

Experimentelle Möglichkeiten der Abschätzung eines Drogenabhängigkeitspotentials

Autor(en): **Cerletti, A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **27 (1971)**

PDF erstellt am: **29.05.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307855>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Experimentelle Möglichkeiten der Abschätzung eines Drogenabhängigkeitspotentials

A. CERLETTI

Die Möglichkeiten des Pharmakologen, mittels Tierexperimenten das eventuelle dependogene Potential eines neuen Präparates zu bestimmen, könnten auf den ersten Blick recht limitiert erscheinen. In Diskussionen über das Suchtgeschehen wird nämlich stets darauf hingewiesen, dass ausser dem chemischen Agens weitere Faktoren wie Persönlichkeitsstruktur, Milieubedingungen usw. eine wichtige Rolle spielen. Trotzdem möchte ich versuchen, in kurzen Zügen darzulegen, dass die tierexperimentelle Basis zur Bearbeitung des Dependenzproblems (Dependenz = Drogenabhängigkeit) genügend breit ist, um nicht nur praktisch verwertbare Testierungsverfahren zu ermöglichen, sondern auch um vertiefte Erkenntnisse über biochemische und psychophysiologische Grundlagen der sogenannten Abhängigkeit zu gewinnen.

Im Rahmen eines Kurzreferates kann nur eine beschränkte Auswahl von in Betracht kommenden Fragestellungen besprochen werden. Ich möchte diese in die folgenden Abschnitte gruppieren: I. Tierexperimentelle Bestimmung des physischen Dependenzpotentials. II. Testmöglichkeiten für das Auftreten psychischer Dependenz. III. Pharmakologie, Biochemie und Sucht – Grundlagenforschung.

I. Tierexperimentelle Bestimmung des physischen Dependenzpotentials

Naturgemäss sind die Voraussetzungen hier am günstigsten, denn die Erzeugung eines physischen Abhängigkeitsstatus hat sich als ein echtes stoffbedingtes, also pharmakodynamisches Phänomen erwiesen. Es manifestiert sich allerdings nicht direkt, sondern indirekt in Form des Entzugs- bzw. Abstinenzsyndroms.

Zwar tritt auch im Tierexperiment die Toleranz (= Gewöhnung) als Direktsymptom in Erscheinung. Im Vergleich zum Dependenzphänomen erweist sie sich jedoch als relativ unspezifische Äusserung verminderter Substratreaktion: Einerseits kann Toleranz auch an peripheren Organen bis hinunter auf zelluläre Ebene festgestellt werden; andererseits kann sie bei

typisch psychoneurotrophen Stoffen wie beispielsweise den halluzinogenen Substanzen (LSD, Psilocybin, Mescaline) sehr ausgeprägt sein trotz völlig fehlender physischer Dependenz. Es ist somit klar, dass die Testiermethoden die Gewöhnung zwar in Rechnung setzen müssen, aber nicht auf sie abstellen können.

Aus umfangreichen Erfahrungen mit Morphin und Morphinderivaten geht hervor, dass der von diesen Stoffen erzeugte Dependenztypus grundsätzlich bei allen Tierspezies nachweisbar ist. Für die Zwecke einer quantifizierbaren Testierung eignen sich jedoch Kleintiere weniger als der Hund und namentlich der Affe. Entscheidend ist hierfür vor allem das Spektrum der Abstinenzsymptome und deren Eignung als graduierbares Mess- bzw. Bewertungskriterium. Für weitere zahlreiche Details sei auf die ausgezeichnete Übersicht von HALBACH und EDDY [1] im Bulletin der WHO verwiesen. An dieser Stelle soll nur kurz das Prinzip der in Frage kommenden Testverfahren skizziert werden, wenn ein neues Präparat auf dependogene Eigenschaften vom Morphintyp geprüft werden muss (s. Abb. 1).

a) *Versuch direkter Dependenz erzeugung.* – Nach Vorbestimmung eventueller Toleranzphänomene und unter Berücksichtigung des pharmakokinetischen Verhaltens der Testsubstanz wird ein Dosierungsschema gewählt, das im chronischen Versuch über mindestens 4–6 Wochen täglich zur Anwendung gelangt, dann jedoch jäh abgebrochen wird. Die Tiere sind dann sorgfältig auf das Auftreten typischer Übererregbarkeitszeichen des Abstinenzsyndroms zu untersuchen.

b) *Das Substitutionsverfahren.* – Das Prinzip dieser Technik besteht darin, dass mit einem Standardpräparat (in der Regel Morphin) ein möglichst stabiler Dependenzstatus bei den Versuchstieren erzeugt wird. Das Testpräparat wird dann anstelle des Standards substituiert. Wenn dies möglich ist, ohne dass Abstinenzzeichen auftreten, darf angenommen werden, dass die neue Substanz in gleichem Ausmass wie der Standard den Dependenzstatus aufrechterhalten kann. Eine zusätzliche Prüfung erfolgt dadurch, dass der Versuch mit der substituierten Testsubstanz allein über eine gewisse Zeit (2 Wochen mindestens) fortgesetzt wird. Nach brüskem Dosierungsabbruch muss jetzt ein Abstinenzsyndrom auftreten.

c) *«Single-dose suppression»-Technik.* – Dieses speziell verfeinerte Verfahren ist von SEEVERS und DENEAU an Affen ausgearbeitet worden [2]. Durch 4mal tägliche Morphininjektionen (3 mg/kg) im Abstand von 6 Stunden werden die Tiere über Wochen und Monate in einem stabilisierten Dependenzzustand gehalten. Bereits kurzfristiger Entzug des Morphins während 12–14 Stunden führt zu beginnenden Abstinenzsymptomen. Deren Unterdrückbarkeit durch einzelne Injektionen des Testpräparats erlaubt es, äquieffektive Mengen bezogen auf den Standard (Morphin) zu bestimmen. Die mit diesem «Titrationsverfahren» erzielten Ergebnisse sind äusserst eindrucklich, da im Laufe der Zeit für mehr als 400 Substanzen aus der Klasse der Morphinersatzmittel Äquivalenzwerte für deren physisches Abhängigkeitspotential ermittelt werden konnten.

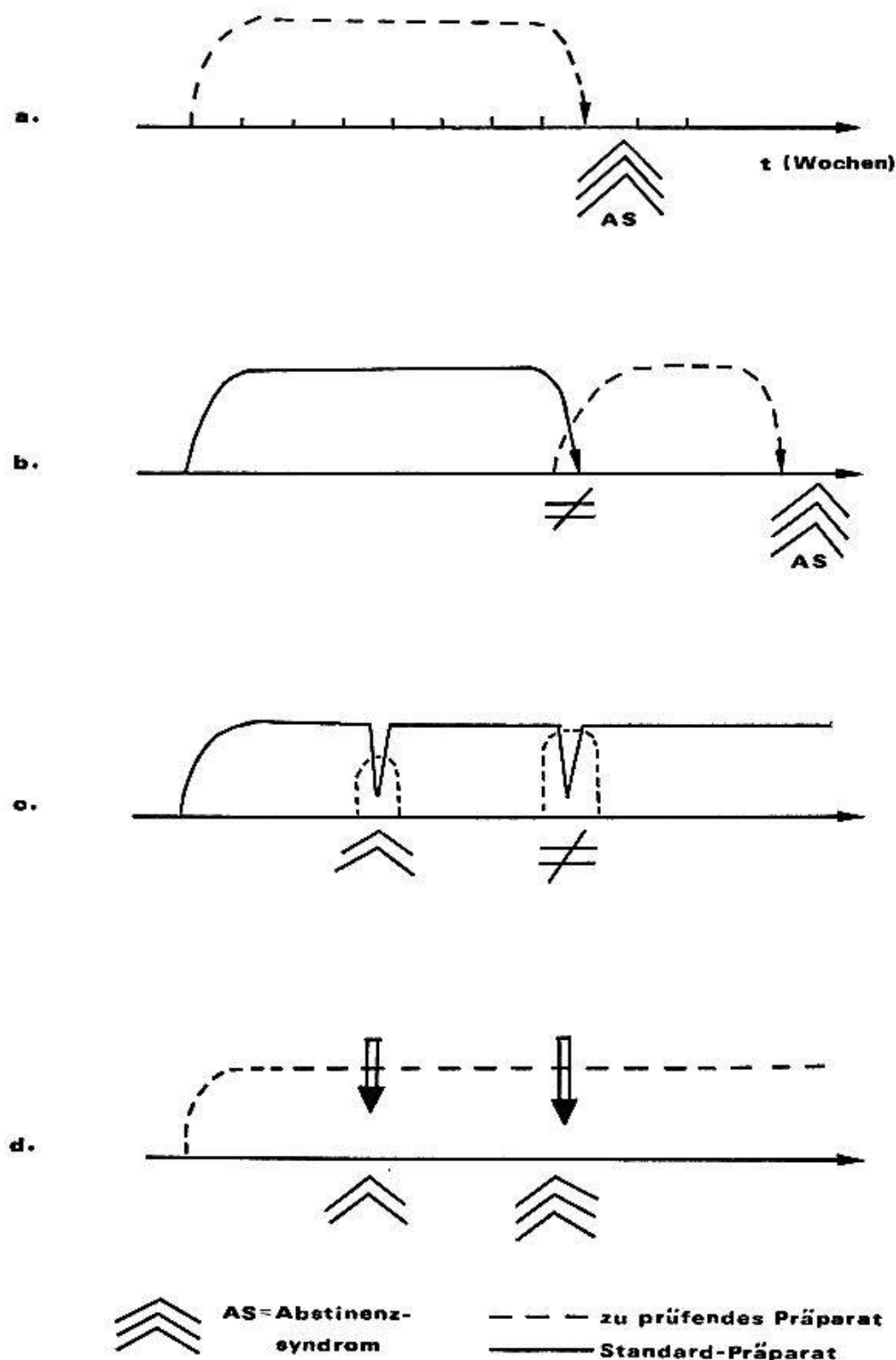


Abb. 1.

d) *Test mit Hilfe von Morphinantagonisten.* – Ein besonders heftiges akutes Abstinenzsyndrom kann bei Tieren, die sich im Dependenzzustand befinden, durch Injektion von Morphinantagonisten wie Levallorphan und Nalorphan ausgelöst werden [3]. Der Test wird als zusätzliche Hilfe benutzt, wenn z. B. bei Ratten keine eindeutigen Abstinenzzeichen durch Entzug ausgelöst werden können. Ebenfalls eignen sich Morphinantagonisten für die

Durchführung orientierender Schnellverfahren am Hund, indem die zu prüfende Substanz während 8 Stunden kontinuierlich infundiert und nach dieser Zeit ein Nalorphintest durchgeführt wird [4].

Bedeutend weniger umfangreich als im Falle der Morphindependenz sind tierexperimentelle Erfahrungen bei den durch Alkohol, Barbiturate und andere Hypnotika induzierten Abhängigkeiten. Zweifellos können aber auch mit diesen Stoffen im chronischen Experiment eindeutige Zeichen von Entzugsübererregbarkeit ausgelöst werden, wie z. B. herabgesetzte Reizschwellen für die Auslösung von Elektrokonvulsionen [5] oder erhöhte Bereitschaft zu audiogenen Krämpfen [6]. Das auch in diesen Fällen mit der Dependenzentwicklung vergesellschaftete Phänomen der Gewöhnung kompliziert die Verhältnisse zusätzlich. Namentlich im Fall der Barbiturate führen metabolische Mechanismen (Enzyminduktion in der Leber) zu einer Gewöhnung, die als «metabolische Toleranz» im Sinne einer peripheren Stoffwechseladaptation nicht in Beziehung gebracht werden kann zur «pharmakodynamischen Toleranz» des für die ZNS-Wirkung verantwortlichen neuronalen Rezeptorsubstrates.

II. Testmöglichkeiten für das Auftreten psychischer Dependenz

Für die experimentelle Erfassung psychogener Dependenzmechanismen haben sich in den letzten zehn Jahren neue Möglichkeiten ergeben. Der Hauptanstoß ist von der Verhaltensforschung, namentlich den Studien über bedingtes Verhalten, ausgegangen. Entscheidend war auch die Erkenntnis, dass Selbstmedikation einen kritischen Faktor für das Zustandekommen kompulsiven Medikamentenkonsums darstellt. Da für die perorale Aufnahme von Prüfsubstanzen nicht selten der Geschmack sich als grosses Hindernis für das Spontanverhalten der Tiere erweist und zusätzlich die längere Latenzzeit zwischen Applikation und Wirkungsbeginn ungünstig ist, war es ein entscheidender Fortschritt, als die Technik der Selbstinjektion möglich wurde [7–11]. Durch intravenöse Dauerkatheter, die an elektromechanisch gesteuerte Injektionspumpen angeschlossen sind, können sich die Tiere, z. B. durch Tastendruck, selber die Injektionen verabreichen. Eingebaut in das Verfahren des sogenannten «operant conditioning», erlaubt es diese Technik, eine eventuelle Förderung und Intensivierung eines bestimmten adressierten Arbeitsverhaltens durch die Prüfsubstanz zu erfassen.

Entsprechend der generellen Theorie des «operant conditioning» sind wesentliche Determinanten einer speziellen Verhaltensweise darin zu suchen, dass die durch dieses Verhalten ausgelösten Effekte als Rückkoppelung wirken. Das Verhalten wird also gewissermassen durch seine eigenen Konsequenzen kontrolliert. Konsequenzen, welche sich so auswirken, dass sie das Verhaltensmuster festigen, werden «reinforcers» genannt. So nimmt z. B. ein gegebenes Arbeitsverhalten eines hungrigen Tieres in seiner Intensität zu, wenn dieses Verhalten gefolgt wird durch eine Anbietung von Nahrung. Eine derartige Rolle eines «Verhaltensverstärkers» ist durch Unter-

suchungen an Ratten und insbesondere an Affen für eine grössere Anzahl von Medikamenten nachgewiesen worden. Die wichtigsten bisher vorliegenden Befunde [12–14] lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

a) Die spontane Einleitung und Aufrechterhaltung der Selbstapplikation eines Stoffes erweist sich als brauchbares Labormodell für die Erfassung von Mechanismen, die einer psychogenen Dependenz zugrunde liegen können.

b) Als eindeutige «reinforcers» haben sich nämlich bisher nur Substanzen erwiesen, deren psychisches Dependenzpotential auch aus Erfahrungen am Menschen bekannt ist, wie Morphin, Kodein, Kokain, Amphetamin, Pentobarbital, Äthanol und Koffein, während z. B. Chlorpromazin ein negatives Ergebnis zeitigte.

c) Ebenfalls in Übereinstimmung mit Humanerfahrungen steht die Beobachtung individueller Reaktionsweisen, d. h. dass beispielsweise aus einem Affenkollektiv einzelne Individuen sich als sehr resistent, andere hingegen als hochempfindlich für die «reinforcer»-Wirkung eines Medikamentes erweisen.

d) Die Entstehung einer psychischen Abhängigkeit, unabhängig vom Vorliegen einer physischen Dependenz, kann durch die oben erwähnten Methoden der Verhaltensforschung auch für Stoffe vom Morphintypus gezeigt werden. Kleine Dosen dieser Pharmaka wirken bereits als «reinforcers», bevor dieses wahrscheinlich positiv motivierte Selbstinjektionsverhalten durch Auftreten von Abstinenzerscheinungen teilweise in ein Vermeidungsverhalten übergeht (Morphininjektion als sogenannte «escape-» oder «avoidance-response», um das Auftreten unangenehmer Abstinenzempfindungen zu verhindern).

e) Die Methode der durch Selbstmedikation verstärkten Verhaltensreaktion der Tiere erlaubt es auch, zusätzliche Faktoren zu studieren, die sich auf die Entstehung und Aufrechterhaltung der psychischen Abhängigkeit fördernd oder hemmend auswirken, wie physikalische, chemische und selbst soziale Milieubedingungen. Spätere Wiederholungen an den gleichen Tieren («readdiction») sind z. B. erfolgreicher, wenn sie unter genau gleichen Umgebungsbedingungen durchgeführt werden als bei Milieuwechsel.

III. Pharmakologie, Biochemie und Sucht – Grundlagenforschung

Die Beiträge der tierexperimentellen Forschung zum Suchtproblem sind selbstverständlich nicht beschränkt auf die Erarbeitung von Testverfahren, sondern sie versuchen ebenso sehr, biochemische und neurophysiologische Grundlagen zu eruieren, um das Wesen der Sucht bzw. der Dependenz kausal zu verstehen. Eine Anzahl von Hypothesen sind schon längere Zeit in Bearbeitung, namentlich im Zusammenhang mit neueren Erkenntnissen über die neurohumorale Reizübertragung im ZNS. Die Vorstellungen reichen vom Modell einer durch dependogene Stoffe bedingten Denervationsüberempfindlichkeit oder vom Anstau neurohumoraler Überträgerstoffe infolge chronischer Rezeptorblockade bis zu Hypothesen, welche die Gehirneiweiss-

synthese oder die zerebrale Bildung eines übertragbaren Polypeptidtoleranzfaktors in den Mittelpunkt stellen. Wenn auch heute noch keine dieser Arbeitsrichtungen zu endgültigen Ergebnissen gelangt ist, so bringen sie doch die dringend benötigten Grundlagenkenntnisse schrittweise weiter. In diesem Sinne und zur Illustration der oft von weither kommenden Bemühungen der Grundlagenforschung um das Suchtproblem sei abschliessend auf eine neueste provokative Hypothese hingewiesen, welche die Alkoholdependenz betrifft [15]:

Für gewisse neuronale Bahnen im Gehirn ist Dopamin als Überträgerstoff identifiziert worden. Der normale enzymatische Abbau dieses Amins über sein Aldehyd zur entsprechenden Dihydroxyphenylelessigsäure kann durch Äthanol und Acetaldehyd gehemmt werden, wodurch eine andere Metabolisierungsrichtung für das Dopamin, nämlich Kondensationsumlagerung zu Tetrahydropapaverolin, bevorzugt wird. Letztere Substanz ist ein bekanntes Isochinolinalkaloid, das im Opium vorkommt und als eventuelle Zwischenstufe für die pflanzliche Biogenese der Phenanthrenalkaloide vom Morphintypus erwogen werden kann. Diese Versuche von DAVIS u. Mitarb. [15] wurden vorerst nur *in vitro* unter Verwendung von Hirnstammhomogenaten als Substrat durchgeführt. Wenn damit auch klarliegt, dass sehr viel Spekulatives in weitergehende Schlussfolgerungen eingeht, so verdient doch das Bemühen um grundsätzlich neue Erkenntnisse im Bereich des Dependenzproblems volle Anerkennung. Im vorliegenden Falle des chronischen Alkoholabusus könnte demnach eine Komponente der physischen Dependenz darin liegen, dass durch Aberration des Neuraminstoffwechsels eine abnorme endogene Bildung suchterzeugender Alkaloide resultiert.

Zusammenfassung

Die Frage nach der Eignung des Tierexperimentes zur Abschätzung eventueller dependogener Eigenschaften neuer Pharmaka kann grundsätzlich positiv beantwortet werden. Durch das Auftreten eines Abstinenzsyndroms stehen vor allem für Substanzen, die zu körperlicher Abhängigkeit führen, relativ aussagekräftige Testmethoden zur Verfügung. Die Technik der Selbstmedikation im Rahmen der Erforschung bedingter Verhaltensweisen ermöglicht es aber, auch in tierexperimentellen Untersuchungen Anhaltspunkte für das Vorliegen eines psychischen Dependenzpotentials zu gewinnen. Biochemisch und psychophysiologisch orientierte Experimente am Tier können über die Erarbeitung von Testmethoden hinaus Beiträge zu vertiefter Erkenntnis über die dem Suchtgeschehen zugrunde liegenden Mechanismen liefern.

Résumé

On peut répondre en principe positivement à la question de savoir si l'expérimentation chez l'animal permet de se prononcer sur d'éventuelles propriétés dépendogènes d'une substance nouvelle. L'apparition d'un syn-

drome d'abstinence permet, en particulier pour les substances engendrant une dépendance physique, des déductions relativement sûres. Dans le cadre de l'étude des comportements conditionnés, la technique de l'automédication rend possible l'obtention expérimentale d'indices sur le potentiel dépendogène psychique. L'expérimentation biochimique et psychophysiologique chez l'animal permet non seulement de mettre au point des méthodes de test, mais encore d'approfondir nos connaissances des mécanismes fondamentaux de la manifestation toxicomaniaque.

Riassunto

La questione se l'esperimento sull'animale sia adatto per la valutazione di eventuali fenomeni dipendogeni di nuovi farmaci, può essere, per principio, risposta in senso positivo. A causa dell'apparizione dei sintomi d'astinenza soprattutto per le sostanze che conducono ad una dipendenza fisica, abbiamo a disposizione dei metodi di controllo che danno una risposta relativamente valevole. La tecnica dell'automedicazione, nel quadro dello studio sul comportamento condizionato, ci permette però di trovare anche in base a ricerche sperimentali sull'animale dei punti d'appoggio per l'esistenza di un potenziale di dipendenza psichica. Degli esperimenti sull'animale biochimicamente e psicofisiologicamente orientati possono, al di sopra dell'elaborazione d'altri metodi di controllo, contribuire ad una conoscenza approfondita dei meccanismi che stanno alla base dell'insorgere della tossicomania.

Summary

The question of whether or not animal experiments are suitable for the appraisal of potential dependence liability characteristics of new drugs can in principle be answered in the affirmative. For the induction of experimental abstinence syndromes relatively conclusive test methods are available – especially for those substances causing physical dependence. Moreover clues for the existence of psychic dependence potentials can be obtained from animal experiments based on techniques of self-medication employed in conditioned behavior research. Biochemically and psychophysiologically oriented animal experiments – besides leading to new test procedures – are able to contribute fundamental insights into the mechanisms underlying the genesis of addiction.

1. HALBACH H. und EDDY N. B.: Bull. Wild Hlth Org. 28, 139 (1963).
2. SEEVERS M. H. und DENEAU G. A.: Physiological Pharmacology, Vol. I. Academic Press, New York/London 1963.
3. CARTER R. L. und WIKLER A.: Fed. Proc. 13, 342 (1954).
4. MARTIN W. R. und EADES C. G.: J. Pharmacol. exp. Ther. 133, 262 (1961).
5. McQUARRIE D. G. und FINGL E.: J. Pharmacol. exp. Ther. 124, 264 (1958).
6. CROSSLAND J. und LEONARD B. E.: Biochem. Pharmacol. 12, Suppl. 103 (1963).
7. WEEKS J. R.: Fed. Proc. 20, 397 (1961).

8. DAVIS W. M. und NICHOLS J. R.: *J. exp. Anal. Behav.* 6, 233 (1963).
9. THOMPSON T. und SCHUSTER C. R.: *Psychopharmacologia (Berl.)* 5, 87 (1964).
10. YANAGITA T., DENEAU G. A. und SEEVERS M. H.: *Excerpta Med., Int. Congr. Ser.* 87, 453 (1965).
11. DAVIS J. D.: *J. exp. Anal. Behav.* 9, 385 (1966).
12. SCHUSTER C. R. und VILLARREAL J. E.: *Psychopharmacology, A Review of Progress 1957-1967*. Public Health Service Publication No. 1836, 811 (1968).
13. DENEAU G. A., in: *Scientific Basis of Drug Dependence*. J. & A. Churchill Ltd., London 1969
14. THOMPSON T. und PICKENS R., in: *Scientific Basis of Drug Dependence*. J. & A. Churchill Ltd., London 1969.
15. DAVIS V. E., WALSH M. J. und YAMANAKA Y.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 174, 388, 401 (1970).

Adresse des Autors: Prof. Dr. A. Cerletti, Direktor der medizinischen Grundlagenforschung, Sandoz AG, CH-4002 Basel.