± 37.3 ^c	90.2 ± 9.7 ^{ac}	9.8 ± 9.7 ^a	
Abschnitt 3b	170 ± 41.8 ^c	94.6 ± 5.3 ^c	5.4 ± 5.3	
Abschnitt 3c	169 ± 33.4 ^c	95.9 ± 2.7 ^c	4.1 ± 2.7	
Abschnitt 3	169 ± 37.5	93.6 ± 5.9	6.4 ± 5.9	

Tabelle 3.2.4A.1b: Übersichtstabelle (Gesamtvolumen und prozentualer Anteil der Flaschen A, b und C)

¹ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 2 bzw. mit dem gleichen Unterabschnitt in Abschnitt 2

² signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 3 bzw. mit dem gleichen Unterabschnitt in Abschnitt 3

^a signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt b des gleichen Abschnitts

^b signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt c des gleichen Abschnitts

^c signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt 2c (nur in Abschnitt 3)

^{*} signifikant beim Vergleich mit dem gleichen Abschnitt der Kontrollgruppe

Die Tabellen 3.2.4A.2a bis 3.2.4A.3b zeigen die Individualwerte der Versuchstiere in je einer Übersichtstabelle.

	Körpergewicht (g)	Morphin- aufnahme (mg/kg/Tag)	Kokain- aufnahme (mg/kg/Tag)
Tag 1 bis 6			
1	273,7 ± 8,9	4,1 ± 2,8	28,3 ± 4,0
2	271,5 ± 10,3	4,9 ± 2,9	35,9 ± 4,8
3	273,8 ± 9,5	3,0 ± 1,9	22,0 ± 4,5
4	272,5 ± 10,6	4,4 ± 2,8	31,8 ± 3,3
5	272,3 ± 7,6	4,0 ± 2,5	28,9 ± 2,4
6	269,8 ± 8,2	4,6 ± 3,2	31,7 ± 4,5
7	271,7 ± 8,3	3,8 ± 2,5	26,7 ± 5,1
8	264,3 ± 7,9	3,8 ± 2,6	25,6 ± 3,9
9	273,8 ± 10,9	3,2 ± 2,0	22,2 ± 2,6
Tag 7 bis 12			
1	289,7 ± 7,9	0,2 ± 0,2	26,2 ± 7,4
2	299,0 ± 11,0	0,5 ± 0,4	18,3 ± 7,4
3	300,2 ± 7,4	0,5 ± 0,3	12,5 ± 2,6
4	302,3 ± 12,7	0,9 ± 0,5	12,8 ± 3,9
5	298,7 ± 10,8	1,0 ± 1,1	11,8 ± 5,4
6	304,3 ± 43,4	0,5 ± 0,3	14,4 ± 8,1
7	291,3 ± 6,2	0,5 ± 0,2	17,5 ± 10,1
8	282,5 ± 7,4	1,0 ± 1,0	12,2 ± 7,2
9	292,3 ± 11,1	1,4 ± 1,0	9,9 ± 7,5
Tag 13 bis 18			
1	311,7 ± 5,6	5,3 ± 1,5	21,1 ± 6,1
2	324,5 ± 8,3	2,3 ± 1,3	9,4 ± 5,1
3	314,8 ± 4,5	2,8 ± 0,7	11,1 ± 2,8
4	323,0 ± 6,0	6,5 ± 2,1	25,8 ± 8,4
5	315,7 ± 6,0	5,4 ± 1,7	21,5 ± 6,6
6	309,2 ± 7,3	1,3 ± 1,1	5,0 ± 4,4
7	307,3 ± 5,3	4,1 ± 1,3	16,5 ± 5,1
8	297,0 ± 1,8	3,2 ± 1,0	12,7 ± 4,0
9	309,8 ± 6,1	3,9 ± 2,2	15,6 ± 8,6

Tabelle 3.2.4A.2a Individualwerte Gruppe 1

	Gesamtvolumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.	Flasche C % des Ges.vol.
Tag 1 bis 6				
1	141,3 ± 20,2	44,8 ± 32,7	15,6 ± 5,5	39,6 ± 29,2
2	179,7 ± 24,2	41,7 ± 19,9	7,2 ± 4,6	51,1 ± 19,9
3	110,1 ± 22,7	41,3 ± 24,1	26,2 ± 3,4	32,4 ± 25,3
4	159,1 ± 16,4	26,0 ± 11,9	49,2 ± 10,5	24,7 ± 8,8
5	144,5 ± 12,2	47,4 ± 8,2	21,8 ± 14,4	30,8 ± 11,8
6	158,3 ± 22,3	39,1 ± 29,7	18,5 ± 5,6	42,3 ± 30,8
7	133,4 ± 25,5	51,9 ± 35,4	10,9 ± 5,3	37,2 ± 36,5
8	128,0 ± 19,7	30,6 ± 26,1	20,4 ± 13,4	49,0 ± 32,6
9	111,2 ± 12,8	37,7 ± 25,4	18,7 ± 15,4	43,6 ± 22,3
Tag 7 bis 12				
1	162,9 ± 15,6	9,9 ± 6,1	10,4 ± 17,9	79,7 ± 19,5
2	181,8 ± 14,9	36,0 ± 12,7	14,3 ± 10,5	49,7 ± 17,6
3	111,2 ± 12,3	26,2 ± 6,9	17,9 ± 8,1	55,9 ± 9,5
4	154,8 ± 11,0	31,3 ± 14,6	27,8 ± 16,5	40,9 ± 10,0
5	136,8 ± 7,2	33,2 ± 23,3	23,1 ± 19,3	43,7 ± 21,0
6	165,6 ± 18,8	39,7 ± 13,5	16,0 ± 17,8	44,2 ± 24,8
7	152,1 ± 10,6	28,8 ± 27,6	14,8 ± 8,4	56,4 ± 32,3
8	142,0 ± 16,7	30,6 ± 11,7	27,8 ± 20,2	41,7 ± 21,7
9	163,0 ± 36,7	36,4 ± 17,2	33,4 ± 18,0	30,3 ± 21,2
Tag 13 bis 18				
1	152,7 ± 19,1	31,8 ± 12,3	68,2 ± 12,3	
2	159,3 ± 11,7	70,5 ± 16,1	29,5 ± 16,1	
3	97,4 ± 9,6	42,3 ± 17,1	57,7 ± 17,1	
4	207,0 ± 24,0	38,2 ± 16,5	61,8 ± 16,5	
5	177,2 ± 20,4	38,2 ± 21,5	61,8 ± 21,5	
6	204,2 ± 20,0	86,9 ± 12,5	13,1 ± 12,5	
7	180,6 ± 19,4	54,4 ± 12,8	45,6 ± 12,8	
8	189,1 ± 13,4	66,8 ± 8,8	33,2 ± 8,8	
9	161,5 ± 11,5	50,9 ± 28,0	49,1 ± 28,0	

Tabelle 3.2.4A.2b: Individualwerte Gruppe 1

	Körpergewicht (g)	Morphin- aufnahme (mg/kg/Tag)	Kokain- aufnahme (mg/kg/Tag)
Tag 1 bis 6			
1	270,3 ± 8,0		
2	268,7 ± 9,6		
3	268,0 ± 7,9		
4	263,7 ± 9,3		
5	266,7 ± 8,6		
6	262,3 ± 8,5		
7	254,0 ± 6,7		
8	265,5 ± 9,0		
9	262,5 ± 6,7		
Tag 7 bis 12			
1	294,0 ± 9,4	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,3
2	295,2 ± 4,9	1,0 ± 1,0	25,7 ± 13,1
3	288,0 ± 7,3	0,4 ± 0,2	24,0 ± 10,3
4	283,2 ± 5,9	1,0 ± 0,3	8,9 ± 3,7
5	285,0 ± 7,6	1,0 ± 0,7	1,8 ± 2,7
6	286,3 ± 8,6	0,9 ± 0,5	13,6 ± 8,2
7	276,0 ± 4,9	2,2 ± 1,6	1,1 ± 0,8
8	289,8 ± 7,1	0,5 ± 0,5	0,6 ± 0,4
9	280,2 ± 4,7	1,0 ± 0,4	12,1 ± 4,5
Tag 13 bis 18			
1	312,3 ± 6,7	0,2 ± 0,1	1,0 ± 0,4
2	321,0 ± 9,3	0,7 ± 0,7	2,8 ± 2,7
3	305,8 ± 4,9	0,4 ± 0,1	1,5 ± 0,5
4	299,0 ± 3,3	1,6 ± 1,1	6,3 ± 4,3
5	308,7 ± 7,3	0,2 ± 0,1	0,9 ± 0,5
6	305,7 ± 4,8	0,7 ± 0,3	3,0 ± 1,1
7	290,2 ± 7,2	0,3 ± 0,1	1,0 ± 0,5
8	312,2 ± 6,5	0,2 ± 0,2	0,8 ± 0,8
9	295,3 ± 6,0	0,4 ± 0,3	1,6 ± 1,3

Tabelle 3.2.4.A.3a: Individualwerte Gruppe 2

	Gesamtvolumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.	Flasche C % des Ges.vol.
Tag 1 bis 6				
1	147,0 ± 11,2	34,6 ± 12,0	33,1 ± 10,1	32,4 ± 13,9
2	142,8 ± 26,6	25,9 ± 19,9	41,6 ± 20,1	32,5 ± 24,9
3	141,1 ± 15,1	24,6 ± 16,6	22,0 ± 17,3	53,4 ± 22,5
4	171,2 ± 28,7	43,2 ± 20,0	23,8 ± 7,1	33,0 ± 17,6
5	127,4 ± 10,1	43,2 ± 19,8	36,1 ± 22,3	20,7 ± 13,1
6	143,5 ± 7,5	39,2 ± 19,8	22,0 ± 6,5	38,8 ± 20,4
7	187,2 ± 21,4	38,7 ± 23,1	35,7 ± 15,4	25,6 ± 15,0
8	155,8 ± 10,9	52,4 ± 36,8	10,3 ± 6,3	37,3 ± 38,4
9	120,7 ± 6,9	34,5 ± 30,1	21,6 ± 16,0	43,9 ± 36,6
Tag 7 bis 12				
1	183,9 ± 18,6	89,0 ± 12,4	9,7 ± 11,5	1,3 ± 1,1
2	203,8 ± 8,6	13,9 ± 12,7	23,8 ± 20,7	62,3 ± 31,2
3	189,7 ± 13,8	23,0 ± 9,0	14,8 ± 19,4	62,2 ± 25,0
4	197,0 ± 25,1	49,1 ± 21,2	27,1 ± 16,2	23,8 ± 12,6
5	173,2 ± 19,2	59,8 ± 27,4	35,3 ± 29,3	4,9 ± 7,1
6	187,1 ± 23,4	40,2 ± 10,7	24,6 ± 23,0	35,3 ± 20,5
7	261,5 ± 18,2	63,0 ± 21,8	34,8 ± 21,1	2,1 ± 1,7
8	197,0 ± 22,8	81,7 ± 17,0	16,8 ± 16,6	1,5 ± 1,1
9	168,3 ± 6,9	37,7 ± 10,0	26,4 ± 14,7	35,9 ± 13,5
Tag 13 bis 18				
1	137,6 ± 9,6	96,5 ± 1,4	3,5 ± 1,4	
2	143,8 ± 2,7	90,1 ± 9,5	9,9 ± 9,5	
3	124,8 ± 5,5	93,8 ± 2,2	6,2 ± 2,2	
4	175,0 ± 13,5	82,0 ± 11,8	18,0 ± 11,8	
5	173,3 ± 10,9	97,5 ± 1,4	2,5 ± 1,4	
6	168,5 ± 13,8	91,1 ± 3,6	8,9 ± 3,6	
7	249,4 ± 16,9	97,9 ± 0,9	2,1 ± 0,9	
8	175,8 ± 17,5	97,9 ± 2,1	2,1 ± 2,1	
9	174,8 ± 16,6	95,2 ± 4,1	4,8 ± 4,1	

Tabelle 3.2.4.A.3b Individualwerte Gruppe 2

Alle Tiere zeigten eine stetige Gewichtszunahme, die sich mit den Daten der Zulieferfirma deckte. Die Aufnahme der Morphin-, Kokain- und der Morphin-Kokainlösung erfolgte freiwillig. Die Trinklösungen hatten keinen Einfluß auf die Entwicklung oder das Wachstum der Tiere.

Die während des Wiegevorganges und exemplarisch an je einem Tag-Nacht-Zyklus pro Versuchsabschnitt durchgeführten Beobachtungen zeigten keine Entzugszeichen oder Verhaltensunterschiede zwischen den Gruppen.

Nach erzwungener Aufnahme einer Morphin-Kokain-Lösung erfolgte die freiwillige Aufnahme der Einzelsubstanzen ohne signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Beim späteren Angebot der Wahl zwischen einer Morphin-Kokain-Lösung und Wasser zeigte sich eine signifikante Mehraufnahme einer Morphin-Kokain-Lösung im

Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies führte auch zu einer signifikant höheren Kokain- und Morphinaufnahme.

In den Individualwerttabellen wird deutlich, daß bezüglich der freiwilligen Aufnahme der verschiedenen Drogen hohe interindividuelle Unterschiede bei relativ konstanten intraindividuellen Werten bestehen.

Im folgenden Abschnitt werden oben genannte Ergebnisse anhand von Detailfragen näher erläutert.

Experiment 4A sollte folgende Fragen beantworten:

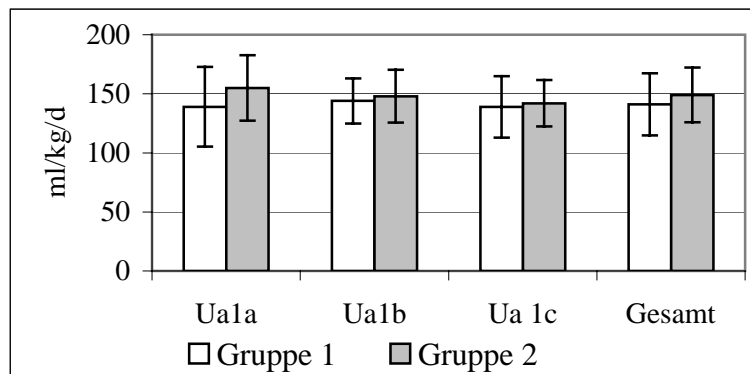
1. Welchen Effekt hat die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung auf das aufgenommene Gesamtvolumen?
2. Welchen Einfluß hat die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung auf die nachfolgende freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain, dargeboten in zwei getrennten Flaschen?
3. Welchen Einfluß hat die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain, dargeboten in zwei Flaschen, nach erzwungener Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung?
4. Welchen Einfluß hat die freiwillige Aufnahme von Kokain und Morphin, dargeboten in separaten Trinkflaschen auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung?
5. Welchen Effekt hat die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung nach erzwungener Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung und ohne eine solche?

Frage 1: Welchen Effekt hat die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung auf das aufgenommene Gesamtvolumen?

Es wurden in einem Abschnittsvergleich jeweils die identischen Abschnitte der Gruppen 1 (erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung) und 2 (keine erzwungene Aufnahme) miteinander verglichen. In den Abschnitten 2 und 3 erhielten beide Gruppen die gleiche Behandlung. In Abschnitt 2 wurde die freiwillige Aufnahme

von Morphin und Kokain bei Darbietung in getrennten Flaschen untersucht. In Abschnitt 3 wurde die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung nach freiwilliger Aufnahme von Morphin und Kokain aus getrennten Flaschen untersucht.

Graphik 3.2.4A.1 zeigt die durchschnittlich aufgenommenen Gesamtvolumina in Abschnitt 1 der Gruppen 1 und 2.



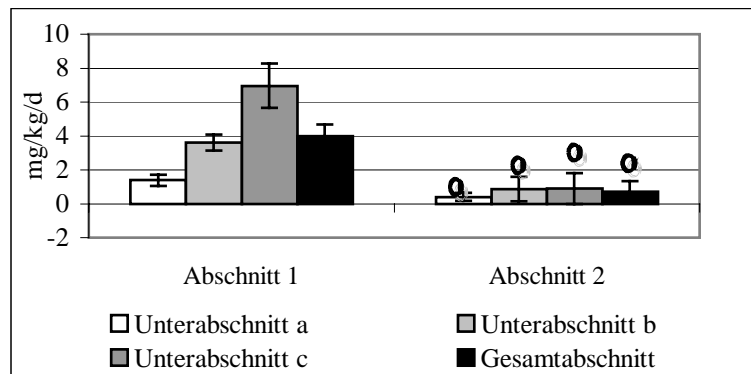
Graphik 3.2.4A.1: Aufgenommenes Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede ausmachen. Eine erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung beeinflusst das aufgenommene Gesamtvolumen nicht. Auch die Gewichtszunahme der Tiere war in beiden Gruppen den Daten der Zulieferfirma entsprechend. Die Zunahme der Morphinkonzentration schien keinen Einfluß auf das aufgenommene Gesamtvolumen zu haben.

Es zeigte sich kein Einfluß auf das aufgenommene Gesamtvolumen.

Frage 2: Welchen Einfluß hat die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung auf die nachfolgende freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain, dargeboten in zwei getrennten Flaschen?

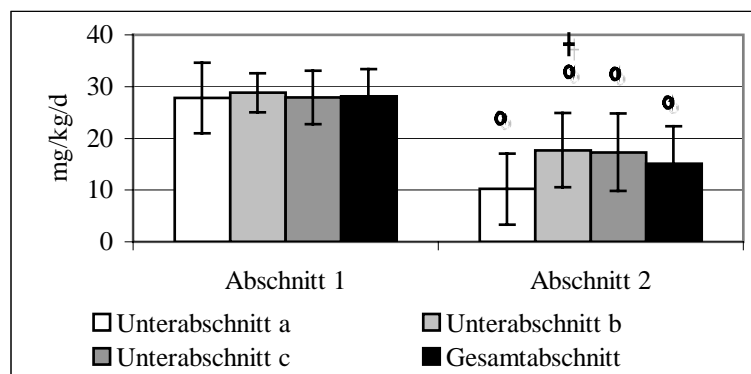
Es wurden jeweils die Unterabschnitte der Gruppe 1 miteinander verglichen, in denen die Morphinkonzentration die gleiche Höhe hatte. Zusätzlich wurden die Gesamtabschnitte miteinander verglichen. Graphik 3.2.4A.2 zeigt die durchschnittliche Morphinaufnahme in den Abschnitten 1 und 2 und den jeweiligen Unterabschnitten a bis c.



Graphik 3.2.4A.2: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Der Anstieg der Morphinaufnahme in Abschnitt 1 war auf die Erhöhung der Morphinkonzentration in der Morphin-Kokainlösung zurückzuführen (vgl. Tabelle 3.2.4A.1). Der Vergleich sowohl der Unterabschnitte als auch der Gesamtabschnitte zeigte eine signifikante Abnahme der Morphinaufnahme in allen Versuchsteilen (gekennzeichnet durch #).

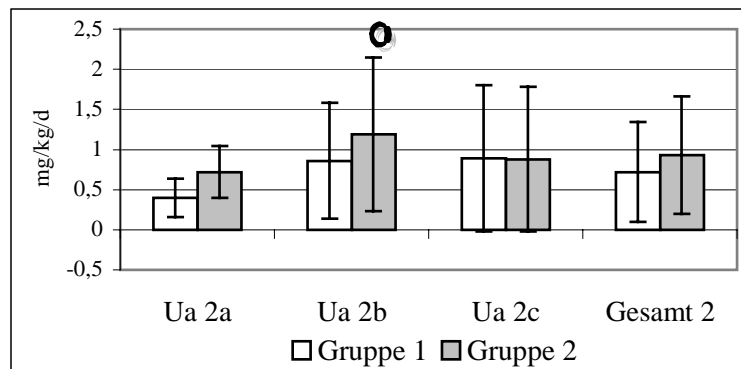
Graphik 3.2.4A.3 zeigt die durchschnittliche Kokainaufnahme in den Abschnitten 1 und 2 und den jeweiligen Unterabschnitten a bis c.



Graphik 3.2.4A.3: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Auch die freiwillige Aufnahme der Kokainlösung führte zu einer signifikanten (gekennzeichnet durch #) Abnahme der durchschnittlichen Kokainaufnahme. Das Angebot von Morphin und Kokain in separaten Trinkflaschen führte zunächst zu einer sehr starken Abnahme in Unterabschnitt a, gefolgt von einer Zunahme und Stabilisierung in den Unterabschnitten b und c. Die Zunahme von Unterabschnitt a zu Unterabschnitt b erwies sich als statistisch signifikant (gekennzeichnet durch +).

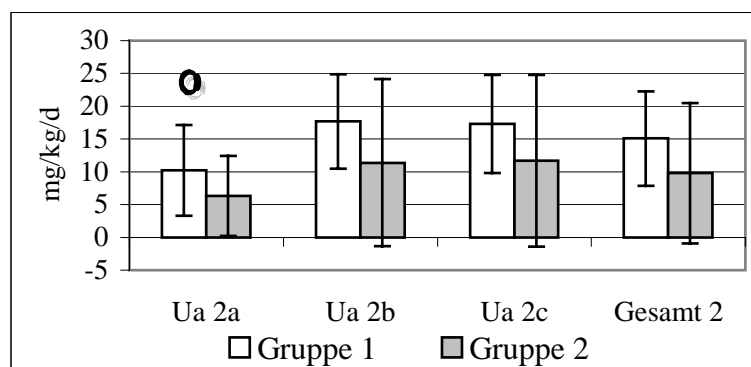
Graphik 3.2.4A.4 zeigt die durchschnittliche freiwillige Morphinaufnahme der Gruppen 1 und 2 in Abschnitt 2.



Graphik 3.2.4A.4: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht

In Unterabschnitt 2b war die freiwillige Morphinaufnahme in Gruppe 2 signifikant höher als in Gruppe 1 (gekennzeichnet durch #). Diese höhere freiwillige Aufnahme konnte sich allerdings nicht stabilisieren, so daß hier von einem Ausreißer ausgegangen werden kann. Die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung hat anscheinend keinen Einfluß auf die spätere freiwillige Aufnahme von Morphin.

Graphik 3.2.4A.5 zeigt die durchschnittliche freiwillige Kokainaufnahme der Gruppen 1 und 2 in Abschnitt 2.



Graphik 3.2.4A.5: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht

In Unterabschnitt 2a war die freiwillige durchschnittliche Kokainaufnahme signifikant höher in Gruppe 1 als in Gruppe 2 (angezeigt durch #). Außerdem waren die Standardabweichungen in Gruppe 1 kleiner als in Gruppe 2.

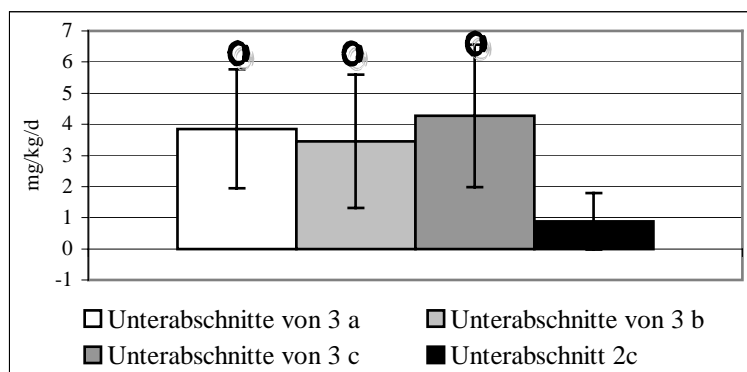
Die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung hatte keinen Einfluß auf die freiwillige Aufnahme der Einzellösungen.

Frage 3: Welchen Einfluß hat die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain, dargeboten in zwei Flaschen, nach erzwungener Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung?

Nach erzwungener Aufnahme der Morphin-Kokainlösung in Abschnitt 1 und der freiwilligen Aufnahme der Einzelkomponenten in Abschnitt 2 wurden in Abschnitt 3 die Effekte dieser Vorbehandlung auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung betrachtet.

Es wurden die Unterabschnitte a bis c des Abschnitts 3 mit dem Unterabschnitt c des Abschnitts 2 verglichen, da in diesen Abschnitten die Konzentrationen der Drogen in den Trinklösungen identisch waren.

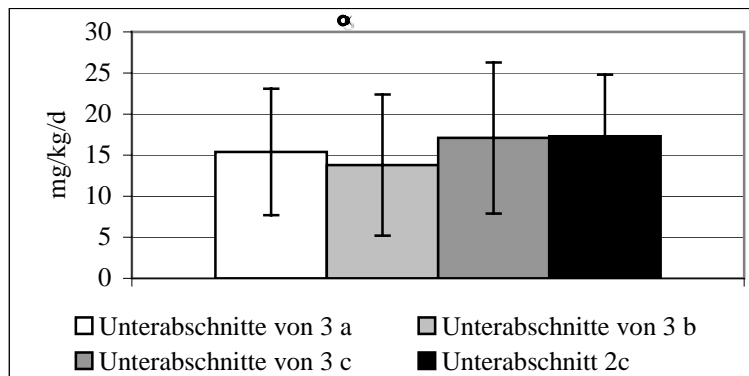
Graphik 3.2.4A.6 zeigt die Morphinaufnahme in den Unterabschnitten 2c, 3a, 3b, 3c.



Graphik 3.2.4A.6: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Es zeigte sich in allen drei Unterabschnitten des Abschnittes 3 eine signifikante Erhöhung der Morphinaufnahme (angezeigt durch #). Eine vorangegangene erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung erhöht die freiwillige Aufnahme von Morphin, das in Form einer Morphin-Kokainlösung dargeboten wird.

Graphik 3.2.4A.7 zeigt die Kokainaufnahme in den Unterabschnitten 2c, 3a, 3b, 3c.



Graphik 3.2.4A.7: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die Kokainaufnahme hatte sich nicht signifikant verändert in den Unterabschnitten a bis c des Abschnittes 3 gegenüber Unterabschnitt 2c. Lediglich die Kokainaufnahme in Unterabschnitt 3c war signifikant höher als in Unterabschnitt 3b (gekennzeichnet durch #). Die Kokainaufnahme blieb im allgemeinen von der erzwungenen Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung unbeeinflusst.

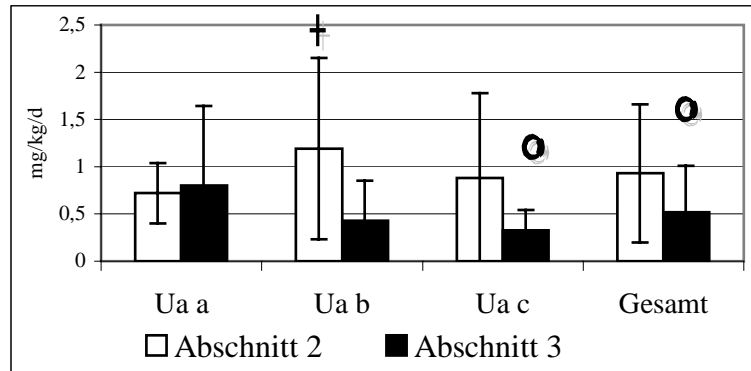
Die Höhe der Kokainaufnahme scheint der dominierende Faktor für die freiwillige Aufnahme eines Morphin-Kokaingemisches zu sein.

Gruppe 2 diente als Kontrollgruppe für Gruppe 1 hinsichtlich der Behandlung in Abschnitt 1. Desweiteren zeigte sie den Einfluß einer Präexposition der einzelnen Inhaltsstoffe der Morphin-Kokainlösung auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung.

Die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain, dargeboten in zwei Trinkflaschen, nach vorangegangener erzwungener Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung und nachfolgendem Angebot einer Morphin-Kokainlösung erhöhte die Morphinaufnahme, während die Kokainaufnahme sich etwa halbierte, jedoch höher lag als der Kokainkonsum der Kontrollgruppe.

Frage 4: Welchen Einfluß hat die freiwillige Aufnahme von Kokain und Morphin, dargeboten in separaten Trinkflaschen, auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung?

Graphik 3.2.4A.8 zeigt die durchschnittliche freiwillige Aufnahme von Morphin in den Abschnitten 2 und 3 und den jeweiligen Unterabschnitten a bis c der Gruppe 2.



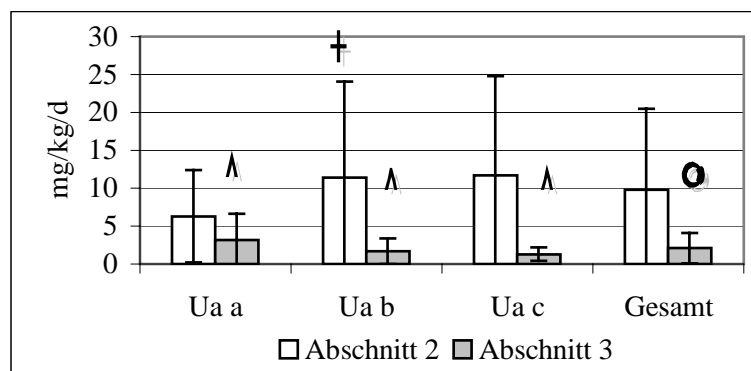
Graphik 3.2.4A.8: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die statistisch signifikante Zunahme (gekennzeichnet durch +) der Morphinaufnahme in Abschnitt 2b gegenüber Abschnitt 2a war auf die Erhöhung der Morphinkonzentration zurückzuführen, da der prozentuale Anteil des Konsums aus der die Morphinlösung enthaltenden Flasche zurückgegangen ($39.6 \pm 16.2\%$ vs. $22.7 \pm 14.9\%$) und das aufgenommene Gesamtvolumen sich lediglich in einem geringen Ausmaße verminderte (190 ± 32.5 vs. 201 ± 32.9 ml/kg Körpergewicht pro Tag).

In Unterabschnitt 3c war die konsumierte Menge des Morphins signifikant kleiner als in Unterabschnitt 2c (gekennzeichnet durch #). Ebenso war die Morphinaufnahme in Abschnitt 3 niedriger als in Abschnitt 2 (ebenfalls durch # gekennzeichnet).

Die Aufnahme des Morphins wurde durch das Angebot in der Morphin-Kokainlösung vermindert.

Graphik 3.2.4A.9 zeigt die durchschnittliche freiwillige Aufnahme von Kokain in den Abschnitten 2 und 3 und den jeweiligen Unterabschnitten a bis c der Gruppe 2.



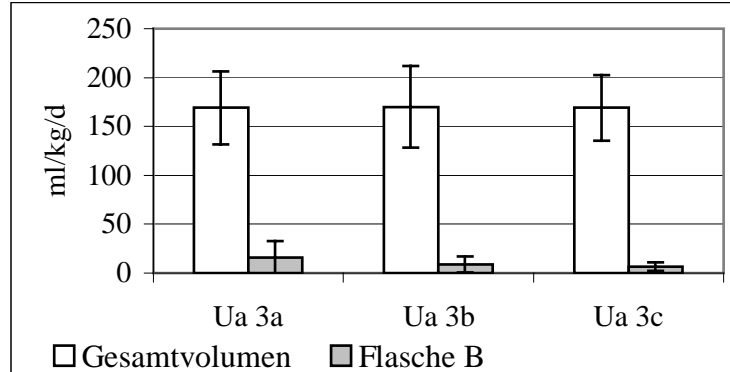
Graphik 3.2.4A.9: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Die Kokainaufnahme nahm in Abschnitt 2 in Unterabschnitt 2b im Vergleich mit Unterabschnitt 2a statistisch signifikant zu (gekennzeichnet durch +) und stabilisierte sich dann in Abschnitt 2c.

Der Vergleich des Unterabschnittes 2c mit den Unterabschnitten 3a bis 3c ergab für alle Unterabschnitte in Abschnitt 3 eine statistisch signifikante Verminderung des Kokainkonsums (gekennzeichnet durch ^). Vergleicht man die Gesamtabschnitte, so ergibt sich auch hier eine signifikante Verminderung der Kokainaufnahme (angezeigt durch #).

Das Kokain schien für diese Tiere nicht der entscheidende Reiz zur Aufnahme der Morphin-Kokainlösung zu sein. Trotz der relativ stabilen Bevorzugung des Kokains in Abschnitt 2 wurde die Morphin-Kokainlösung von den Tieren in einem sinkenden Anteil am Gesamtvolumen konsumiert.

Graphik 3.2.4A.10 zeigt das aufgenommene Gesamtvolumen und den prozentualen Anteil der die Morphin-Kokainlösung enthaltenden Flasche B in den Unterabschnitten 3a bis 3c.



Graphik 3.2.4A.10: Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag; Flasche B in % des Gesamtvolumens

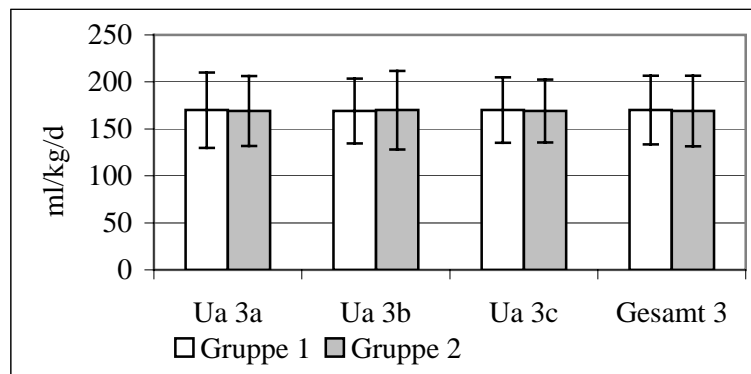
Bei einem nahezu konstanten Gesamtvolumen nahm der prozentuale Anteil der Flasche B am konsumierten Gesamtvolumen im Verlauf von Abschnitt 3 ab.

Sowohl die Kokain- als auch die Morphinaufnahme waren, nach Angebot in separaten Trinkflaschen, beim Angebot in Form einer Morphin-Kokainlösung niedriger.

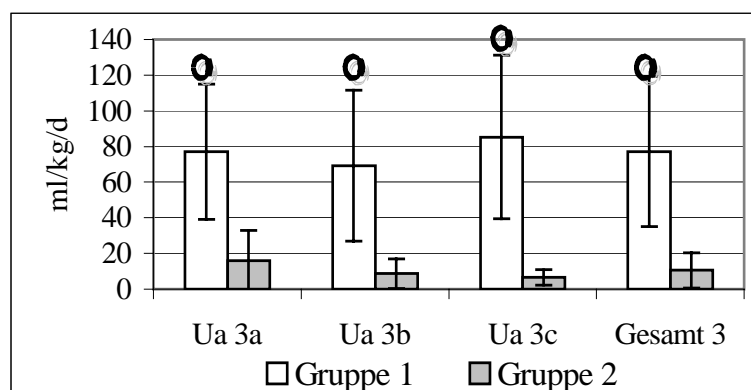
Frage 5: Welchen Effekt hat die freiwillige Aufnahme von Morphin und Kokain auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung nach erzwungener Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung und ohne eine solche?

Im dritten Versuchsabschnitt hatten nun beide Gruppen die Wahl zwischen einer Morphin-Kokainlösung und einer Saccharinlösung.

Die Graphiken 3.2.4A.11 und 3.2.4A.12 zeigen die durchschnittlich aufgenommenen Gesamtvolumina und das aus der Flasche B aufgenommene Volumen der Gruppen 1 und 2, wobei Flasche B die Morphin-Kokainlösung enthielt.



Graphik 3.2.4A.11: Aufgenommenes Gesamtvolumen in ml/kg/d



Graphik 3.2.4A.12: Aus Flasche B aufgenommenes Volumen in ml/kg/d

Beim aufgenommenen Gesamtvolumen ließen sich keine signifikanten Werte feststellen.

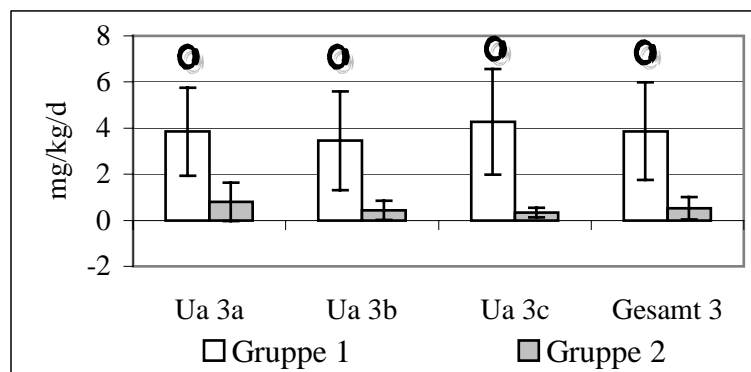
Bei der Betrachtung der Aufnahme aus Flasche B fielen zwei Punkte auf:

1. Der Anteil von Flasche B am Gesamtvolumen nimmt in Gruppe 1 zu.
2. Der Anteil von Flasche B am Gesamtvolumen nimmt in Gruppe 2 ab.

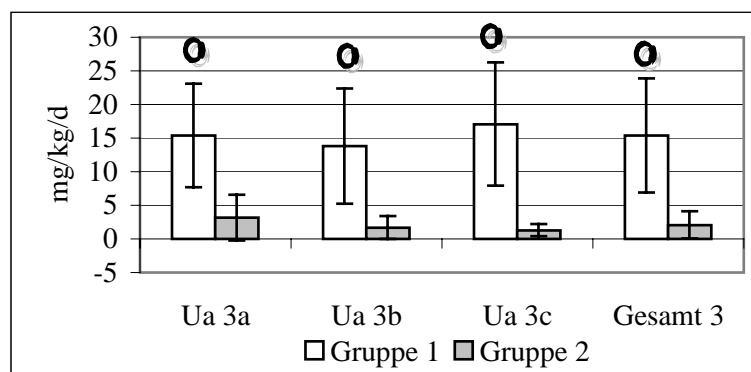
Der von Gruppe 1 aus Flasche B aufgenommene Anteil am Gesamtvolumen ist in allen Unterabschnitten statistisch signifikant (gekennzeichnet durch #) größer als der von Gruppe 2 aufgenommene Anteil.

Diese erhöhte Aufnahme spiegelte sich auch in den aufgenommenen Mengen von Morphin und Kokain wider. Die erzwungene Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung hatte einen entscheidenden Effekt auf die spätere freiwillige Aufnahme einer solchen Lösung.

Die Graphik 3.2.4A.13 zeigt die durchschnittliche Morphinaufnahme der Gruppen 1 und 2 im Verlauf von Abschnitt 3. Graphik 3.2.4A.14 stellt die durchschnittliche Kokainaufnahme der Gruppen 1 und 2 im Verlauf von Abschnitt 3. Statistisch signifikante Werte beim Vergleich von Gruppe 1 mit Gruppe 2 sind durch # gekennzeichnet.



Graphik 3.2.4A.13: Morphinaufnahme in mg/kg/d



Graphik 3.2.4A.14: Kokainaufnahme in mg/kg/d

Sowohl die Kokain- als auch die Morphinaufnahme sind nach erzwungener Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung bei einem späteren Angebot einer solchen statistisch signifikant höher als die Kokain- und Morphinaufnahme der Kontrollgruppe.

3.2.4B Experiment 4B

Experiment 4B sollte die Frage klären, ob die erzwungene Aufnahme von Morphin oder Kokain die spätere freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokain-Lösung beeinflusst. Zusätzlich sollte geklärt werden, ob die ursprünglich erzwungen aufgenommene Substanz die Aufnahme des Gemisches beeinflusst.

Die Tabellen 3.2.4B.1a und 3.2.4B.1b zeigen eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von Experiment 4B. Gezeigt werden das durchschnittliche Körpergewicht der Versuchstiere in Gramm (g) und die durchschnittliche Morphin- und Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag und jeweils die durchschnittliche Standardabweichung (Tabelle 3.2.4B.1a). Tabelle 3.2.4B.1b zeigt das durchschnittlich aufgenommene Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag sowie den durchschnittlichen prozentualen Anteil der Flaschen A, B und C am aufgenommenen Gesamtvolumen.

	Körpergewicht (g)	Morphin-aufnahme (mg/kg/d)	Aufnahme der Droge aus Flasche C (mg/kg/d)	Kokain-aufnahme (mg/kg/d)
Gruppe 3				
Abschnitt 1a	259 ± 7.3	1.48 ± 0.43 ^{1a}		
Abschnitt 1b	267 ± 10.7	3.48 ± 0.99 ^{1b}		
Abschnitt 1c	275 ± 11.2	6.32 ± 1.71 ¹		
Abschnitt 1	267 ± 9.7	3.76 ± 1.04 ¹		
Abschnitt 2a	275 ± 12.2	0.29 ± 0.40 ^a		5.1 ± 8.0 ^a
Abschnitt 2b	287 ± 13.7	1.85 ± 1.57 [*]		13.2 ± 12.6 [*]
Abschnitt 2c	294 ± 15.1	2.90 ± 2.97		10.3 ± 11.9
Abschnitt 2	285 ± 13.7	1.68 ± 1.65 ^{2*}		9.5 ± 10.8 [*]
Abschnitt 3a	298 ± 14.3	5.27 ± 3.01 ^{c*}	2.47 ± 1.65	11.2 ± 10.2 [*]
Abschnitt 3b	306 ± 14.2	6.14 ± 3.58 ^{c*}	2.72 ± 2.35	13.7 ± 12.0 [*]
Abschnitt 3c	308 ± 14.6	6.15 ± 3.30 ^{c*}	2.34 ± 1.99	15.2 ± 10.4 [*]
Abschnitt 3	303 ± 14.4	5.82 ± 3.30 [*]	2.53 ± 2.00	13.2 ± 10.9 [*]
Gruppe 4				
Abschnitt 1a	260 ± 5.1			25.6 ± 5.0 ^{1a}
Abschnitt 1b	269 ± 7.3			28.5 ± 4.6 ¹
Abschnitt 1c	280 ± 7.3			29.3 ± 5.1 ¹
Abschnitt 1	270 ± 6.5			27.8 ± 4.9 ¹
Abschnitt 2a	286 ± 10.8	0.67 ± 0.45 ^{a*}		13.5 ± 8.9 [*]
Abschnitt 2b	295 ± 12.6	1.79 ± 1.14 ^{b*}		14.3 ± 9.1 [*]
Abschnitt 2c	300 ± 13.0	3.56 ± 2.93 [*]		14.2 ± 11.7 [*]
Abschnitt 2	294 ± 12.1	2.01 ± 1.51 ^{2*}		14.0 ± 9.9 ^{2*}
Abschnitt 3a	302 ± 14.2	3.07 ± 2.82 [*]	10.1 ± 6.7	22.4 ± 11.7 ^{c*}
Abschnitt 3b	308 ± 13.6	2.93 ± 2.25 [*]	11.0 ± 7.7	22.7 ± 13.6 ^{c*}
Abschnitt 3c	315 ± 14.2	3.17 ± 3.60 [*]	13.2 ± 10.5	25.9 ± 13.8 ^{c*}
Abschnitt 3	308 ± 14.0	3.06 ± 2.89 [*]	11.4 ± 8.3	23.7 ± 13.0 [*]
Gruppe 5				
Abschnitt 1a	255 ± 5.7			
Abschnitt 1b	265 ± 5.5			
Abschnitt 1c	281 ± 6.7			
Abschnitt 1	265 ± 5.8			
Abschnitt 2a	282 ± 7.5	0.34 ± 0.28 ^a		6.8 ± 5.6
Abschnitt 2b	291 ± 8.8	0.89 ± 0.89 ^b		7.1 ± 7.1
Abschnitt 2c	298 ± 9.4	1.40 ± 1.41		5.6 ± 5.6
Abschnitt 2	290 ± 8.6	0.87 ± 0.86		6.5 ± 6.1 ²
Abschnitt 3a	299 ± 9.9	0.90 ± 1.05		3.6 ± 4.2
Abschnitt 3b	307 ± 10.6	1.11 ± 1.67		4.4 ± 6.7
Abschnitt 3c	312 ± 9.5	0.89 ± 1.34		3.6 ± 5.4
Abschnitt 3	306 ± 10.0	0.97 ± 1.36		3.8 ± 5.4

Tabelle 3.2.4B1a: Übersichtstabelle (Körpergewicht und und Morphin- und Kokainaufnahme)

Λ Flasche C enthielt die Droge, deren Aufnahme in Abschnitt 1 erzwungen wurde.

¹ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 2 bzw. mit dem gleichen Unterabschnitt in Abschnitt 2

² signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 3 bzw. mit dem gleichen Unterabschnitt in Abschnitt 3

^a signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt b des gleichen Abschnitts

^b signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt c des gleichen Abschnitts

^c signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt 2c (nur in Abschnitt 3)

^{*} signifikant beim Vergleich mit dem gleichen Abschnitt der Kontrollgruppe

	Gesamttrinkvolumen (ml/kg/d)	Flasche A % des Gesamttrinkvolumens	Flasche B % des Gesamttrinkvolumens	Flasche C (A) % des Gesamttrinkvolumens
Gruppe 3				
Abschnitt 1a	149 ± 43.3 ¹	55.8 ± 18.6	44.2 ± 18.6	
Abschnitt 1b	139 ± 49.6 ^{1b}	51.8 ± 17.9	48.2 ± 17.9	
Abschnitt 1c	126 ± 34.1 ¹	52.7 ± 20.5	47.3 ± 20.5	
Abschnitt 1	138 ± 39.0 ¹	53.4 ± 19.0	46.6 ± 19.0	
Abschnitt 2a	175 ± 29.5*	83.9 ± 21.2*	16.1 ± 21.2 ^a	
Abschnitt 2b	195 ± 44.7*	62.3 ± 31.2	37.7 ± 31.2*	
Abschnitt 2c	185 ± 43.6*	69.8 ± 27.7	30.2 ± 27.7	
Abschnitt 2	185 ± 39.2 ^{2*}	72.0 ± 26.7 ^{2*}	28.0 ± 26.7 ^{2*}	
Abschnitt 3a	169 ± 20.9	38.7 ± 33.1 ^{c*}	32.4 ± 28.1 [*]	28.9 ± 19.2
Abschnitt 3b	177 ± 23.8	31.6 ± 37.7 ^{c*}	38.4 ± 33.7 [*]	30.0 ± 25.1
Abschnitt 3c	168 ± 16.7	27.5 ± 38.1 ^{c*}	44.7 ± 29.6 [*]	27.8 ± 23.2
Abschnitt 3	172 ± 20.9	33.2 ± 36.1 [*]	37.7 ± 30.6 [*]	29.0 ± 22.5
Gruppe 4				
Abschnitt 1a	128 ± 25.2 ^{1a}	44.1 ± 11.6	55.9 ± 11.6	
Abschnitt 1b	143 ± 23.0 ¹	56.3 ± 19.1	43.7 ± 19.1	
Abschnitt 1c	146 ± 26.6 ¹	48.7 ± 23.1	51.4 ± 23.1	
Abschnitt 1	139 ± 24.6 ¹	49.7 ± 17.9	50.3 ± 17.9	
Abschnitt 2a	173 ± 29.4 ^a	60.6 ± 26.9	39.4 ± 26.9 [*]	
Abschnitt 2b	187 ± 27.5*	60.4 ± 26.4	39.6 ± 26.4 [*]	
Abschnitt 2c	187 ± 24.8*	62.0 ± 31.7	38.0 ± 31.7 [*]	
Abschnitt 2	182 ± 27.2*	61.0 ± 28.3 ²	39.0 ± 28.3 [*]	
Abschnitt 3a	172 ± 32.2	35.9 ± 29.6 ^{c*}	34.5 ± 28.2 [*]	29.7 ± 21.7
Abschnitt 3b	177 ± 26.5	36.3 ± 34.0 ^{c*}	33.3 ± 25.4 [*]	30.4 ± 19.8
Abschnitt 3c	184 ± 31.9	31.2 ± 30.2 ^{c*}	32.3 ± 30.1 [*]	36.5 ± 27.2
Abschnitt 3	178 ± 30.2	34.5 ± 31.2 [*]	33.4 ± 27.9 [*]	32.2 ± 22.9
Gruppe 5				
Abschnitt 1a	152 ± 38.9 ¹	47.5 ± 28.8	52.6 ± 28.8	
Abschnitt 1b	153 ± 26.7 ^{1b}	48.6 ± 22.4	51.4 ± 22.4	
Abschnitt 1c	137 ± 28.3 ¹	47.1 ± 28.1	52.9 ± 28.1	
Abschnitt 1	148 ± 30.3	47.7 ± 26.4	52.3 ± 26.4	
Abschnitt 2a	133 ± 24.1	76.7 ± 19.1	23.3 ± 19.1	
Abschnitt 2b	130 ± 23.0	74.6 ± 24.2 ^b	25.4 ± 24.2	
Abschnitt 2c	130 ± 21.3	79.0 ± 19.4	21.0 ± 19.4	
Abschnitt 2	131 ± 22.8 ²	76.7 ± 20.9 ²	23.3 ± 20.9 ²	
Abschnitt 3a	150 ± 29.4 ^c	89.8 ± 10.6 ^c	10.2 ± 10.6	
Abschnitt 3b	173 ± 33.3 ^c	87.6 ± 16.1 ^c	12.4 ± 16.1	
Abschnitt 3c	173 ± 25.3 ^c	89.7 ± 14.7 ^c	10.3 ± 14.7	
Abschnitt 3	165 ± 29.3	89.1 ± 13.8	9.4 ± 11.8	

Tabelle 3.2.4B1b: Übersichtstabelle (Gesamtvolumen und prozentualer Anteil der Flaschen A, B und C)

A Flasche C enthielt die Droge, deren Aufnahme in Abschnitt 1 erzwungen wurde.

¹ signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 2 bzw. mit dem gleichen Unterabschnitt in Abschnitt 2

² signifikant beim Vergleich mit Abschnitt 3 bzw. mit dem gleichen Unterabschnitt in Abschnitt 3

^a signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt b des gleichen Abschnitts

^b signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt c des gleichen Abschnitts

^c signifikant beim Vergleich mit Unterabschnitt 2c (nur in Abschnitt 3)

* signifikant beim Vergleich mit dem gleichen Abschnitt der Kontrollgruppe

Die Tabellen 3.2.4B.2a bis 3.2.4B.4b zeigen die Individualwerte der Einzeltiere in den jeweiligen Versuchsabschnitten.

	Körpergewicht (g)	Morphin- aufnahme (mg/kg/Tag)	Morphin- aufnahme (mg/kg/Tag) aus C	Kokainaufnahme (mg/kg/Tag)
Tag 1 bis 6				
1	251,3 ± 3,9	3,0 ± 2,0		
2	265,3 ± 8,8	3,2 ± 1,8		
3	265,8 ± 8,4	4,7 ± 2,8		
4	263,0 ± 7,6	3,8 ± 2,4		
5	270,0 ± 6,4	2,8 ± 1,6		
6	270,2 ± 8,1	3,0 ± 1,8		
7	266,0 ± 9,3	5,6 ± 3,3		
8	285,7 ± 10,8	4,0 ± 2,1		
Tag 7 bis 12				
1	264,5 ± 5,3	1,8 ± 1,7		11,4 ± 8,5
2	292,5 ± 12,5	3,0 ± 3,8		16,8 ± 16,2
3	274,3 ± 9,3	1,2 ± 1,3		7,4 ± 9,0
4	278,7 ± 7,2	2,5 ± 1,9		15,9 ± 8,9
5	291,0 ± 8,5	0,3 ± 0,3		2,5 ± 1,6
6	293,2 ± 8,7	0,6 ± 0,7		3,9 ± 4,8
7	281,5 ± 11,1	0,1 ± 0,0		0,8 ± 0,4
8	307,8 ± 10,8	3,9 ± 2,7		27,0 ± 5,6
Tag 13 bis 18				
1	279,0 ± 5,8	6,7 ± 1,0	3,3 ± 1,4	13,7 ± 6,5
2	304,7 ± 5,0	7,9 ± 0,4	1,4 ± 1,3	25,9 ± 6,2
3	297,2 ± 4,8	9,2 ± 1,0	4,5 ± 2,4	18,7 ± 10,2
4	294,0 ± 4,7	7,1 ± 1,2	2,5 ± 1,5	18,5 ± 7,9
5	315,2 ± 7,9	1,2 ± 0,3	0,5 ± 0,4	2,8 ± 1,2
6	313,2 ± 4,2	0,8 ± 0,6	0,5 ± 0,4	1,1 ± 0,7
7	300,7 ± 3,6	5,7 ± 2,1	3,9 ± 1,7	7,4 ± 12,1
8	324,7 ± 4,3	8,2 ± 1,0	3,5 ± 1,8	18,9 ± 4,3

Tabelle 3.2.4B.2a: Individualwerte der Gruppe 3

	Gesamtvolumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.	Flasche C % des Ges.vol.
Tag 1 bis 6				
1	106,7 ± 15,1	55,2 ± 40,8	44,8 ± 40,8	
2	121,6 ± 19,0	40,2 ± 35,4	59,8 ± 35,4	
3	167,5 ± 15,0	55,0 ± 18,8	45,0 ± 18,8	
4	133,0 ± 12,8	63,4 ± 22,7	36,6 ± 22,7	
5	102,0 ± 12,4	50,6 ± 38,5	49,4 ± 38,5	
6	109,9 ± 11,9	64,7 ± 17,1	35,3 ± 17,1	
7	209,8 ± 29,7	47,5 ± 32,3	52,5 ± 32,3	
8	153,4 ± 22,3	50,7 ± 22,5	49,3 ± 22,5	
Tag 7 bis 12				
1	163,1 ± 12,2	65,9 ± 23,8	34,1 ± 23,8	
2	201,2 ± 42,5	62,2 ± 34,9	37,8 ± 34,9	
3	216,8 ± 32,1	83,5 ± 19,7	16,5 ± 19,7	
4	154,0 ± 20,0	48,7 ± 28,4	51,3 ± 28,4	
5	139,7 ± 38,2	90,0 ± 7,4	10,0 ± 7,4	
6	167,4 ± 26,1	87,6 ± 15,7	12,4 ± 15,7	
7	212,0 ± 13,0	98,0 ± 0,9	2,0 ± 0,9	
8	224,4 ± 31,8	40,0 ± 8,0	60,0 ± 8,0	
Tag 13 bis 18				
1	143,3 ± 10,4	7,2 ± 10,3	47,5 ± 22,7	45,3 ± 19,5
2	173,3 ± 6,6	8,9 ± 2,9	74,6 ± 17,5	16,6 ± 15,3
3	198,6 ± 10,6	7,1 ± 8,2	47,3 ± 25,2	45,6 ± 22,9
4	160,9 ± 16,5	11,5 ± 11,1	56,9 ± 22,2	31,6 ± 20,5
5	157,1 ± 5,5	84,4 ± 3,7	8,8 ± 4,0	6,8 ± 5,0
6	166,2 ± 11,3	90,8 ± 7,3	3,4 ± 2,3	5,9 ± 5,5
7	177,1 ± 11,6	35,5 ± 22,3	19,9 ± 31,5	44,6 ± 20,4
8	194,0 ± 20,4	15,5 ± 7,6	49,7 ± 14,8	34,8 ± 15,6

Tabelle 3.24B.2b: Individualwerte der Gruppe 3

	Körpergewicht (g)	Morphin- aufnahme (mg/kg/Tag)	Kokain- aufnahme (mg/kg/Tag) aus C	Kokain- aufnahme (mg/kg/Tag)
Tag 1 bis 6				
1	265,5 ± 6,3			26,0 ± 4,9
2	270,5 ± 7,9			28,4 ± 4,3
3	274,0 ± 11,2			23,5 ± 4,4
4	264,0 ± 10,7			25,3 ± 2,9
5	266,0 ± 10,6			30,8 ± 1,4
6	266,7 ± 8,7			30,3 ± 2,7
7	282,8 ± 12,2			23,6 ± 4,4
8	269,2 ± 10,6			34,5 ± 4,7
Tag 7 bis 12				
1	284,7 ± 7,0	2,6 ± 2,2		15,6 ± 8,3
2	291,0 ± 5,4	0,3 ± 0,4		2,9 ± 3,6
3	301,3 ± 9,5	2,0 ± 1,4		15,4 ± 7,0
4	290,3 ± 8,6	2,5 ± 2,6		17,8 ± 8,5
5	284,2 ± 7,3	0,7 ± 0,8		5,1 ± 3,1
6	282,7 ± 4,8	2,9 ± 3,2		20,6 ± 12,9
7	318,3 ± 9,0	2,2 ± 2,0		14,0 ± 8,3
8	295,5 ± 7,6	2,9 ± 2,3		20,7 ± 7,2
Tag 13 bis 18				
1	294,3 ± 5,4	3,2 ± 1,9	13,0 ± 10,3	25,8 ± 4,1
2	307,3 ± 6,2	0,1 ± 0,1	1,3 ± 1,4	1,6 ± 1,6
3	316,0 ± 5,2	1,9 ± 0,8	12,1 ± 3,6	19,8 ± 2,5
4	301,3 ± 8,0	2,8 ± 2,2	14,5 ± 6,7	25,7 ± 4,6
5	302,3 ± 5,6	0,5 ± 0,7	15,2 ± 10,2	17,3 ± 10,5
6	294,7 ± 6,6	5,8 ± 2,8	10,8 ± 6,0	34,0 ± 8,1
7	336,3 ± 5,8	3,5 ± 1,4	8,0 ± 3,9	22,1 ± 3,9
8	312,3 ± 7,1	6,6 ± 3,2	16,7 ± 11,3	43,0 ± 6,1

Tabelle 3.2.4B.3a: Individualwerte der Gruppe 4

	Gesamtvolumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.	Flasche C % des Ges.vol.
Tag 1 bis 6				
1	130,1 ± 24,7	49,8 ± 31,3	50,2 ± 31,3	
2	142,2 ± 21,3	44,4 ± 38,9	55,6 ± 38,9	
3	117,4 ± 21,9	59,3 ± 39,0	40,7 ± 39,0	
4	126,3 ± 14,6	57,2 ± 25,7	42,8 ± 25,7	
5	154,1 ± 6,8	40,8 ± 33,9	59,2 ± 33,9	
6	151,4 ± 13,6	43,1 ± 28,7	56,9 ± 28,7	
7	117,8 ± 22,0	55,6 ± 25,2	44,4 ± 25,2	
8	172,7 ± 23,4	47,2 ± 21,1	52,8 ± 21,1	
Tag 7 bis 12				
1	167,2 ± 20,0	53,9 ± 23,9	46,1 ± 23,9	
2	151,7 ± 22,0	91,2 ± 9,9	8,8 ± 9,9	
3	194,4 ± 13,4	60,4 ± 18,1	39,6 ± 18,1	
4	168,8 ± 25,1	46,4 ± 24,8	53,6 ± 24,8	
5	219,4 ± 12,2	88,1 ± 7,5	11,9 ± 7,5	
6	209,2 ± 27,7	47,4 ± 35,5	52,6 ± 35,5	
7	183,6 ± 24,7	63,8 ± 20,2	36,2 ± 20,2	
8	162,9 ± 13,0	36,7 ± 22,0	63,3 ± 22,0	
Tag 13 bis 18				
1	171,5 ± 19,3	24,6 ± 9,3	39,3 ± 26,7	36,1 ± 27,2
2	167,4 ± 15,6	94,8 ± 5,3	1,2 ± 1,1	4,1 ± 4,7
3	174,7 ± 13,9	43,4 ± 6,5	22,2 ± 10,1	34,4 ± 10,0
4	144,6 ± 16,5	11,6 ± 9,1	36,9 ± 25,4	51,4 ± 25,0
5	189,5 ± 11,6	55,4 ± 25,3	5,4 ± 6,7	39,2 ± 25,1
6	196,9 ± 35,5	14,0 ± 8,4	57,7 ± 18,7	28,3 ± 16,2
7	153,0 ± 17,1	27,9 ± 7,7	46,2 ± 16,9	25,9 ± 11,5
8	223,7 ± 28,8	4,1 ± 3,9	58,0 ± 26,4	37,9 ± 26,1

Tabelle 3.2.4B.3b: Individualwerte der Gruppe 4

	Körpergewicht (g)	Morphin- aufnahme (mg/kg/Tag)	Kokain- aufnahme (mg/kg/Tag)
Tag 1 bis 6			
1	267,7 ± 7,7		
2	258,7 ± 10,6		
3	274,7 ± 10,6		
4	267,5 ± 8,7		
5	266,0 ± 9,5		
6	265,3 ± 11,5		
7	262,0 ± 7,3		
8	257,8 ± 8,3		
Tag 7 bis 12			
1	287,5 ± 4,2	1,0 ± 1,1	8,2 ± 7,7
2	287,2 ± 7,6	0,1 ± 0,2	1,0 ± 0,7
3	308,8 ± 10,6	0,1 ± 0,1	0,8 ± 0,3
4	291,3 ± 6,9	0,9 ± 0,5	7,4 ± 4,8
5	292,2 ± 8,0	0,6 ± 0,8	3,4 ± 3,1
6	290,3 ± 8,4	2,1 ± 1,5	13,7 ± 6,4
7	283,8 ± 7,7	1,7 ± 1,6	13,3 ± 9,4
8	281,5 ± 7,6	0,4 ± 0,4	4,1 ± 5,5
Tag 13 bis 18			
1	302,3 ± 8,9	1,9 ± 2,2	7,6 ± 8,8
2	297,2 ± 3,8	0,4 ± 0,6	1,7 ± 2,4
3	327,8 ± 5,2	0,1 ± 0,1	0,4 ± 0,3
4	303,5 ± 5,8	0,6 ± 0,8	2,2 ± 3,1
5	309,2 ± 6,2	0,4 ± 0,2	1,7 ± 0,9
6	302,0 ± 6,6	3,5 ± 2,1	14,0 ± 8,5
7	304,3 ± 9,7	0,7 ± 0,5	2,6 ± 1,9
8	299,7 ± 7,2	0,2 ± 0,1	0,7 ± 0,4

Tabelle 3.2.4B.4a: Individualwerte Gruppe 5

	Gesamtvolumen (ml/kg/Tag)	Flasche A % des Ges.vol.	Flasche B % des Ges.vol.
Tag 1 bis 6			
1	182,5 ± 13,3	48,0 ± 30,0	52,0 ± 30,0
2	110,6 ± 20,5	56,4 ± 16,3	43,6 ± 16,3
3	123,1 ± 7,9	50,6 ± 30,4	49,4 ± 30,4
4	178,1 ± 23,6	45,0 ± 37,4	55,0 ± 37,4
5	129,7 ± 9,2	51,7 ± 45,3	48,3 ± 45,3
6	159,3 ± 14,4	39,3 ± 22,7	60,7 ± 22,7
7	164,7 ± 36,9	45,7 ± 37,9	54,3 ± 37,9
8	137,0 ± 22,2	45,1 ± 23,7	54,9 ± 23,7
Tag 7 bis 12			
1	157,2 ± 22,4	71,2 ± 27,4	28,8 ± 27,4
2	109,9 ± 15,3	95,6 ± 3,3	4,4 ± 3,3
3	110,5 ± 14,5	96,6 ± 1,4	3,4 ± 1,4
4	145,3 ± 16,2	74,6 ± 15,7	25,4 ± 15,7
5	110,7 ± 8,2	84,5 ± 14,6	15,5 ± 14,6
6	156,5 ± 20,8	57,3 ± 19,4	42,7 ± 19,4
7	135,1 ± 10,6	50,6 ± 33,9	49,4 ± 33,9
8	120,7 ± 8,8	83,5 ± 21,4	16,5 ± 21,4
Tag 13 bis 18			
1	182,9 ± 18,9	80,3 ± 21,6	19,7 ± 21,6
2	151,7 ± 38,7	92,3 ± 13,5	7,7 ± 13,5
3	142,8 ± 26,9	98,8 ± 0,9	1,2 ± 0,9
4	197,1 ± 15,7	94,0 ± 8,9	6,0 ± 8,9
5	143,0 ± 28,9	94,1 ± 3,1	5,9 ± 3,1
6	187,2 ± 27,8	64,3 ± 19,2	35,7 ± 19,2
7	145,1 ± 19,0	90,4 ± 7,9	9,6 ± 7,9
8	172,1 ± 15,5	98,1 ± 1,0	1,9 ± 1,0

Tabelle 3.2.4B.4b: Individualwerte Gruppe 5

Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich des aufgenommenen Gesamtvolumens oder des Wachstums.

Die während des Wiegevorganges und exemplarisch an je eines Tag-Nacht-Zyklus pro Versuchsabschnitt durchgeführten Beobachtungen zeigten keine Entzugszeichen oder Verhaltensunterschiede zwischen den Gruppen.

Nach erzwungener Morphinaufnahme war die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokain-Lösung erhöht, ebenso nach erzwungener Kokainaufnahme. Bei zusätzlichem Angebot der in Abschnitt 1 erzwungen aufgenommenen Droge wurde diese zusätzlich freiwillig konsumiert, so daß nun die Mengen erreicht wurden, die im ersten Abschnitt durch erzwungene Aufnahme zustande gekommen waren.

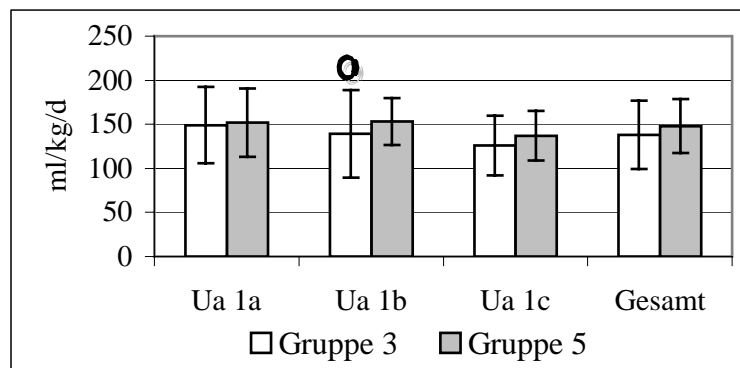
In den Individualwerttabellen wird deutlich, daß bezüglich der freiwilligen Aufnahme der verschiedenen Drogen hohe interindividuelle Unterschiede bei relativ konstanten intraindividuellen Werten bestehen.

Experiment 4B sollte folgende Fragen beantworten:

1. Welchen Einfluß hat die erzwungene Aufnahme einer Morphinlösung auf das aufgenommene Gesamtvolumen?
2. Welchen Einfluß hat die erzwungene Aufnahme einer Kokainlösung auf das aufgenommene Gesamtvolumen?
3. Welchen Einfluß hat die erzwungene Aufnahme einer Morphinlösung auf die spätere freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung (Gruppe 3 vs. Gruppe 5)?
4. Welchen Einfluß hat die erzwungene Aufnahme einer Kokainlösung auf die spätere freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung (Gruppe 4 vs. Gruppe 5)?
5. Welchen Einfluß hat das Angebot einer dritten Flasche, die Morphinlösung enthält, auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung nach erzwungener Morphinaufnahme in Abschnitt 1 und freiwilliger Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung in Abschnitt 2?
6. Welchen Einfluß hat das Angebot einer dritten Flasche, die Kokainlösung enthält, auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung nach erzwungener Kokainaufnahme in Abschnitt 1 und freiwilliger Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung in Abschnitt 2?
7. Welchen Einfluß hat eine zeitlich längere Exposition auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung?

Frage 1: Welchen Einfluß hat die erzwungene Aufnahme einer Morphinlösung auf das aufgenommene Gesamtvolumen?

Graphik 3.2.4B.1 zeigt das in den Gruppen 3 und 5 aufgenommene Gesamtvolumen in den Unterabschnitten 1a bis 1c.

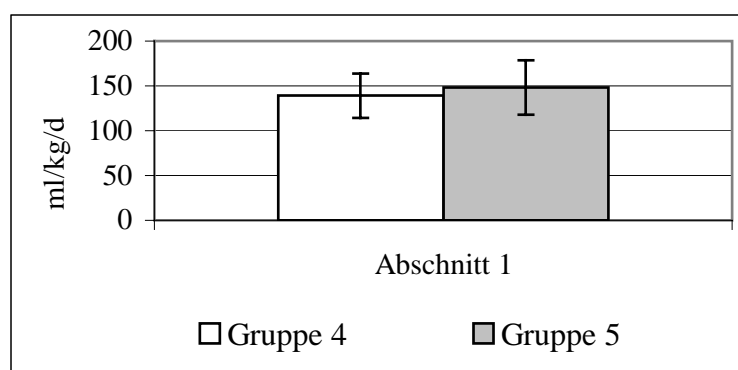


Graphik 3.2.4B.1: Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht

Die steigende Morphinkonzentration in Gruppe 3 zeigte beim Vergleich mit Gruppe 5 keinen Einfluß auf das aufgenommene Gesamtvolumen. Beim Vergleich der Unterabschnitte innerhalb der Gruppe 3 zeigte sich eine signifikante Abnahme des Gesamtvolumens in Unterabschnitt 1c verglichen mit 1b.

Frage 2: Welchen Einfluß hat die erzwungene Aufnahme einer Kokainlösung auf das aufgenommene Gesamtvolumen?

Graphik 3.2.4B.2 zeigt das in den Gruppen 4 und 5 aufgenommene Gesamtvolumen in Abschnitt 1.



Graphik 3.2.4B.2: Gesamtvolumen in ml/kg/d

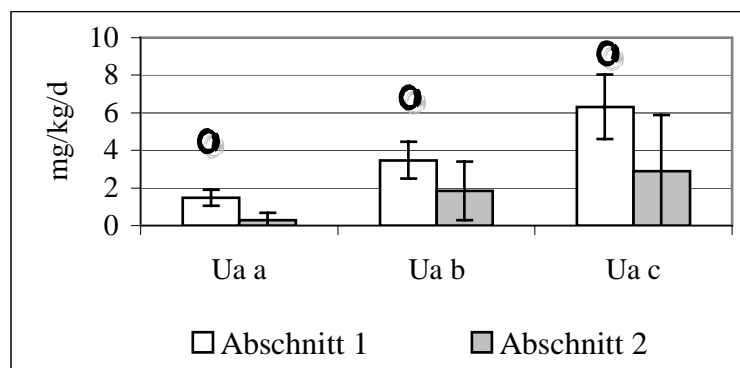
Die Unterabschnitte a bis c entfallen hier, da weder in Gruppe 4 noch in Gruppe 5 Veränderungen im Verlauf von Abschnitt 1 vorgenommen wurden. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Die erzwungene Aufnahme einer Kokainlösung

mit einer Konzentration von 0.02% hatte keinen Einfluß auf das aufgenommene Gesamtvolumen.

Frage 3: Welchen Einfluß hat die erzwungene Aufnahme einer Morphinlösung auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung?

In Abschnitt 2 wurde – wie in Abschnitt 1 die Morphinkonzentration von 0.001% über 0.0025% auf 0.05% gesteigert, so daß die Unterabschnitte a bis c entstanden, deren Dauer bei zwei Tagen lag.

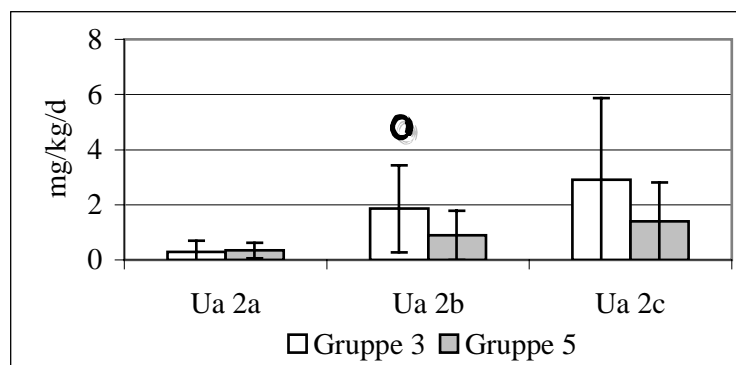
Graphik 3.2.4B.3 zeigt die Morphinaufnahme in den Unterabschnitten 1a bis 1c und 2a bis 2c der Gruppe 3.



Graphik 3.2.4B.3: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht

Die Morphinaufnahme war in Abschnitt 1 in allen Abschnitten signifikant (gekennzeichnet durch #) höher als in Abschnitt 2. Die Darbietung von Morphin in Form einer Morphin-Kokainlösung senkte die aufgenommene Morphinemenge.

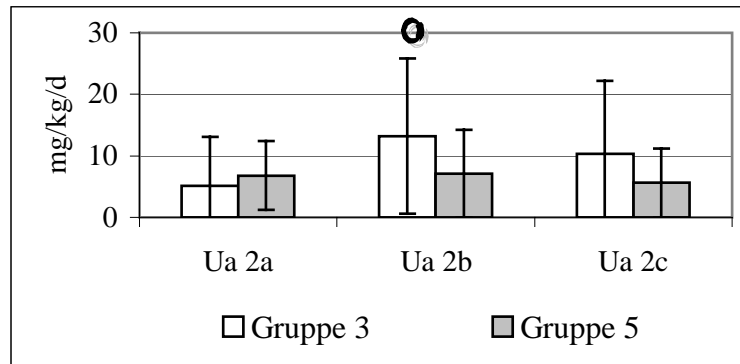
Graphik 3.2.4B.4 zeigt die Morphinaufnahme der Gruppen 3 und 5 in den Unterabschnitten 2a bis 2c.



Graphik 3.2.4B.4: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht

Die Morphinaufnahme der Gruppe 3 war lediglich in Unterabschnitt 2b signifikant höher (gekennzeichnet durch #) als in Gruppe 5.

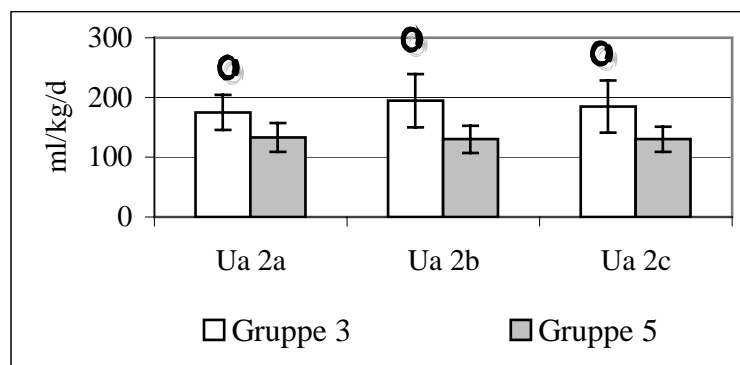
Graphik 3.2.4B.5 zeigt die Kokainaufnahme der Gruppe 3 und 5 in den Unterabschnitten 2a bis 2c.



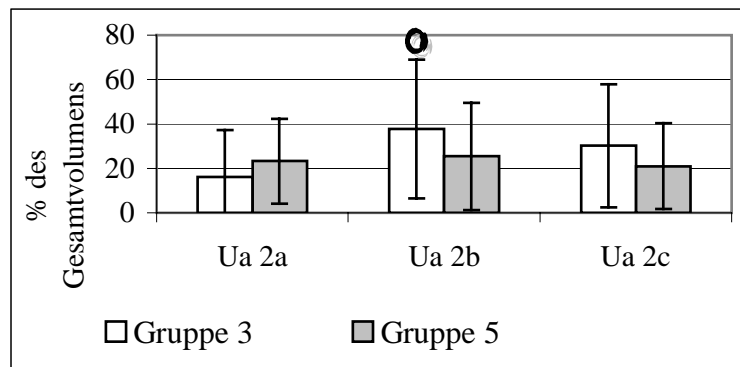
Graphik 3.2.4B.5: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht

Die Kokainaufnahme der Gruppen 3 war lediglich in Unterabschnitt 2b signifikant höher (gekennzeichnet durch #) als in Gruppe 5.

Die erzwungene Aufnahme von Morphin hatte keinen Einfluß auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung. Um dieses Ergebnis zu verdeutlichen zeigen die Graphiken 3.2.4B.6 und 3.2.4B.7 das aufgenommene Gesamtvolumen und den prozentualen Anteil der Flasche B (enthält Morphin-Kokainlösung) am Gesamtvolumen der Gruppen 3 und 5 in den Unterabschnitten 2a bis 2c.



Graphik 3.2.4B.6: Gesamtvolumen in ml/kg/d

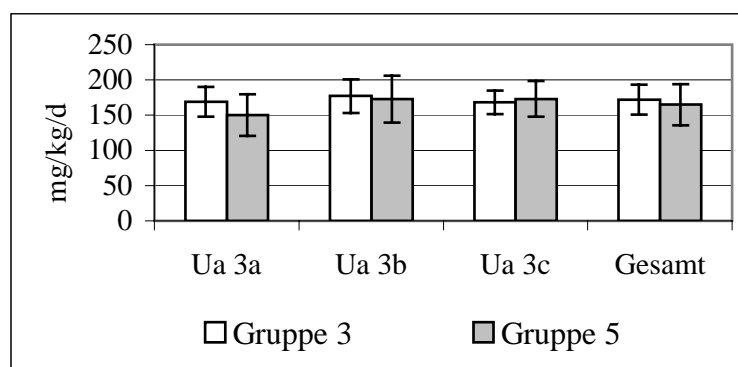


Graphik 3.2.4B.7: Anteil der Flasche B in % des Gesamtvolumens

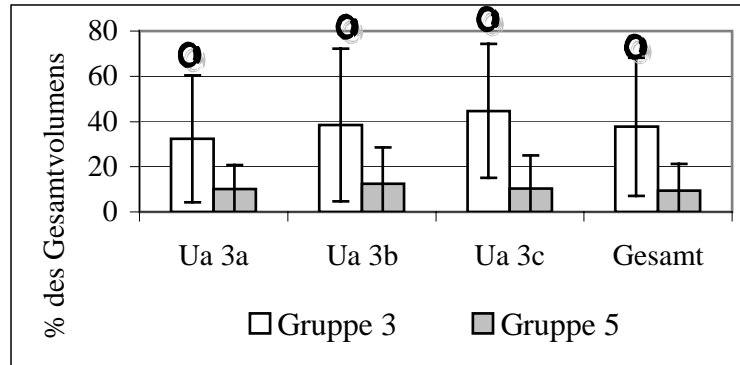
Das aufgenommene Gesamtvolumen war in allen drei Unterabschnitten in Gruppe 3 signifikant höher als in Gruppe 5 (gekennzeichnet durch #). Die Aufnahme der Morphin-Kokainlösung war in Unterabschnitt 2b signifikant höher in Gruppe 3 beim Vergleich mit Gruppe 5. Nach der erzwungenen Aufnahme einer Morphinlösung scheint das Angebot einer Morphin-Kokainlösung zu einer Zunahme des konsumierten Gesamtvolumens zu führen, ohne Einfluß auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung.

In Abschnitt 3 erhielt Gruppe 3 zusätzlich eine dritte Flasche, die eine Morphinlösung mit der Konzentration 0.005% enthielt.

Die Graphiken 3.2.4B.8 und 3.2.4B.9 zeigen das in den Unterabschnitten 3a bis 3c aufgenommene Gesamtvolumen und den prozentualen Anteil der Flasche B daran.



Graphik 3.2.4B.8: Gesamtvolumen in ml/kg/d



Graphik 3.2.4B.9: Prozentualer Anteil der Flasche B am Gesamtvolumen

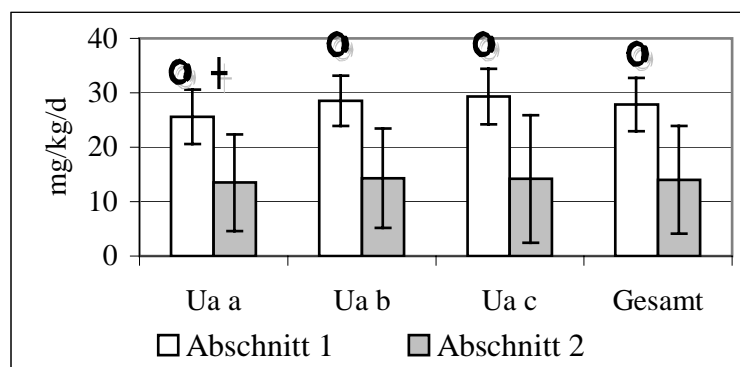
Die freiwillige Aufnahme der Morphin-Kokainlösung aus Flasche B war in Gruppe 3 im gesamten Verlauf des dritten Versuchsabschnittes signifikant höher (gekennzeichnet mit #) als in Gruppe 5. Dies könnte der Einfluß der dritten Flasche in Gruppe 3 sein. Der Einfluß der in Abschnitt 1 erzwungenen Aufnahme einer Morphinlösung in Gruppe 3 ist ein anderer Ansatzpunkt.

Die erzwungene Aufnahme von Morphin erhöhte die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung.

Frage 4: Welchen Einfluß hat die erzwungene Aufnahme einer Kokainlösung auf die spätere freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung?

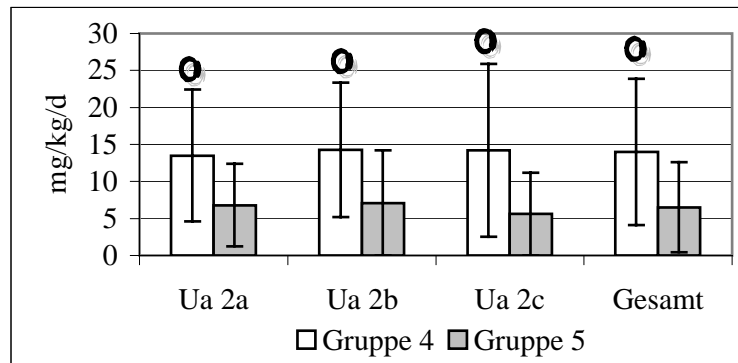
In Abschnitt 2 wurde die Morphinkonzentration der Morphin-Kokainlösung von 0.001% über 0.0025% auf 0.005% gesteigert, so daß die Unterabschnitte a bis c entstanden, deren Dauer jeweils 2 Tage betrug.

Graphik 3.2.4B.10 zeigt die Kokainaufnahme der Gruppe 4 in den Unterabschnitten 1a bis c (diese wurden zur besseren Vergleichbarkeit eingeführt) und 2a bis c.



Graphik 3.2.4B.10: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht

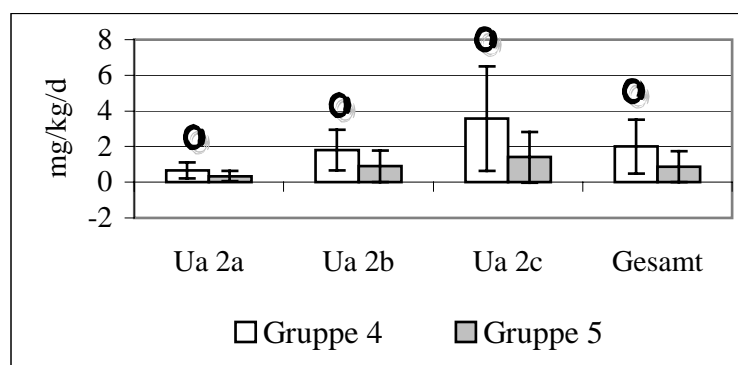
Die Kokainaufnahme war in allen Unterabschnitten des Abschnittes 1 signifikant (gekennzeichnet durch #) höher. In Unterabschnitt 1a war die Kokainaufnahme signifikant niedriger (gekennzeichnet durch +) als in Abschnitt 1b. Hier fand sich eine Zunahme über die Zeit. Das Angebot von Kokain in Form einer Morphin-Kokainlösung senkte die Aufnahme von Kokain nach erzwungener Aufnahme von Kokain. Graphik 3.2.4B.11 zeigt die Kokainaufnahme der Gruppen 4 und 5 in den Unterabschnitten 2a bis 2c.



Graphik 3.2.4B.11: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht

Die Kokainaufnahme der Gruppe 4 war in allen Unterabschnitten und im Gesamtabschnitt signifikant höher (gekennzeichnet durch #) als in Gruppe 5.

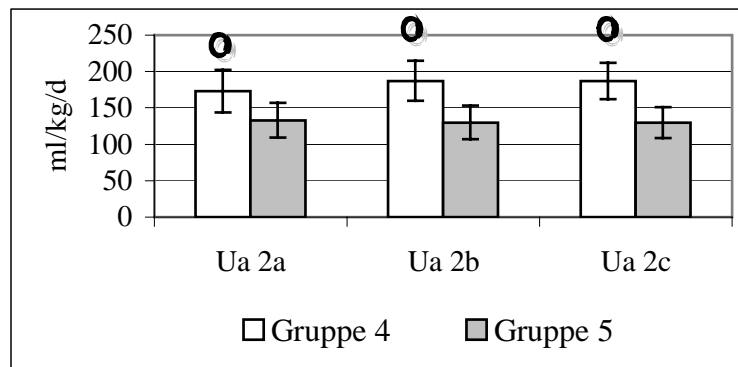
Graphik 3.2.4B.12 zeigt die Morphinaufnahme der Gruppen 4 und 5 in den Unterabschnitten 2 a bis 2c.



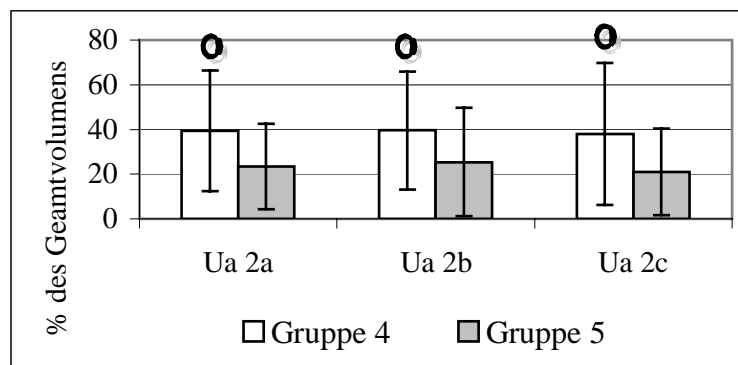
Graphik 3.2.4B.12: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht

Auch die Morphinaufnahme der Gruppe 4 war signifikant höher (gekennzeichnet durch #) als die der Gruppe 5. Im Gegensatz zu Gruppe 3 war die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung in Gruppe 4 bereits in Abschnitt 2 deutlich höher im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Die erzwungene Kokainaufnahme in Abschnitt 1 hatte einen

steigernden Effekt auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung. Zur Verdeutlichung dieses Ergebnisses zeigen die Graphiken 3.2.4B.13 und 3.2.4B.14 das aufgenommene Gesamtvolumen und den prozentualen Anteil der die Morphin-Kokainlösung enthaltenden Flasche B am Gesamtvolumen der Gruppen 4 und 5 in den Unterabschnitten 2a bis 2c.

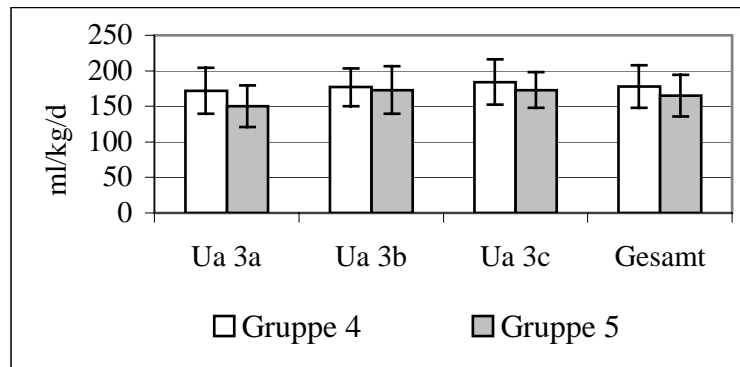


Graphik 3.2.4B.13: Gesamtvolumen in ml/kg/d

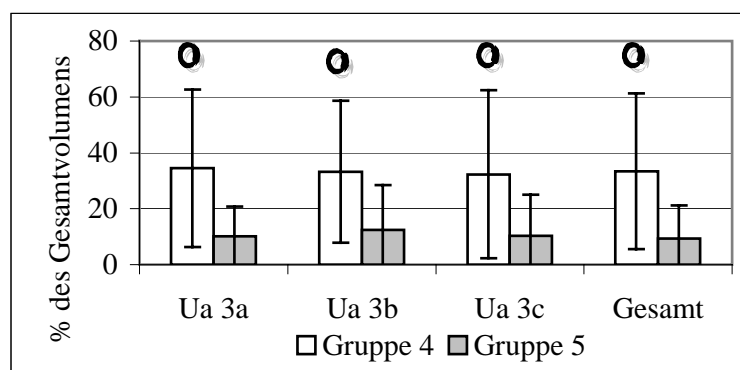


Graphik 3.2.4B.14: Prozentualer Anteil der Flasche B am Gesamtvolumen

Sowohl das aufgenommene Gesamtvolumen als auch der prozentuale Anteil der Flasche B am Gesamtvolumen war in Gruppe 4 signifikant höher (gekennzeichnet durch #) als in Gruppe 5. Bei erzwungener Aufnahme einer Kokainlösung in Abschnitt 1 führte das Angebot einer Morphin-Kokainlösung in Abschnitt 2 zu einer erhöhten Flüssigkeitsaufnahme und einem erhöhten Anteil der Flasche B an dieser. In Abschnitt 3 erhielt Gruppe 4 zusätzlich eine dritte Flasche, die eine 0.02 prozentige Kokainlösung enthielt. Die Graphiken 3.2.4B.15 und 3.2.4B.16 zeigen das in den Unterabschnitten 3a bis 3c aufgenommene Gesamtvolumen und den prozentualen Anteil der Flasche B am Gesamtvolumen der Gruppen 4 und 5.



Graphik 3.2.4B.15: Gesamtvolumen in ml/kg/d



Graphik 3.2.4B.16: Prozentualer Anteil der Flasche B am Gesamtvolumen

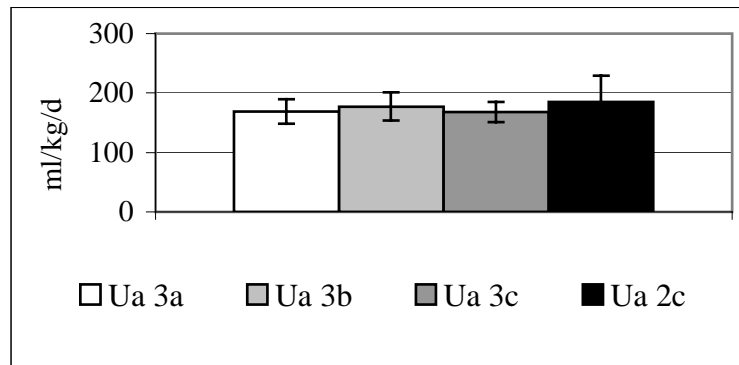
In Abschnitt 3 zeigte das aufgenommene Gesamtvolumen keine signifikanten Unterschiede. Die freiwillige Aufnahme der Morphin-Kokainlösung war in allen drei Unterabschnitten und im Gesamtabschnitt signifikant höher in Gruppe 4 als in Gruppe 5 (gekennzeichnet durch #). Als Ursache hierfür kommen die dritte Flasche in Gruppe 4 und die erzwungene Aufnahme einer Kokainlösung in Abschnitt 1 durch Gruppe 4 in Frage.

Die erzwungene Aufnahme einer Kokainlösung erhöhte die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung.

Frage 5: Welchen Einfluß hat das Angebot einer dritten Flasche, die Morphinlösung enthält, auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung nach erzwungener Morphinaufnahme in Abschnitt 1 und freiwilliger Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung in Abschnitt 2?

Es wurde Unterabschnitt 2c mit den Unterabschnitten 3a bis 3c verglichen, da in diesen die Zusammensetzung der Morphin-Kokainlösung identisch war. Die Unterabschnitte

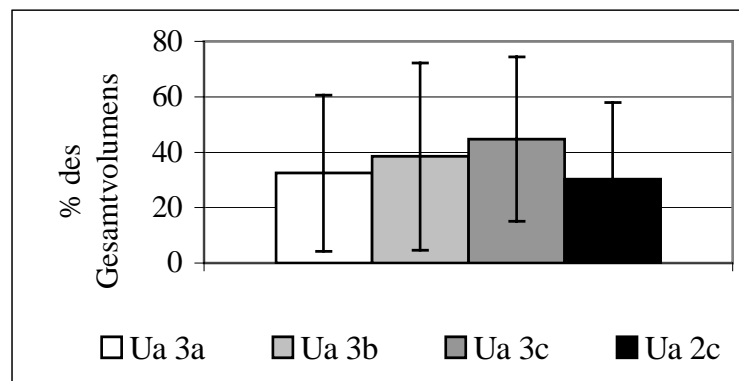
3a bis 3c wurden eingeführt, um eine Aussage über eine mögliche zeitliche Komponente bei der freiwilligen Aufnahme der Trinklösungen zu betrachten. Graphik 3.2.4B.17 zeigt das aufgenommene Gesamtvolumen der Gruppe 3 in den Unterabschnitten 2c und 3a bis 3c.



Graphik 3.2.4B.17: Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag

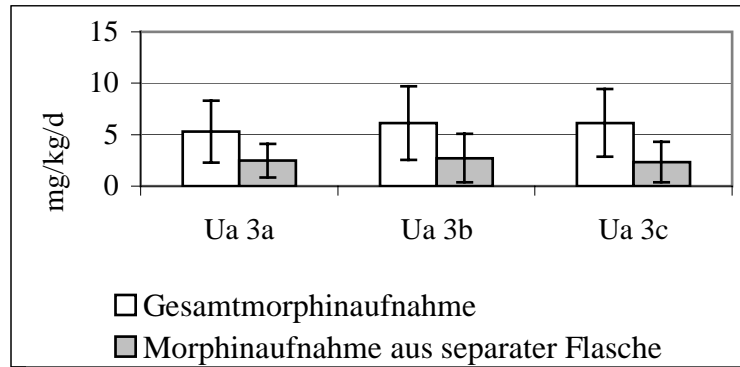
Auf das Gesamtvolumen hatte das zusätzliche Angebot einer dritten Flasche keine signifikanten Auswirkungen.

Graphik 3.2.4B.18 zeigt den prozentualen Anteil der Flasche B, die die Morphin-Kokainlösung enthielt, am Gesamtvolumen in den Unterabschnitten 2c und 3a bis 3c der Gruppe 3.



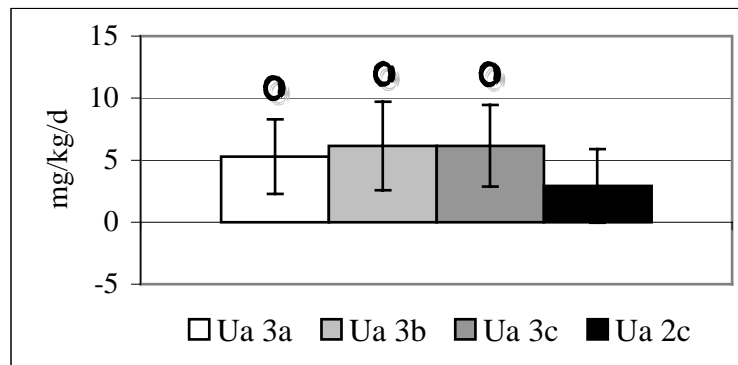
Graphik 3.2.4B.18: Prozentualer Anteil der Flasche B am Gesamtvolumen

Die Konkurrenz einer dritten Flasche hatte keinen Einfluß auf die freiwillige Aufnahme der Morphin-Kokainlösung. Auch im zeitlichen Verlauf zeigten sich keine Veränderungen der freiwilligen Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung. Hinsichtlich der Aufnahme von Morphin zeigte sich, daß die Versuchstiere einen großen Anteil aus der separaten Flasche aufnehmen. Dies zeigt Graphik 3.2.4B.19.



Graphik 3.2.4B.19: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Graphik 3.2.4B.20 zeigt die Morphinaufnahme der Gruppe 3 in den Unterabschnitten 2c und 3a bis 3c im Vergleich.



Graphik 3.2.4B.20: Morphinaufnahme in mg/kg Körpergewicht

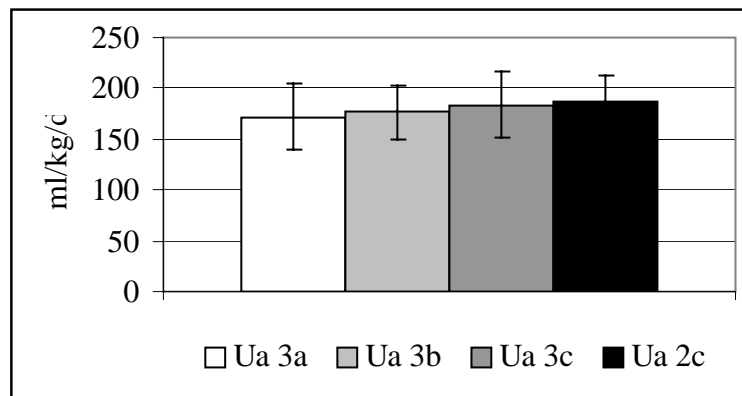
Das zusätzliche Angebot von Morphinlösung in einer separaten Flasche führte zu einer signifikanten (angezeigt durch #) Erhöhung der Gesamtmorphinaufnahme.

Hinsichtlich der Kokainaufnahme ergaben sich keine Veränderungen, da sich die freiwillige Aufnahme der Morphin-Kokainlösung nicht änderte.

Frage 6: Welchen Einfluß hat das Angebot einer dritten Flasche, die Kokainlösung enthält, auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung nach erzwungener Kokainaufnahme in Abschnitt 1 und freiwilliger Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung in Abschnitt 2?

Es wurde Unterabschnitt 2c mit den Unterabschnitten 3a bis 3c verglichen, da in diesen die Zusammensetzung der Morphin-Kokainlösung identisch war. Die Unterabschnitte 3a bis 3c wurden eingeführt, um eine Aussage über eine mögliche zeitliche Komponente bei der freiwilligen Aufnahme der Trinklösungen zu betrachten.

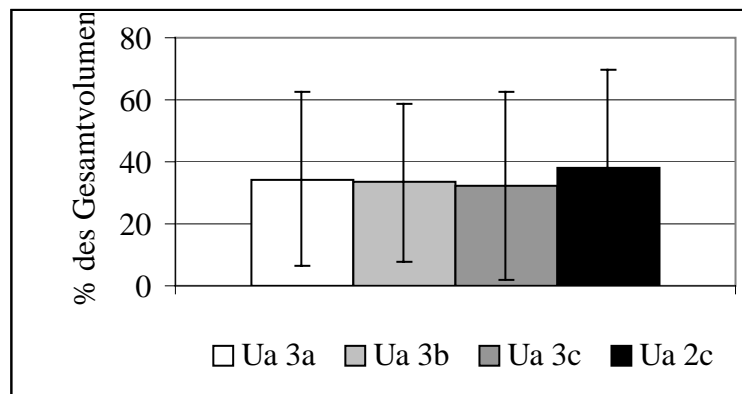
Graphik 3.2.4B.21 zeigt das aufgenommene Gesamtvolumen der Gruppe 4 in den Unterabschnitten 2c und 3a bis 3c.



Graphik 3.2.4B.21: Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag

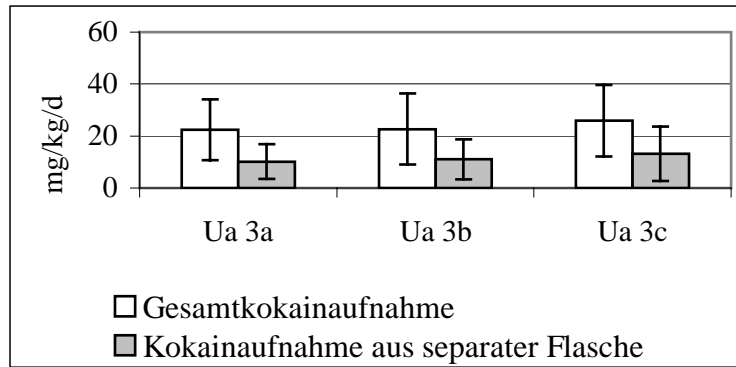
Das zusätzliche Angebot einer dritten Trinkflasche hatte keine Auswirkungen auf das aufgenommene Gesamtvolumen.

Graphik 3.2.4B.22 zeigt den prozentualen Anteil der Flasche B – die die Morphin-Kokainlösung enthielt am Gesamtvolumen in den Unterabschnitten 2c und 3a bis 3c der Gruppe 4.



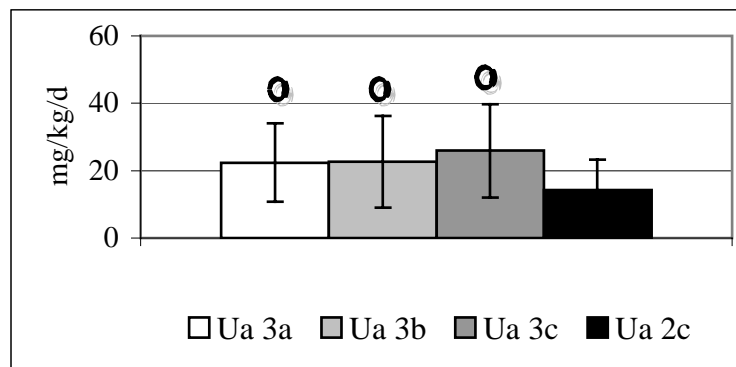
Graphik 3.2.4B.22: Prozentualer Anteil der Flasche B am Gesamtvolumen

Es ergaben sich keine signifikanten Änderungen. Die Einführung einer dritten Flasche mit Kokainlösung in Konkurrenz zur Morphin-Kokainlösung zeigte keinen Einfluß auf die freiwillige Aufnahme der Morphin-Kokainlösung. Die Versuchstiere nahmen die Morphin-Kokainlösung also nicht nur wegen des Kokaineffektes auf. Die Kokainaufnahme erhöhte sich mit Einführung der dritten Flasche durch additive Aufnahme aus dieser. Dies zeigen die Graphiken 3.2.4B.23 und 3.2.4B.24.



Graphik 3.2.4B.23: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

Graphik 3.2.4B.24 zeigt die Kokainaufnahme der Gruppe 4 in den Unterabschnitten 2c und 3a bis 3c im Vergleich.



Graphik 3.2.4B.24: Kokainaufnahme in mg/kg Körpergewicht pro Tag

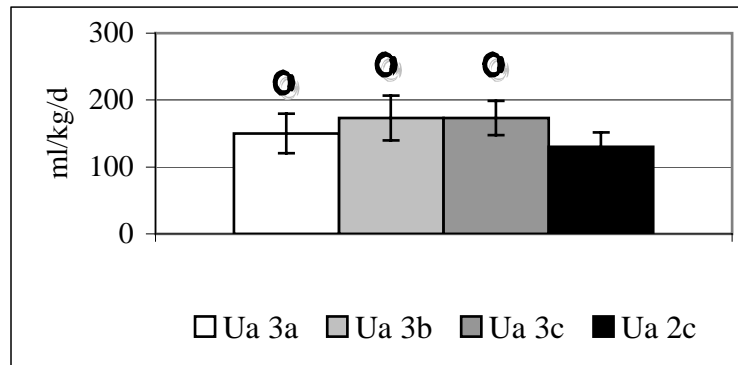
Das zusätzliche Angebot einer Kokainlösung in einer dritten Flasche führte zu einer signifikanten Erhöhung (gekennzeichnet durch #) der Gesamtkokainaufnahme.

Die Morphinaufnahme zeigte keine Veränderungen, da – wie oben schon gezeigt keine Veränderungen der Aufnahme der Morphin-Kokainlösung auftraten.

Frage 7: Welchen Einfluß hat eine zeitlich längere Exposition auf die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung?

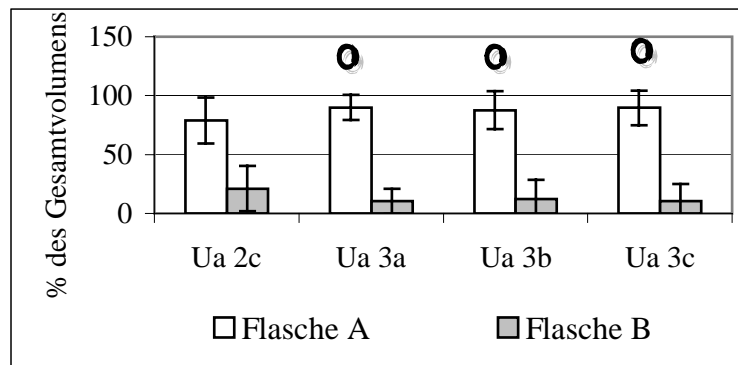
Es wurde Unterabschnitt 2c mit den Unterabschnitten 3a bis 3c verglichen, da in diesen die Zusammensetzung der Morphin-Kokainlösung identisch war.

Graphik 3.2.4B.25 zeigt das aufgenommene Gesamtvolumen der Gruppe 5 in den Unterabschnitten 2c und 3a bis 3c.



Graphik 3.2.4B.25: Gesamtvolumen in ml/kg Körpergewicht pro Tag

Das Gesamtvolumen war beim Vergleich von Unterabschnitt 2c mit 3a, 3b und 3c signifikant (gekennzeichnet durch #) höher. Da dies in den Gruppen 4 und 5 nicht der Fall war, handelt es sich vermutlich nicht um einen Umweltfaktor. Um eine genauere Betrachtung – bezüglich der Zusammensetzung dieser Erhöhung - zu ermöglichen, zeigt Graphik 3.2.4B.26 die prozentualen Anteile der Flaschen A (Saccharinlösung) und B (Morphin-Kokainlösung) in den Unterabschnitten 2c, 3a, 3b und 3c.



Graphik 3.2.4B.26: Anteil am Gesamtvolumen in Prozent

Der Anteil der Flasche A war in den Unterabschnitten 3a bis 3c signifikant höher (gekennzeichnet durch #) gegenüber Unterabschnitt 2c. Obwohl der prozentuale Anteil der Flasche B deutlich niedriger war in den Unterabschnitten 3a bis 3c, zeigte der statistische Vergleich der Absolutwerte keine signifikanten Unterschiede. Die Erhöhung des Gesamttrinkvolumens ist somit auf die Erhöhung des Konsums von Flasche A zurückzuführen. Flasche B zeigte im Verlauf des dritten Versuchsabschnittes keine Veränderung. Eine zeitlich verlängerte Exposition spielte keine Rolle bei der freiwilligen Aufnahme einer Morphin-Kokainlösung.

4.1 Allgemeines

Dies ist eine der ersten Studien, die Versuchstieren die Möglichkeit gibt zwischen zwei Drogen - Morphin und Kokain - zu wählen. Es sollte ein mögliches Modell zur Untersuchung des sogenannten „Polydrug abuse“ gefunden werden.

4.1.1 Das tierexperimentelle Modell

Es wurde die freiwillige Selbstaufnahme in Form der Zwei- bzw. Drei-Flaschen-Wahl gewählt. Bei der freiwilligen Selbstverabreichung wird davon ausgegangen, daß die aufgenommene Droge positive oder negative Verstärkereffekte besitzt und darauf beruhend in erhöhtem Maße aufgenommen oder abgelehnt wird (3). Mit Hilfe dieser Methode können keine Aussagen darüber getroffen werden über welche Mechanismen diese Verstärkung (positiv oder negativ) erfolgt.

Es gibt zwei Möglichkeiten die freiwillige Selbstaufnahme von Drogen zu untersuchen. Die erste Möglichkeit besteht in der Implantation von Kanülen z. B. in die Jugularvene der Versuchstiere (87,90). Problematisch ist bei dieser Methode die Infektionsgefahr der Katheter. Zusätzlich werden die Versuchstiere einer für sie sehr stressreichen Operation unterzogen. Des weiteren können nur solche Tiere verwendet werden, die lernen, daß das Betätigen eines Hebels zur Drogenadministration führt. Es ist also eine Präselektion erforderlich, d. h. es kann nicht mit zunächst drogennaiven Tieren gearbeitet werden. Die zweite Möglichkeit ist das Beimengen der zu untersuchenden Droge zu Futter oder Trinklösungen. Hier ist keine Selektion der Tiere erforderlich. Außerdem kann so eine große Anzahl von Individuen untersucht werden. Die Tiere haben 24 Stunden Zugang zu den Drogenlösungen. Dies entspricht am ehesten der Situation des Menschen. Auch hier sind eine Vielzahl von Drogen frei verfügbar zu jeder Tages- und Nachtzeit. Das Erreichen ausreichend hoher Blutspiegel im Sinne von Abhängigkeit erzeugend (nachgewiesen z. B. durch die Wirkungen von Kokain als positiver Verstärker bzw. Auslösen eines Entzugssyndroms nach Injektion von Naloxon bei Morphin) wurde sowohl für Kokain (13, 40, 41, 44, 48, 66) als auch für Morphin (7, 11, 12, 13, 18, 68, 127, 140) in verschiedenen Studien für verschiedene Spezies (Mäuse, Ratten, Menschen) gezeigt. Die Aufnahme der Drogen in den Trinklösungen erfolgt zu einem

großen Teil durch Lecken und somit über buccale (Prof. Vogel persönliche Mitteilung) und enterale Resorption.

Um den Einfluß des Geschmacks zu reduzieren, wurden in einigen Versuchsteilen die Lösungen mit Saccharin versetzt. Andere Studien taten dies auch (12, 13). Dies wurde zum Anlaß genommen, den Einfluß unterschiedlicher Saccharinkonzentrationen zu untersuchen, auch unter dem Aspekt einer möglichen positiven Verstärkung durch den süßen Geschmack des Saccharins. Des weiteren wurde die Bedeutung des Saccharins als eigenständiger positiver Verstärker in Konkurrenz zu Kokain bzw. Morphin untersucht.

Die verwendeten Drogenkonzentrationen wurden der Literatur entnommen (11, 12, 40, 41).

Da es auf dem Gebiet des „Polydrug abuse“ bisher nur sehr wenig Wissen gibt, ist zunächst weitere Grundlagenforschung notwendig. Bei den Einzelsubstanzen hat sich das gewählte Modell bewährt, so daß erwartet werden kann, daß sich auch das Phänomen des „Polydrug abuse“ im gewählten Modell untersuchen lässt.

Es gibt verschiedene Ratten- bzw. Mäusestämme, die im Hinblick auf eine Präferenz, z.B. für Morphin gezüchtet werden. Die Auswahl eines solchen Stammes hätte eine Einschränkung der genetischen Breite bedeutet. Um dies zu vermeiden, wurden Sprague-Dawley-Ratten verwendet, die über eine breite genetische Basis verfügen. Somit gibt es große interindividuelle Unterschiede bezüglich der Drogenaufnahme. Dies entspricht am ehesten der Situation des Menschen.

Da die Drei-Flaschen-Wahl verwendet wurde, wurde zunächst der Einfluß einer Seitenbevorzugung untersucht. Bei der Beobachtung der Tiere hatte sich bei der Auswahl zwischen drei Wasserflaschen eine Bevorzugung der rechten Seite bei 76% der Tiere gezeigt. Zusätzlich schliefen die meisten Tiere auf der rechten Käfigseite. Nach Einführung der Versuchslösungen verschwand diese Seitenbevorzugung. Es zeigten sich keine Unterschiede in der freiwilligen Aufnahme von Morphin und Kokain. Dies war für Ethanol bereits von Sinclair (118) im Rahmen der Zwei-Flaschen-Wahl-Methode gezeigt worden.

4.2 Spezielles

4.2.1 Beurteilung der Flüssigkeitsaufnahme

Im Einzelnen wird auf drei verschiedene Aspekte eingegangen. Die Verbindung des Dopaminsystems zur Flüssigkeitsaufnahme, der Einfluß des Saccharins auf die Flüssigkeitsaufnahme und der Einfluß der Drogen auf die Trinkmenge.

- Dopaminsystem und Flüssigkeitsaufnahme

Das Dopaminsystem spielt eine wichtige Rolle bei Belohnungsvorgängen. Belohnung oder positives reinforcement wird durch lebensnotwendige Tätigkeiten (Essen, Trinken etc.) erreicht. Auch Drogen wirken über positive Verstärkung.

Dopaminrezeptorantagonisten (D1- und D2-Rezeptor-Antagonisten) verhindern die Ausbildung einer conditioned place preference durch Trinken von Wasser (2, 100, 113). Zusätzlich wird die Flüssigkeitsaufnahme reduziert. Ratten suchen nach einer Injektion eines Dopaminrezeptorantagonisten bzw. Naloxon nicht mehr die mit der Flüssigkeitsaufnahme gepaarte Kammer auf. Dies zeigt, daß keine positive Verstärkung erfolgte. Eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme läßt sich somit auf die positiv verstärkenden Effekte von Wasser oder der enthaltenden Droge bzw. einer Kombination aus beiden zurückführen.

- Saccharineinfluß auf Trinkmenge

In einigen Versuchsteilen wurden die Trinklösungen mit Saccharin versetzt. Der nun süße Geschmack erhöhte die aufgenommene Gesamtflüssigkeitsmenge, während die aufgenommenen Drogenmengen jeweils konstant blieben. Dies spricht dafür, daß Saccharin keinen Einfluß auf die Drogenaufnahme hat.

Es gibt zwei Möglichkeiten, dies zu erklären. Saccharin wirkt durch seinen süßen Geschmack als zusätzlicher positiver Verstärker. Saccharin führt über eine osmotische Diurese zu einer erhöhten Flüssigkeitsausscheidung und somit zu einem erhöhten Flüssigkeitsbedarf.

Es gibt Hinweise, daß die Saccharinaufnahme von Ratten einen prädiktiven Faktor für die freiwillige Drogenaufnahme darstellt. Gahtan et al. zeigten, daß eine hohe Saccharinaufnahme eng mit einer hohen freiwilligen Selbstaufnahme von Ethanol

korreliert (46). Die freiwillige Morphinaufnahme ist bei Tieren, die sogenannte „Saccharin-Bevorzuger“ sind, höher als die von Ratten, die Saccharin in einem deutlich geringeren Maß zu sich nehmen (52). Beim Menschen besteht eine Komorbidität zwischen Drogenabhängigkeit und Essstörungen. Dieser Zusammenhang zwischen Eßverhalten und Drogenkonsum wird von manchen Autoren auf eine geschmackliche Ähnlichkeit der jeweiligen Droge mit bevorzugten Nahrungsmitteln zurückgeführt (46). Dies ist nicht weiter überraschend, wenn man davon ausgeht, daß durch Drogenaufnahme oder Nahrungsaufnahme eine Aktivierung eines gemeinsamen neuronalen Weges (pathways) (35, 46) erfolgt, welcher das vorangegangene Verhalten verstärkt.

Die Zugabe einer süßenden Substanz zu den mit Drogen versetzten Trinklösungen sollte – in Anlehnung an die Studie von Leung et al. zu einer schnelleren Stabilisierung der Drogenaufnahme führen (79). Dies zeigte sich leider nur für Kokain deutlich.

- Drogeneinfluß auf Trinkmenge

Die Kokain-, die Morphin- und die Morphin-Kokainexposition veränderten das Trinkverhalten der Tiere nicht. Die Tiere behielten ihr individuelles Trinkverhalten bei. Foltin et al. zeigten in einer anderen Studie, daß Kokainexposition zu einem gesteigerten Flüssigkeitskonsum führte, der allerdings auch nach Beendigung der Kokaingabe beibehalten wurde (43). Allerdings wurde von Foltin et al. nur ein 10-stündiger Zugang zu den Versuchslösungen gewährt. Des weiteren unterschied sich der Versuchsaufbau dahingehend, daß Affen verwendet wurden.

Bezüglich des Einflusses von Morphin auf die Flüssigkeitsaufnahme zeigten Belknap et al. in 15 Mäusestämmen, daß Morphin abhängig vom Mäusestamm zu Änderungen der Trinkmenge in beide Richtungen bzw. zu keiner Veränderung führte (12). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang sicherlich der Unterschied zwischen parenteraler und oraler Drogenzufuhr. In unseren Experimenten hatten die Tiere die Wahl zwischen Wasser und Drogenlösungen, so daß eine erhöhte Aufnahme von Flüssigkeit auch auf eine vermehrte Drogenzufuhr zurückzuführen sein könnte

4.2.2 Beurteilung der Gewichtszunahme

Die Gewichtszunahme sollte unter zwei Blickwinkeln betrachtet werden: Einfluß der Drogen auf die Gewichtszunahme und Einfluß des Saccharins auf die Gewichtszunahme.

- Drogeneinfluß auf Gewichtszunahme

Auch Nahrungsaufnahme kann zu einer Dopaminfreisetzung in den Gehirnarealen des „reward-systems“ führen und so auch als positiver Verstärker wirken (137).

Es konnte kein Einfluß der Drogen auf den Gewichtsverlauf der Tiere festgestellt werden. In anderen Studien konnte für Kokain gezeigt werden, daß es anorektische Eigenschaften besitzt. Der Konsum von Kokain führte in diesen Studien zu einem reduzierten Nahrungskonsum und somit zu einem veränderten Gewichtsverlauf (14, 31, 77). Hinsichtlich der neurohumoralen Systeme hat man herausgefunden, daß sowohl Kokain als auch Nahrung im Nucleus accumbens zu einer verstärkten Dopaminfreisetzung führen (25, 59). Dies könnte bedeuten, daß Tiere, die Kokain konsumieren, ihren Bedarf an positiver Verstärkung durch Kokain decken und so einer weiteren positiven Verstärkung durch Nahrungsaufnahme nicht mehr bedürfen.

In den hier dargestellten Versuchen zeigte sich keine Veränderung des Gewichtsverlaufes. Möglicherweise nutzten die Tiere die Drogen als zusätzlichen positiven Verstärker, ohne von den natürlichen Verstärkern (Nahrung, Flüssigkeit) abzulassen.

Badawy et al. (7) zeigten, daß orale Aufnahme von Morphin zu einer verminderten Gewichtszunahme der Versuchstiere führte. Allerdings wurde diese erst ab dem 11. Versuchstag deutlich. Die aufgenommene Menge an Morphin war deutlich höher als in den eigenen Versuchen (durchschnittlich 50mg/kg Körpergewicht). Allerdings wurde eine Morphinlösung als einzige Flüssigkeitsaufnahmemöglichkeit angeboten. Möglicherweise handelt es sich um einen Dosiseffekt.

- Saccharineinfluß auf Gewichtszunahme

Saccharin kann aufgrund seines süßen Geschmackes ebenfalls als positiver Verstärker angesehen werden. Bezüglich seiner Fähigkeiten, die Nahrungsaufnahme zu beeinflussen, gibt es sehr unterschiedliche Ansichten und Ergebnisse. Als Beispiel konnten Porikos et. al. (104) eine Gewichtsabnahme durch Saccharin zeigen, während

Ramirez (106) eine gesteigerte Energieaufnahme, und somit eine Gewichtszunahme nachwies. Saccharin zeigte in den hier dargestellten Versuchen keinen Einfluß auf die Gewichtszunahme.

4.2.3 Unterschiede bei gemeinsamer (in Form einer Morphin-Kokainlösung) und getrennter Darbietung (in Form der „Drei-Flaschen-Wahl“)

Das Angebot von Morphin oder Kokain in Form der Zwei-Flaschen-Wahl (eine Trinkflasche enthielt Wasser, die zweite die entsprechende Drogenlösung) führte zu einer deutlichen Mehraufnahme von Kokain gegenüber Morphin. Der Konsum war von Tier zu Tier unterschiedlich hoch. Betrachtet man das individuelle Verhalten eines Einzeltieres zeigte sich aber eine erstaunliche Konstanz. Tiere, die eine höhere freiwillige Aufnahme zeigten, waren während Beobachtungen in den Akklimatisationsphasen im Vorfeld der Versuche oft durch ein „neugierigeres“ Verhalten aufgefallen (Schnuppern, keine Flucht in eine Käfigecke bei Veränderungen im Raum). Sie hatten nach der Ankunft schnell begonnen ihre neue Umgebung zu erkunden. Laviola et al. zeigten, daß Versuchstiere die ihre Umgebung bereitwillig erkunden („novelty seeking“), empfänglicher für die belohnende Wirkung von Amphetamin sind (77).

Wenn die Versuchstiere die Möglichkeit hatten zwischen Morphin und Kokain und Wasser zu wählen, konsumierten sie ähnliche Mengen an Morphin, erhöhten aber die Aufnahme von Kokain. Wurden nun beide Drogen in Form einer Morphin-Kokainlösung angeboten, blieb der Morphinkonsum im Bereich der Werte der Zwei-Flaschen-Wahl, während die Kokainaufnahme deutlich abnahm. Ausgehend von der Annahme, daß die Aufnahme einer Droge von der im Belohnungssystem erzeugten Wirkung in einer bestimmten Hirnregion abhängt, dann deuten diese Ergebnisse auf Folgendes hin. Morphin und Kokain haben voneinander unabhängige Belohnungszentren, wobei das „Morphinzentrum“ dominant gegenüber dem Kokainzentrum ist. Es führt zu einer Erhöhung der Kokainaufnahme bei getrennter Darbietung. Bei gemeinsamer Darbietung folgt eine Verminderung der Kokainaufnahme. Das „Kokainzentrum“ hat keinen Einfluß auf das „Morphinzentrum“. Im Gegensatz dazu zeigten Grathwohl et al., daß die freiwillige Selbstaufnahme von Kokain und Ethanol sich nicht wechselseitig beeinflusst (53).

4.2.4 Effekt von erzwungener Aufnahme auf spätere freiwillige Aufnahme

Die Wechselwirkungen von Morphin und Kokain wurden nun in Tieren untersucht, die zunächst gezwungen wurden Morphin oder Kokain aufzunehmen. Im darauf folgenden Abschnitt hatten sie die Wahl zwischen beiden Drogen. Während der Periode der erzwungenen Aufnahme nahmen die Tiere höhere Mengen der jeweiligen Droge auf, ohne ihre Gesamtflüssigkeitsaufnahme massiv einzuschränken. Dies ist ein Hinweis darauf, daß die freiwillig aufgenommenen niedrigeren Dosen nicht geschmacksabhängig waren, sondern von der optimalen Relation Dosis-Wirkung abhingen. Eine erzwungene Aufnahme von Kokain zeigte keine Wirkung auf die nachfolgend freiwillige Aufnahme von Morphin oder Kokain bei getrennter Darbietung. Anders verhält es sich bei Morphin. Nach erzwungener Morphinaufnahme kam es zu einer erhöhten freiwilligen Morphinaufnahme, während die Kokainaufnahme vermindert war. Dies ist eine Bestätigung der These, daß Morphin der dominierende Faktor der freiwilligen Aufnahme von Morphin und Kokain bei getrennter Darbietung ist. Im Vergleich hierzu zeigte eine erzwungene Aufnahme von Kokain oder Ethanol keinen Effekt auf die spätere freiwillige Aufnahme der Einzelsubstanzen (53).

4.2.5 Effekte von Saccharin

Saccharin selbst hat auch verstärkende Effekte, so daß sich zwei Fragen stellten. Zunächst war zu klären, ob Saccharin, welches zur Maskierung des Geschmacks verwandt wurde, die freiwillige Aufnahme der Drogenlösungen erhöhen würde. Des Weiteren, ob eine Saccharinkonkurrenz stark genug wäre um Veränderungen der freiwilligen Aufnahme bewirken zu können. Im ersten Fall führte die Beimengung von Saccharin zu einer Erhöhung der Aufnahme aller Trinklösungen. Bezüglich der aufgenommenen Drogenmengen ergab sich aber keine statistische Signifikanz. Es zeigte sich auch kein Einfluß auf die Darbietung der Drogen (gemeinsame versus getrennte Darbietung). Da Tiere gesüßte Trinklösungen bevorzugten (15, 114), wurde eine Saccharinlösung als Konkurrenz zu den drogenhaltigen Trinklösungen eingesetzt. In einer Arbeit von 1989 zeigten Carroll und Kollegen, daß die Konkurrenz eines nicht-drogen Verstärkers (einer Glukose-Saccharin-Lösung) das Erlernen und die Aufrechterhaltung eines durch Drogen verstärkten Verhaltens - in diesem Fall intravenöse Selbstverabreichung von Kokain - vermindert (28, 32).

Saccharinkonkurrenz bewirkte eine Reduktion der Kokainaufnahme. Beobachtete man die Versuchstiere weiter, so kam es nach einiger Zeit zu einem Wiederanstieg der Kokainaufnahme. Die positiven Verstärkereffekte des Saccharins können die des Kokains nur zeitweise ersetzen. Die Morphinaufnahme blieb von der Saccharinkonkurrenz unbeeinflusst. Dies könnte für die These sprechen, daß Morphine stärkere Belohnungseffekte erzielt als Kokain, und daß das Kokainzentrum leichter durch andere Substanzen mit Verstärkereigenschaften beeinflusst werden kann. Andererseits läßt sich der bittere Geschmack des Morphins durch Saccharin überdecken und so zu eine freiwillige Aufnahme möglich machen, während die lokalanästhetische Wirkung des Kokains dazu führt, daß der Süßereiz des Saccharins nicht mehr wahrgenommen werden kann.

4.2.6 Konkurrenz der ursprünglich erzwungenermaßen aufgenommenen Droge

Es stellte sich die Frage, ob eine erzwungene Aufnahme einer Droge auch zur späteren freiwilligen Aufnahme eines Drogengemisches führt und ob die ursprünglich erzwungene Droge eine Konkurrenz zum Drogengemisch darstellt. Es zeigte sich, daß nach erzwungener Aufnahme sowohl von Morphin als auch von Kokain die Tiere weiterhin signifikant mehr von der Morphin-Kokain-Lösung konsumierten als die Kontrollgruppe und auch einen konstanten Anteil aus der dritten Flasche aufnahmen. Die freiwillige Aufnahme einer Morphin-Kokain-Lösung beruht nach erzwungener Aufnahme einer der beiden Drogen nicht nur auf den Effekten der einzelnen zuvor erzwungen aufgenommenen Drogen. Dies läßt den Schluß zu, daß es zusätzliche Effekte gibt, die die Aufnahme einer Morphin-Kokain-Lösung fördern, z. B. eine gesteigerte Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens (139).

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Drei-Flaschen-Wahl ist eine valide Methode, um die freiwillige Aufnahme von Drogen im Rahmen von Studien zum „Polydrug abuse“ zu untersuchen. Es sind sicherlich noch weitere Studien bezüglich der von den Versuchstieren akzeptierten Konzentrationen der einzelnen Substanzen notwendig. In dieser Arbeit konnte schon gezeigt werden, daß sich mit dieser Methode Effekte von Morphin auf die freiwillige Aufnahme von Kokain darstellen lassen.

Viele Ergebnisse in der Literatur untersuchten den Effekt einer Injektion von Morphin oder Kokain auf die freiwillige Aufnahme der jeweils anderen Droge mit unterschiedlichen und auch widersprüchlichen Ergebnissen (39, 50, 69, 75, 76, 80, 105, 122, 126). Die Autoren der verschiedenen Studien kamen zu unterschiedlichen Schlußfolgerungen. Einige Studien schlugen vor, daß verschiedene neuronale Mechanismen die Selbstaufnahme von Kokain und Heroin bestimmen, wohingegen andere beobachteten, daß für beide Drogen gleiche Mechanismen zuständig sind. Ettenberg et al. (39) zeigten im Rahmen einer i.v.-Selbstverabreichungsstudie, daß eine Vorbehandlung mit Naltrexon keinen Einfluß auf die Aufnahme von Kokain hatte. Eine Vorbehandlung mit alpha-flupenthixol (Dopamin-Rezeptor-Antagonist) zeigte keinen Einfluß auf die Selbstverabreichung von Heroin (39). Eine Läsionsstudie im Bereich des medialen präfrontalen Kortex zeigte nur eine Beeinflussung des durch Kokain antrainierten Verhaltens sowie der lokomotorischen Aktivität. Morphin- bedingtes Verhalten änderte sich nicht (126). Suzuki et al wiesen in zwei Studien (122, 123) nach, daß Dopamin nicht der wichtigste Transmitter für die positiven Verstärkereigenschaften des Morphins ist. Die oben angeführten Studien legen zwei verschiedene Erfolgsorte von Morphin und Kokain nahe.

Gegensätzliche Ergebnisse zeigen Glick et al. und Kuzmin (50, 76). Sie wiesen eine Verminderung der Selbstverabreichung von Morphin und Kokain nach Gabe von Kappa-Rezeptor-Agonisten nach. Ebenso vermindert die Gabe eines NMDA-/ Glycin-Rezeptor Antagonisten die Ausbildung einer conditionend place preference durch Kokain oder Morphin (75). Im Rahmen einer Studie zur intravenösen Selbstverabreichung von Kokain verminderte eine Vorbehandlung mit Morphin die Kokainaufnahme (80).

Die hier präsentierten Ergebnisse, die auf der freiwilligen Selbstaufnahme der Drogen basieren und so eher der menschlichen Situation angenähert sind, scheinen beide Hypothesen zusammenzuführen. Es scheint, daß Morphin und Kokain zunächst an separaten Belohnungszentren mit unterschiedlichen neuronalen Substraten wirken. Diese Belohnungszentren können unabhängig voneinander aktiviert werden, um dann in eine gemeinsame neuronale Endstrecke zu münden. Das „Morphinzentrum“ kann die Aktivität des „Kokainzentrums“ beeinflussen. Andersherum gelingt dies nicht. Im Gegensatz hierzu beeinflussen sich „Ethanol-“ und „Kokainzentrum“ nicht. Es scheint als gäbe es eine interaktive Hierarchie der Belohnungszentren.

Auf dem Gebiet des „Polydrug abuse“ sind noch viele Fragen ungeklärt. Die hier dargestellte Theorie der einzelnen Belohnungszentren bedarf noch weiterer Forschung. Hier wären Versuche zur Darstellung der anatomischen und biochemischen Substrate dieser Zentren wünschenswert. Die Fortführung der hier gewonnenen Ergebnisse könnte in Versuchen der Beeinflussung der freiwilligen Aufnahme von Morphin durch die freiwillige Aufnahme von Ethanol bestehen. Des Weiteren könnte der Einfluß verschiedener Haltungsbedingungen (in Kleingruppen, verschiedene Umgebungen) weitere Hinweise auf die soziale Komponente der Abhängigkeit bringen.

5 Zusammenfassung

Während der letzten Jahrzehnte finden Probleme des gleichzeitigen Mißbrauchs mehrerer psychoaktiver Drogen zunehmend Beachtung.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob Drogen wie Morphin und Kokain in gleichem Maß als Belohnung empfundene Reaktionen auslösen können. Die Frage wurde im Tierexperiment mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Dazu wurde das Modell der „Zwei- oder Drei-Flaschenwahl“ benutzt, bei dem die Versuchstiere die Drogen Morphin und Kokain über das Trinkwasser aufnehmen.

Drei Teilaspekte der obigen Frage standen im Mittelpunkt:

1. Beeinflusst eine zum freien Konsum angebotene psychoaktive Substanz die freiwillige Aufnahme einer anderen?
2. Welche Folgen hat ein temporärer Aufnahmezwang für den nachfolgenden freiwilligen Konsum?
3. Welche Bedeutung hat es, wenn die Drogen parallel nebeneinander oder kombiniert als Gemisch angeboten werden?

Vier Versuche lieferten die nachfolgend genannten Ergebnisse, die zu einem besseren Verständnis der eingesetzten Methode und zu Antworten auf die zentrale Frage führten.

Ergebnisse zum experimentellen Vorgehen:

1. Ratten konsumieren freiwillig Morphin und Kokain, wenn diese Stoffe parallel nebeneinander oder als Gemisch angeboten werden.
2. Der freiwillige Konsum von Morphin und Kokain wies bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten große interindividuelle Schwankungen auf, ist jedoch intraindividuell recht konstant.
3. Die tägliche Flüssigkeitsaufnahme wurde durch Morphin und Kokain nicht beeinflusst, wenn die Drogen zum freiwilligen Gebrauch parallel oder als Gemisch oder unter Zwang aufgenommen wurden.
4. Die Zugabe von Saccharin zur Maskierung des Drogengeschmackes führte dauerhaft zu keiner statistisch relevanten Änderung der freiwilligen Aufnahme von Morphin oder Kokain.

5. Die Zugabe von Saccharin zur Trinklösung in Konkurrenz zu Morphin und Kokain veränderte nicht die Aufnahme von Morphin, führte jedoch zu einer größeren Aufnahme von Kokain.
6. Die Positionierung der Trinkflaschen im Käfig führte zu keiner nennenswerten Änderung der freiwilligen Aufnahme von Morphin oder Kokain.

Diese Befunde belegen die Brauchbarkeit des eingeschlagenen experimentellen Vorgehens zur Untersuchung von Fragen der freiwilligen Aufnahme von Drogen.

Resultate zu Wirkungen der Testsubstanzen:

1. Bei parallelem Angebot war der freiwillige Konsum von Kokain größer als der von Morphin.
2. Bei Angebot einer Morphin-Kokain-Lösung blieb der freiwillige Konsum von Morphin etwa gleich, der Konsum von Kokain nahm dagegen ab.
3. Bei alleinigem Angebot von Morphin oder Kokain im Sinne eines Aufnahmezwinges erhöhte sich die Aufnahme beider Drogen entsprechend der täglichen Gesamtflüssigkeitsaufnahme.
4. Ein temporärer Aufnahmezwang von Morphin erhöhte nachfolgend die freiwillige Aufnahme von Morphin. Die freiwillige Aufnahme von Kokain wurde dagegen vermindert.
5. Ein temporärer Aufnahmezwang von Kokain erhöhte nachfolgend den freiwilligen Konsum von Kokain und Morphin praktisch nicht.

Damit wird deutlich, daß Kokain besser angenommen wird als Morphin. Die freiwillige Aufnahme von Kokain wird jedoch durch Morphin supprimiert. Offenbar sind belohnende Wirkungen, die Morphin stimulieren kann stärker ausgeprägt als diejenigen von Kokain. Diese Befunde können die Annahme stützen, daß verschiedene „Belohnungssysteme“ angesprochen werden, wobei das „Morphinzentrum“ das „Kokainzentrum“ dominiert.

6.1 Literaturverzeichnis

1. Aceto M. D., Bowman E. R., May E. L. , et al. (1989) Very long-acting narcotic antagonists: the 14B-p-sustituted cinnamoylmorphinones and their partial mu agonist codeine relatives. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 39:570-575
2. Agmo A., Federman I., Navarro V., Padua M., Velazquez G. (1993) Reward and reinforcement produced by drinking water: role of opioids and dopamine receptor subtypes. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 46(1): 183-194
3. Altman J., Everitt B. J., Glautier S., Markou A., Nutt D., Oretti R., Phillips G. D., Robbins T. W. (1996) The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology*, 125(4): 285-345
4. Amara S. G., Sonders M. S. (1998) Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug and Alcohol Dependence* 51: 87-96
5. American Psychiatric Society (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), ed 4. Washington, American Psychiatric Association.
6. Argiolas A., Melis M. R., Fadda F., Serra G., Gessa G. L. (1982) Effect of dopamine agonists and antagonists on DOPA formation in the substantia nigra. *Journal of Neurochemistry* 38: 75-79
7. Badawy A. A., Evans C. M., Evans M. (1982) Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. *British Journal of Pharmacology*, 75: 485- 491
8. Beach H.D. (1957) Morphine addiction in rats. *Canadian Journal of Psychology*, 11:104–112
9. Beitner-Johnson D., Guitart X., Nestler E. J. (1992) Common intracellular actions of chronic morphine and cocaine in dopaminergic brain reward regions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 654:70-87
10. Beitner-Johnson D., Nestler E. J. (1991) Morphine and cocaine exert common chronic actions on tyrosine hydroxylase in dopaminergic brain reward regions. *Journal of Neurochemistry*, 57(1): 344-347
11. Belknap J.K. (1990) Physical dependence induced by the voluntary consumption of morphine in inbred mice. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 35(2): 311-315
12. Belknap J.K., Crabbe J. C., Riggan J., O'Toole L. A. (1993) Voluntary consumption of morphine in 15 inbred mouse strains. *Psychopharmacology*, 112(2-3): 352-358

13. Berettini W. H., Alexander R., Ferraro T. N., Vogel W. H. (1994) A study of oral morphine preference in inbred mouse strains. *Psychiatric Genetics*, 4: 81-86
14. Blavet N., DeFeudis F. V., Clostre F. (1995) Studies on food intake in the fasted rat. *General Pharmacology*, 13(4): 293-297
15. Blundell J. E., Green S. M. (1996) Effect of sucrose and sweeteners on appetite and energy intake. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders*, 20 Suppl. 2: S12-7; 49
16. Bonci A., Williams J. T. (1996) A common mechanism mediates long-term changes in synaptic transmission after chronic cocaine and morphine. *Neuron*, 16(3): 631-639
17. Bonnet U., Gastpar M. (1999) Opiode in Lehrbuch der Suchterkrankungn. Gastpar M., Mann K., Rommelspacher H. (Hrsg) 237-262
18. Borg P. J., Taylor D. A. (1994) Voluntary oral morphine self-administration in rats: effect of haloperidol or ondansetron. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 47(3): 633-646
19. Bouis P., Boelsterli U.A. (1990) Modulation of cocaine metabolism in primary rat hepatocyte cultures: effects on reversible binding and protein biosynthesis. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 104(3): 429-439
20. Brown E. E., Finlay J. M., Wong J. T., Damsma G., Fibiger H. C. (1991) Behavioral and neuro-chemical interactions between cocaine and buprenorphine: implications for the pharmacotherapy of cocaine abuse. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 256(1): 119-126
21. Büch H.P., Büch U. (1996) Pharmakotherapie bei Schlafstörungen und Erregungszuständen. Aus Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Spektrum-Verlag, 7. Auflage 253-262
22. Bundesministerium für Gesundheit (ed) (1996) Repräsentativerhebung 1995. Schriftliche Befragung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland. Bonn, Referat für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
23. Butz R. F., Jones E. C., Welch R. M., Findlay J. W. (1983) Pharmacokinetics and O-dealkylation of morphine-3-alkyl ethers in the rat. A radioimmunoassay study. *Drug Metab Dispos.* 11(5):481-8
24. BZGA (Hrsg) Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik 2001

25. Caine S. B., Koob G. F. (1994) Effects of mesolimbic dopamine depletion on responding maintained by cocaine and food. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 61(2):213-221
26. Carlson J. H., Bergstrom D. A., Weick B. G., Walters J. R. (1987) Neurophysiological investigation of effects of the D-1 agonist SKF 38393 on tonic activity of substantia nigra dopamine neurons. *Synapse* 1: 411-416
27. Carroll M. E., Lac S. T. (1992) Effects of buprenorphine on self-administration of cocaine and a non-drug reinforcer in rats. *Psychopharmacology*, 106(4): 439-446
28. Carroll M. E., Lac S. T., Nygaard S. I. (1989) A concurrently available nondrug reinforcer prevents the acquisition or decreases the maintenance of cocaine-reinforced behavior. *Psychopharmacology*, 97:23-29; 57,58
29. Chang J. Y., Sawyer S. F., Lee R. S., Woodward D. J. (1994) Electrophysiological and pharmacological evidence for the role of the nucleus accumbens in cocaine self-administration in freely moving rats. *Journal of Neuroscience* 14(3 Pt 1): 1224-1244
30. Christie M.J., Williams J. T., North R. A. (1987) Cellular mechanisms of opioid tolerance: studies in single brain neurons. *Molecular Pharmacology*, 32(5); 633-638
31. Church M. W., Morbach C. A., Subramanian M. G. (1995) Comparative effects of parenteral cocaine, alcohol and undernutrition on maternal/fetal toxicity and fetal body composition in the Sprague-Dawley rat with observation on strain-dependent differences. *Neurotoxicology and Teratology*, 17(5):559-567
32. Comer S. D., Lac S. T., Wyvell C. L., Carroll M. E. (1996) Combined effects of buprenorphine and a nondrug alternative reinforcer on cocaine self-administration in rats maintained under FR schedules. *Psychopharmacology*, 125(4): 355-360
33. Dahlstrom A, Fuxe K.(1964) Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiologica Scandinavica* 62: 1- 55
34. Dahlstrom B. E., Paalzow L. K. (1978) Pharmacokinetic interpretation of the enterohepatic recirculation and first-pass elimination of morphine in the rat. *J Pharmacokinet Biopharm.*6(6):505-19
35. Di Chiara G., Acquas E., Carboni E. (1992) Drug motivation and abuse: A neurobiological perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 654: 207-219
36. Di Chiara G., North R. A. (1992) Neurobiology of opiate abuse. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13(5): 185-193

37. Dilling H., Mombour W., Schmidt M. H., Schulte-Markwort E (Hrsg) WHO (1994) Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Forschungskriterien.
38. Dworkin S. I., Branch M. N. (1982) Behavioral effects of morphine and naloxone following chronic morphine administration. *Psychopharmacology*, 77(4): 322-326
39. Ettenberg A., Pettit H. O., Bloom F. E., Koob G. F. (1982) Heroin and cocaine self-administration in rats: mediation by separate neural systems. *Psychopharmacology*, 78(3): 204-209
40. Falk J. L., Lau C. E. (1997) Establishing preference for oral cocaine without an associative history with a reinforcer. *Drug & Alcohol Dependence*, 46(3): 159-166
41. Falk J. L., Vigorito M., Lau C. E. (1990) Schedule-induced cocaine drinking: choice between cocaine and vehicle. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 35(1): 187-193
42. Ferraro T. N., Golden G. T., Berrettini W. H., Gottheil E., Yang C. H., Cuppels G. R., Vogel W. H. (2000) Cocaine intake by rats correlates with cocaine-induced dopamine changes in the nucleus accumbens shell. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 66(2):397-401
43. Foltin R. W., Evans S. M. (1997) A novel protocol for studying food or drug seeking in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 132(3):209-216
44. Foltin R. W., Fischman M. W. (1992) Self-administration of cocaine by humans: choice between smoked and intravenous cocaine. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* 261(3): 841-849
45. Freud S.(1884) Über Coca. *Zentralblatt für die ges. Therapie* 2: 289-314
46. Gahtan E., Labounzy L. P., Wyvell C., Carroll M. E. (1996) The relationship among saccharin consumption, oral ethanol and i.v. cocaine self-administration. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 53 (4):919-925
47. Gay P. (1995) Freud. Eine Biographie für unsere Zeit. Fischer-Taschenbuchverlag
48. George F. R., Elmer G. I., Meisch R. A., Goldberg S. R. (1991) Orally delivered cocaine functions as a positive reinforcer in C57BL/6J mice. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 38(4): 897-903
49. Giros B., Jaber M., Jones S. R., Wightman R. M., Caron M. G. (1996) Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379: 606-612

50. Glick S. D., Maisonneuve I. M., Raucci J., Archer S. (1995) Kappa opioid inhibition of morphine and cocaine self-administration in rats. *Brain Research*, 681(1-2): 147-152
51. Goeders N. E., Smith J. E. (1983) Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. *Science* 221: 773-775
52. Gosnell B. A., Krahn D. D. (1998) Taste and diet preferences as predictors of drug self-administration. *NIDA Research Monograph* 169:154-175
53. Grathwohl C., Dadmarz M., Vogel W.H. (2001) Oral self-administration of ethanol and cocaine in rats. *Pharmacology*, 63(3):160-5
54. Haen, E., Wodarz N. (1999) *Pharmakologie der Suchtstoffe*. *Internist* 40:705-610
55. Hasselstrom J., Sawe J. (1993) Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clinical Pharmacokinetics*, 24(4):344-354
56. Hemby S. E., Smith J. E., Dworkin S. I. (1996) The effects of eticlopride and naltrexone on responding maintained by food, cocaine, heroin and cocaine/heroin combinations in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277: 1247-1258
57. Henry C., Le Moal M., Bourdeois M. (1994) Individual susceptibility to addiction. Contribution of animal models. *Encephale*, 20(1):1-6
58. Herken et al.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 237,319(1959/60)
59. Hernandez L., Hoebel B. G. (1988) Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sciences*, 42(18):1705-1712
60. Higgins S.T., Budney A.J., Bickel W.K., Hughes J.R., Foerg F., Badger G. (1993) Achieving cocaine abstinence with a behavioral approach. *American Journal of Psychiatry*, 150(5):763-9
61. Horton T. L., Pollack G. M. (1991) Enterohepatic recirculation and renal metabolism of morphine in the rat. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(12):1147-1152
62. Hubner C. B., Koob G. F. (1990) The ventral pallidum plays a role in mediating cocaine and heroin self-administration in the rat. *Brain Research* 508(1) 20-29
63. Hunt D.E., Lipton D.S., Goldsmith D., Strug D. (1984) Street pharmacology: uses of cocaine and heroin in the treatment of addiction. *Drug & Alcohol Dependence*, 13(4):375-87

64. Illes P., Jurna I., Kaefer V., Resch K. (1996) Analgetika und Antiphlogistika aus Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Spektrum-Verlag, 7. Auflage 201-225
65. Iwamoto K., Klaassen C. D. (1977) First-pass effect of morphine in rats. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 200(1):236-44
66. Jentsch J. D., Henry P. J., Mason P. A., Merrit J. H., Zirtax J. M. (1998) Establishing orally self-administered cocaine as a reinforcer in rats using home-cage pre-exposure. *Progress Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 22(1):229-39
67. Julien, R. M. (1997) Drogen und Psychopharmaka. Spektrum-Verlag. 135-153
68. Jurna I., Baldauf J., Zenz M. (1992) No psychological dependence after oral self-administration of morphine to rats. *Neuroscience Letters*, 138(1):77-80
69. Kivastik T., Vuorikallas K., Piepponen T. P., Zharkovsky A., Ahtee L. (1996) Morphine- and cocaine-induced conditioned place preference: effects of quinpirole and preclamol. *Pharmacol Biochem Behav*, 54:371-375
70. Ko W. W., Dai S. (1989) Plasma, cardiac tissue and brain morphine concentrations in acute and chronic morphine-treated rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 16(2):117-20
71. Koob G. F., Bloom F. E. (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242: 715-723
72. Koob G. F., Le Moal M. (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278: 52-58
73. Koob G.F. (1992): Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *TiPS* 13:177-184
74. Kosten T. R., Gawin F. H., Rounsaville B. J., Kleber H. D. (1986) Cocaine abuse among opioid addicts: demographic and diagnostic factors in treatment. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, 12(1-2): 1-16
75. Kotlinska J., Biala G. (1999) Effects of the NMDA/glycine receptor antagonist, L-701,324, on morphine- and cocaine-induced place preference. *Polish Journal of Pharmacology*, 51(4):323-330
76. Kuzmin A., Semenova S., Gerrits M.A., Zvartau E. E., Van Ree J.M. (1997) Kappa-opioid receptor antagonist U50,488H modulates cocaine and morphine self-administration in drug-naïve rats and mice. *European Journal of Pharmacology*, 321(3):265-271

77. Laviola G., Wood R. D., Kuhn C., Francis R., Spear L. P. (1995) Cocaine sensitization in periadolescent and adult rats. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 275(1):345-357
78. Lett B.T. (1989) Repeated exposures intensify rather than diminish the rewarding effects of amphetamine, morphine and cocaine. *Psychopharmacology*, 98(3): 357-362
79. Leung C. M., Ogle C. W., Dai S. (1986) Production of physical dependence in rats by drinking a morphine solution. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 25(5):1001-1006
80. Lynch W. J., Heaser W. A., Carroll M. E. (1998) Effects of amphetamine, butorphanol, and morphine pretreatment on the maintenance and reinstatement of cocaine-reinforced responding. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6:255-263
81. Ma F., Falk J. L., Lau C. E. (1999) Cocaine pharmacodynamics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacokinetics. *Psychopharmacology*, 144(4):323-332
82. Maldonado R. (1997) Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 21(1): 91-104
83. Maldonado R., Stinus L., Gold L. H., Koob G. F. (1992) Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* 261(2): 669-677
84. McBride W. J., Murphy J. M., Ikemoto S. (1999) Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behavioral Brain Research*, 101(2):129-152+
85. Mello N. K., Kamien J. B., Mendelson J. H., Scott E. L. (1991) Effects of naltrexone on cocaine self-administration by rhesus monkey. *NIDA*, 105:617-619
86. Mello N. K., Mendelson J. H., Bree M. P., Lukas S. E. (1989) Buprenorphine suppresses cocaine self-administration by rhesus monkeys. *Science* 245(4920): 859-862
87. Mello N. K., Negus S. S. (1996) Preclinical evaluation of pharmacotherapies for treatment of cocaine and opioid abuse. Using drug self-administration procedures. *Neuropsychopharmacology*, 14(6): 375-424

88. Mendelson J. H., Mello N. K. (1996) Management of cocaine abuse and dependence. *The New England Journal of Medicine* 334: 965-972
89. Meyer R.E. (1986) How to understand the relationship between psychopathology and addictive disorders: another example of the chicken and the egg. In: Meyer (Hrsg) *Psychopathology and addictive disorders*. Guilford Press, New York
90. Miczek K. A., Mutschler N. H. (1996) Activational effects of social stress on IV cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 128(3); 256-264
91. Mitchell J. B., Stewart J. (1990) Facilitation of sexual behaviors in the male rat associated with intra-VTA injections of opiates. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 35: 643-650
92. Ndikum-Moffor F..M., Schoeb T. R., Roberts S. M. (1998) Liver toxicity from norcocaine nitrooxide, an N-oxidative metabolite of cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 284(1):413-419
93. Neisewander J. L., O'Dell L. E., Redmond J. C. (1995) Localization of dopamine receptor subtypes occupied by intra-accumbens antagonists that reverse cocaine-induced locomotion. *Brain Research*, 671(2):201-212
94. Nestler E. J. (1992) Molecular mechanisms of drug addiction. *Journal of Neuroscience*, 12(7):2439-2450
95. Nissbrandt H., Sundstrom E., Jonsson G., Hjorth S. Carlsson A. (1989) Synthesis and release of dopamine in rat brain: comparison between substantia nigra pars compacta, pars reticulata and striatum. *Journal of Neurochemistry* 52: 1170-1182
96. Nutt D. J. (1996) Addiction: brain mechanisms and their treatment implications. *The Lancet* 347: 31-36
97. O'Brien C. P. (1995) Drug addiction and drug abuse. aus Goodman & Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics" 9th edition, Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P.B., Ruddon R. W., Goodman Gilman A. editors, McGraw-Hill
98. Osborne, R.J. Joel, S.P. Trew, D. Slevin, M.L.(1988) The analgesic activity of morphine-6-glucoronide. *Lancet* 1:828
99. Owen R. T., Tyrer P. (1983) Benzodiazepine dependence. A review of the evidence. *Drugs*, 25:385-398
100. Pal G. K., Bharati B., Thombre D. P. (1992) Modulation of daily water intake by dopamine in caudate and accumbens nuclei in rats. *Physiology & Behavior*, 51(4):851-856

101. Perkonig A., Lieb R., Wittchen H. U. (1998) Substance use, abuse and dependence in Germany. A review of selected epidemiological data. *European Addiction Research*, 4(1-2): 8-17
102. Piazza P. V., Deminiere J.-M., LeMoal M., Simon H. (1989) Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 245, 1511 (1989)
103. Pierce R. C., Kalivas P. W. (1997) A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Research Reviews* 25:192-216
104. Porikos K. P., Koopmans H. S. (1988) The effect of non-nutritive sweeteners on body weight in rats. *Appetite*, 11 Suppl. 1:12-15
105. Przewlocka B., Lason W., Prewlocki R. (1994) The effect of chronic morphine and cocaine administration on the Gs and Go protein messenger RNA levels in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 63:1111-1116;
106. Ramirez I. (1990) Stimulation of energy intake and growth by saccharine in rats. *Journal of Nutrition*, 120(1):123-133
107. Rasmussen K., Beitner-Johnson D., Krystal J. H., Aghajanian G. K., Nestler E. J. (1990) Opiate withdrawal and rat locus coeruleus behavioral, electro-physiological and biochemical correlates. *Journal of Neuroscience* 10:2308-2317
108. Redmond D. E. Jr., Krystal J. H. (1984) Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs. *Annual Reviews of Neuroscience* 7: 443-478
109. Reisine T., Pasternak G. (1995) Opioid analgesics and antagonists aus Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P.B., Ruddon R. W., Goodman Gilman A. (Hrsg) *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, 9. Auflage 521-555
110. Ritz M. C., Lamb R. J., Goldberg S. R., Kuhar M. J. (1987) Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 237: 1219-1223
111. Roberts D. C., Koob G.F. (1982) Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxy-dopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 17(5): 901-904
112. Robinson T. E., Berridge K. C. (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research – Brain Research Reviews*, 183(3): 247-291

113. Royall D. R., Klemm W. R. (1981) Dopaminergic mediation of reward: evidence gained using a natural reinforcer in a behavioral contrast paradigm. *Neuroscience Letters*, 21(2):223-229
114. Scalfani A., Thompson B., Smith J. C. (1998) The rat's acceptance and preference for sucrose, maltodextrin, and saccharin solutions and mixtures. *Physiology & Behavior*, 63(4):499-503
115. Schuckit M.A., Smith T.L. (1996): An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Archives of Genetic Psychiatry* 53(3): 202-210
116. Schulteis G., Koob G. F. (1996) Reinforcement processes in opiate addiction: a homeostatic model. *Neurochemical Research*, 21(11):1437-1454
117. Sharma S. K., Klee W. A., Nierenberg M. (1977) Opiate dependent modulation of adenylate cyclase. *Proceedings of the National Academy of Science*, 74(8): 3365-3369
118. Sinclair J. D. (1976) Motivation for alcohol in rats: position and bottle preferences do not cause drinking. *Drug & Alcohol Dependence*, 1(5):357-366
119. Stain F., Barjavel M. J. Sandouk P., Plotkine M., Scherrmann J-M., Bhargava H. N.(1995) Analgesic response and plasma and brain extracellular fluid pharmacokinetics of morphine and morphine-6- β -D-glucuronide in the rat. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 274:852-857
120. Starke K. (1996) *Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems* aus Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Spektrum-Verlag, 7. Auflage 103-133
121. Sun L., Lau C.E. (2001) Simultaneous pharmacokinetic modeling of cocaine and its metabolites, norcocaine and benzoylecgonine, after intravenous and oral administration in rats. *Drug Metabolism & Disposition*, 29(9):1183-9.
122. Suzuki T., Mori T., Tsuji M., Misawa M. (1995) Interaction between discriminative stimulus effects of cocaine and morphine. *Japanese Journal of Pharmacology*, 67:341-347
123. Suzuki T., Sugano Y., Funada M., Misawa M. (1995) Adrenalectomy potentiates the morphine- but not cocaine-induced place preference in rats. *Life Sci*, 56:339-344
124. Trepel M. (1995): *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. Urban & Schwarzenberg
125. Tsai C.(1925): The optic tracts and centers of the opossum, *didelphis virginiana*. *Journal of Comparative Neurology* 39: 173-216

126. Tzschentke T. M., Schmidt W. J. (1998) Discrete quinolinic acid lesions of the rat prelimbic medial prefrontal cortex affect cocaine- and MK-801, but not Morphine- and amphetamine-induced reward and psychomotor activation as measured with the place preference conditioning paradigm. *Behavioural Brain Research*, 97:115-127
127. van der Laan J. W., Loeber J. G., de Groot G., Sekhuis V. M. (1988) The concentration of morphine in serum of rats made dependent using a drug-admixed food method. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*
128. van Dyke C., Jatlow P., Ungerer J., Barash P. G., Byck R. (1978) Oral cocaine: Plasma concentrations and central effects. *Science* 200: 211-213
129. Vgontzas A. N., Kales A. (1995) Mechanisms of benzodiazpine drug dependence. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 116:503-536
130. Volkow N. D., Wang G. J., Fischman M. W., Foltin R. W., Fowler J. S., Abumrad N. N., Vitkun S., Logan J., Gatley S. J., Pappas N., Hitzemann R., Shea C. E. (1997) Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*, 386(6627): 827-830
131. Vrana S. L., Vrana K. E., Koves T.R., Smith J. E., Dworkin S.I. (1993) Chronic cocaine administration increases CNS tyrosine hydroxylase enzyme activity and mRNA levels and tryptophan hydroxylase enzyme activity levels. *Journal of Neurochemistry*, 61(6): 2262-2268
132. Walsh S.L., Sullivan J.T., Preston K. L., Garner J. E. Bigelow G. E. (1996) effects of naltrexone on response to intravenous cocaine, hydromorphone and their combination in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279(2):524-538
133. Weiss F., Hurd Y. L., Ungerstedt U., Markou A., Plotsky P. M., Koob G. F. (1992) Neurochemical correlates of cocaine and ethanol self-administration. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 654: 220-241
134. Willenbrink H.-J. (2001) Opioid-Analgetika. Aus Schmerzbehandlung und symptomorientierte Therapie bei Tumorpatienten im Erwachsenen- und Kindesalter. 13.Auflage
135. Wise R. A. (1998) Drug activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, 51:13-22
136. Woolverton W. L., Johnson K. M. (1992) Neurobiology of cocaine abuse. *Trends in pharmacological sciences*, 13(5):193-200

137. Yoshida M, Yokoo H., Mizoguchi K., Kawahara H., Tsuda A. Nishikawa T., Tanaka M. (1992) Eating and drinking cause increased dopamine release in the nucleus accumbens and ventral tegmental area in the rat: measurements by in vivo microdialysis. *Neuroscience Letters*, 139(1): 73-76
138. Zarevics P., Setler P. E. (1979) Simultaneous rate-independent and rate-dependent assessment of intracranial self-administration: evidence for the direct involvement of dopamine in brain reinforcement mechanisms. *Brain Research*, 169(3):499-512
139. Zernig G., O'Laughlin I. A., Fibiger H. C. (1997) Nicotine and heroine augment cocaine-induced overflow in nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology*, 337(1):1-10
140. Zheng M., McErlane K. M., Ong M. C. (1998) High-performance liquid chromatography-mass spectrometry analysis of morphine and morphine metabolites and its application to a pharmacokinetic study in male Sprague-Dawley rats. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 16(6):971-980
141. Zilker T. (1994) Sucht in Classen M., Diehl V., Kochsiek K. (Hrsg) *Innere Medizin*, Urban & Schwarzenberg

6.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgenden Damen und Herren

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Beato, Bode, Bolm, Bolm, Christiansen, Daut, Doss, Engel, Feuser, Fruhstorfer, Geus, Gressner, Griss, Gröne, Grzeschik, Gotzen, Habermehl, Happle, Hasilik, Hellinger, Hesse, Himmelmann, Hofmann, Joseph, Jungclas, Kälble, Kaiser, Kern, Kiefer, Klenk, Klose, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Lang, Lauer, Lennartz, Leppek, Maisch, Mannherz, Mennel, Moll, Mueller, Mutters, Neumüller, Oertel, Pfab, Ramaswamy, Rehder, Remschmidt, Röhm, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schüffel, Schmitz, Schnabel, Schneider, Schneyer, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Seyberth, Slenczka, Steiniger, Stinner, Stöckmann, Sturm, Thomas, Vohland, Voigt, von Wichert, Walther, Weihe, Werner, Westermann

in Marburg,

Arps, Behr, Bohner, Bonzel, Dölp, Fassbinder, Feldmann, Hertel, Höffkes, Hoffmann, Jaspersen, Konze, Langohr, Manke, Rumpf, Solldner, Spätling, Stegmann, Wörsdörfer

in Fulda,

Vogel

in Philadelphia.

6.3 Danksagung

Mein Dank gilt meiner Familie, die das Unternehmen Doktorarbeit geduldig unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Vohland, der sich immer wieder Zeit genommen hat, um mit mir die verschiedenen Versionen der Arbeit zu diskutieren.

Außerdem möchte ich Professor Vogel und Mitra Dadmarz danken für die Anleitung und Unterstützung während meiner Arbeit in Philadelphia.