

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Tübingen

Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. Buchkremer

Sektion Suchtmedizin und Suchtforschung

Leiter: Prof. Dr. A. Batra

## **Freiwillige Einnahme von Paracetamol und Paracetamol- Coffein-Kombinationen im Tiermodell**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Jörg Clasen

aus  
Wilhelmshaven  
2008

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Wolffgramm

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Batra

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>14</b>
2.1. Tiere und allgemeine Haltungsbedingungen.....	14
2.2. Versuchsplan.....	15
2.3. Substanzen und Flüssigkeitsangebot.....	17
2.4. tetradische Encounter.....	18
2.5. Trinkversuch.....	27
2.6. Akutversuch.....	29
2.7. Statistik.....	33
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>35</b>
3.1. Testrahmen-Akutversuch.....	35
3.2. Trink-Wahl-Versuch.....	46
3.3. Encounter.....	62
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>67</b>
4.1. Paracetamol.....	67
4.2. Coffein.....	76
4.3. Kombinationswirkungen.....	82
4.4. Zusammenhang von Individualfaktoren und Einnahmeverhalten.....	86
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>88</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>90</b>
<b>7. DANKSAGUNG.....</b>	<b>97</b>
<b>8. LEBENS LAUF.....</b>	<b>98</b>

## 1. Einleitung

Präparate aus nicht-opiathaltigen Schmerzmitteln wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder anderen analgetisch wirksamen Substanzen und insbesondere Kombinationspräparate mehrerer Substanzen dieser Gruppe, mit oder ohne Coffein, haben heute einen großen Anteil unter den sogenannten over-the-table-Analgetika. Hierunter versteht man die Gruppe nicht-verschreibungspflichtiger Schmerzmittel. In den letzten Jahren wurde hier ein deutlicher Trend dahingehend beobachtet, dass der Anteil der nicht-verschreibungspflichtigen Präparate zunimmt, der Anteil der verschreibungspflichtigen Schmerzmittel jedoch rückläufig ist. Während 1986 dem Absatz rezeptfreier Analgetika von 26 Zähleinheiten (eine Zähleinheit entspricht 1 Tablette, 1 ml Tropfen oder 10 ml Saft pro Kopf und Jahr) ein Absatz von 20 Zähleinheiten rezeptpflichtiger Präparate gegenüberstand, waren es 1995 43 Zähleinheiten rezeptfreier gegenüber nur 6 Zähleinheiten rezeptpflichtiger Analgetika (De Broe et al. 1996; Henrich et al. 1996; Schneider & Aicher 1999). In Deutschland haben sieben der zehn führenden rezeptfreien Schmerzmittelmarken einen Selbstmedikationsanteil von fast 100% (Schneider & Aicher 1999).

Im Jahre 1987 kam dabei der größte Anteil von 80% (Pommer et al. 1987) den Kombinationspräparaten mit Coffein zu, im Laufe der Jahre sank dieser auf etwa 50% im Jahre 1995 (Schneider & Aicher 1999).

### *Nutzen und Risiken von Kombinationspräparaten*

Nutzen und Risiken der Kombinationen von Analgetika und Coffein werden kontrovers diskutiert.

Die Grundidee zur Kombination analgetisch wirksamer Substanzen liegt pharmakologisch begründet in einer überadditiven analgetischen Wirkung (Aicher & Kraupp 1996; Engelhardt et al. 1997), so konnte 1994 in einer Probandenstudie eine stärkere analgetische Wirkung eines Paracetamol-Coffein-Mischpräparates als eines Paracetamol-Monopräparates nachgewiesen werden (Migliardi et al. 1994). Dieses Ergebnis bestätigte vorangegangene Untersuchungen, in denen sich bereits deutlich Hinweise in

dieser Richtung ergeben hatten (Wojcicki et al. 1977). Nachfolgenden Studien erbrachten wiederum vergleichbare Ergebnisse (Diamond et al. 2000). Man geht heute von einer durch Coffein als Adjuvans um mindestens das 1,4fache gesteigerten analgetischen Wirksamkeit aus (Aicher & Kraupp 1996). Dies bedeutet, dass unter Coffein-Zusatz mit der gleichen Menge analgetisch wirksamer Substanz eine stärkere Analgesie erzielt werden kann.

Ein weiterführender Aspekt ist eine mögliche unabhängige analgetische Wirkung des Coffeins. Anfang der 90er fanden sich in Humanstudien Hinweise, die diese Theorie untermauerten (Camann et al. 1990; Ward et al. 1991). Es zeigte sich damals, dass sie der des Paracetamols äquivalent ist und in hoher Konzentration (130mg) in den ersten 60 Minuten sogar dessen Wirkung übersteigt. Als Mechanismus der analgetischen Wirkung des Coffeins wird der antagonistische Effekt an Adenosinrezeptoren und die damit verminderte Wirkung des Adenosins auf das ZNS angenommen. Adenosin wirkt an den sensorischen Nervenendigungen schmerzzeugend, indem es direkt auf spezifische  $A_2$ -Rezeptoren einwirkt und eine Hyperalgesie verursacht. (Taiwo & Levine 1990). Außerdem wird der Interaktion von Coffein mit adrenergen Rezeptoren des ZNS eine große Bedeutung für seine antinociceptive Wirkung zugesprochen (Aicher & Kraupp 1996).

2007 konnte zudem gezeigt werden, dass Coffein die Aufnahme von Paracetamol beschleunigen kann, so dass die Wirkung des Paracetamols gesteigert und verlängert wird (Renner et al. 2007).

### *Möglicher Einfluss auf bekannte Nebenwirkungen*

Eine möglicherweise geringere Lebertoxizität von Paracetamol-Coffein-Mischpräparaten im Vergleich zu Paracetamol allein wird kontrovers diskutiert. Es fanden sich tierexperimentelle Hinweise in dieser Richtung (Fox 1996), andere Studien erbrachten jedoch gegenteilige Ergebnisse. So zeigte sich, dass Coffein die Lebertoxizität von Paracetamol zumindest in Verbindung mit Alkohol erhöht (DiPetrillo et al. 2002).

Bereits seit den 60er Jahren ist das erhöhte Risiko der Analgetikanephropathie bekannt, dies schien nach damaligem Erkenntnisstand vor allem auf dem Phenacetinanteil der Präparate zu beruhen (Scott 1966; Crosnier & Jungers

1966). Die meisten westlichen Länder reagierten darauf relativ schnell und verbannten Phenacetin aus den Schmerzpräparaten. Die registrierten Fälle von analgetikainduzierter Nephropathie gingen daraufhin deutlich zurück, verschwanden jedoch nicht vollständig. Es wurden immer wieder auch Fälle von Nephropathien dokumentiert, bei denen Patienten betroffen waren, die niemals Phenacetin bekommen hatten (DeBroe et al. 1996). Schließlich verdichteten sich die Hinweise, dass auch andere Schmerzmittel und hier insbesondere Paracetamol zu einer Nierenschädigung führen können (Perneger et al. 1994; Klag et al. 1996). In der jüngsten Vergangenheit wurde der Fall einer 33-jährigen Patientin beschrieben, die nach Paracetamol-Behandlung in therapeutischer Dosis über drei Tage eine hepatische Nekrose sowie ein akutes Nierenversagen entwickelt hatte (Satirapoj et al. 2007).

Hackenthal (1984) beschreibt, dass Schmerz nicht die alleinige Motivation zur Einnahme von Analgetika-Mischpräparaten sein muss, sondern dass bestimmte Nebeneffekte wie stimulierende, leistungssteigernde, beruhigende und andere positive Wirkungen der Analgetika ursächlich sein können. Diese Effekte und deren Auswirkungen auf das Einnahmeverhalten der Patienten könnten möglicherweise neben der optional gesteigerten Nephrotoxizität den hohen Anteil von Analgetika-Konsumenten an terminal Niereninsuffizienten erklären. Das könnte bedeuten, nicht eine möglicherweise gesteigerte Nierenschädigung durch die Präparate an sich bedingt den hohen Anteil von Analgetika-Konsumenten der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, sondern das hohe Maß an Analgetikakonsum der betroffenen Personen.

#### *Begünstigen Mischpräparate mit Coffein einen Missbrauch von Analgetika?*

An dieser Stelle soll im Folgenden die Frage aufgeworfen werden, ob – auch aufgrund der von Hackenthal beschriebenen Effekte – Mischpräparate mit Coffeinzusatz möglicherweise die missbräuchliche Verwendung von Analgetika begünstigen.

Finden sich Hinweise, die die Schlussfolgerung zulassen, dass Coffein in Verbindung mit over-the-counter-Analgetika ursächlich für eine gesteigerte oder verringerte Einnahme von Analgetika, über den therapeutischen Nutzen hinaus,

verantwortlich gemacht werden kann, und ist ein solcher Effekt, wenn er aufträte, die Folge einer speziellen Interaktion zwischen Coffein und Analgetika? Wie ist das Missbrauchspotential von Coffein allein einzuschätzen? Es zeigte sich, dass es nach Entzug von Coffein zu einer typischen physischen Entzugssymptomatik kam (Prescott 1970; Nehlig & Deby 1994; Lane 1997). Diese war jedoch nur schwach ausgeprägt.

Die meisten belegten Studien arbeiteten mit coffeinhaltigen Getränken, nach deren Konsum ein stimulierender Effekt erwartet wurde. Die meisten Konsumenten von Analgetika erwarten hingegen keinen stimulierenden Effekt. Folglich ist nicht eindeutig zu sagen, wie stark der reine Coffeinentzug sein würde, wenn coffeinhaltige Analgetika abgesetzt werden. Andererseits ist Coffein so weit verbreitet und einfach zu finden, dass eine alleinige Coffeinentzugssymptomatik kaum auftreten wird.

Bereits in den 70er Jahren wurde die These erhoben, dass ein Suchtpotential von Phenacetin wahrscheinlich verantwortlich zu machen sei für die Entwicklung von Sucht von Mischpräparaten aus Analgetika und Coffein (Prescott 1970). Nachdem Phenacetin aus diesen Mischpräparaten verboten wurde, sank die Anzahl der Fälle, in denen sich eine Sucht entwickelte (Schneider & Aicher 1999).

Kincaid-Smith postulierte: „Nach der Verbannung des Phenacetins und nicht etwa des Coffeins stellten die Patienten ein Verschwinden der Stimmungsänderung nach Konsum der Präparate fest.“ Hieraus wurde abgeleitet, dass der Phenacetinanteil der psychoaktive Anteil der Mischpräparate sei und nicht das Coffein (Kincaid-Smith 1978). Dies wurde auch dahingehend interpretiert, dass es keine Interaktion zwischen Analgetika und Coffein gibt, die den Missbrauch begünstigen könnte.

Bezüglich des Suchtpotentials von Coffein gab es in den Jahren danach zahlreiche Untersuchungen, deren Ergebnisse von Nehlig (1999) zusammengefasst wurden: „Symptome im Sinne eines Entzuges von Coffein sind beschrieben (...). Es finden sich zudem im Tierversuch Hinweise für eine Toleranzentwicklung, die auch beim Menschen, zumindest bei einigen Individuen, aufzutreten scheint. (...) Reinforcement ist am Ehesten als gering einzuschätzen.“

### *Zwei Stadien bei der Entstehung von Sucht*

Bei der Entstehung von Sucht sind zwei voneinander abzugrenzende Stadien bezüglich des Umgangs mit einer Substanz zu unterscheiden. Während der ersten Phase, die man als kontrollierten Konsum bezeichnet, unterliegt der Konsum noch der Kontrolle des Konsumenten, dieser ist also in der Lage, seinen Konsum selbst zu steuern. Der Konsum ist reversibel, abhängig von der persönlichen und sozialen Situation. Mit der Zeit wird der willentliche Einfluss auf das eigene Konsumverhalten geringer, es entwickelt sich ein starkes Verlangen nach einer Substanz. Dies mündet in die zweite Phase, die Sucht. In dieser Phase wird eine Substanz zugeführt, unkontrollierbar und unter Inkaufnahme unangenehmer Umstände (Wolffgramm 1991; Heyne 1996).

Um tatsächlich von Sucht sprechen zu können, müssen entsprechend der American Psychiatric Association (1987) und der WHO (Edwards 1987) zwei Merkmale erfüllt sein:

Zwanghafte Substanzaufnahme, die der Betroffene nicht zu kontrollieren vermag und eine hohe Rückfallgefahr auch nach langer Zeit der Abstinenz.

### *Tiermodell für das Drogeneinnahmeverhalten, der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Sucht*

Am Institut für Neuropsychopharmakologie der Freien Universität Berlin wurde ein Tiermodell für das Drogeneinnahmeverhalten, der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Sucht entwickelt (Wolffgramm 1991), das zunächst an Alkohol getestet wurde und später auch bei anderen Substanzgruppen (Opiaten, Amphetaminen) erfolgreich angewendet wurde (Wolffgramm & Heyne 1995; Heyne 1996; Heyne & Wolffgramm 1998). Das Tiermodell sieht eine freiwillige Substanzwahl über einen Zeitraum von etwa acht bis zwölf Monaten vor, gefolgt von einer „Abstinenzphase“, während der den Tieren nur Wasser angeboten wird. Daran schließt sich eine zweigeteilte Phase, der „Re-Test“ an, während der die substanz erfahrenen Tiere mit einer gleich alten, substanznaiven Population verglichen werden. Im Re-Test erhalten alle Tiere, also auch die bisher substanznaiven, zunächst das ursprüngliche Substanzangebot zur freien Wahl. Im zweiten Teil dieser Phase wird der

Substanz / den Substanzen zur Vergällung der für Ratten geschmacklich hochaversive Bitterstoff Chininhydrochlorid, im Folgenden als Chinin benannt, zugesetzt. Anhand des Einnahmeverhaltens der Tiere während dieser Phasen, lässt sich erkennen, ob die Tiere süchtig geworden sind. Beim Alkohol zeigte sich während der langen Phase des Substanzangebotes die Ausbildung eines mittelstarken und weitgehend gleich bleibenden, kontrollierten Substanzkonsums. Im Re-Test zeigt sich ein hoher Wiedereinstieg und unter Vergällung ein um den Faktor drei höherer Alkoholkonsum, als bei der alkoholnaiven Kontrollpopulation. Der erste Teil dieses Tiermodells ohne Re-Test wurde auch auf schwach wirksame Analgetika übertragen. Hier zeigte sich erstens, dass die Tagesdosen für Paracetamol deutlich über denen von Acetylsalicylsäure lagen und zweitens, dass die freiwillige Paracetamol-Einnahme durch zwangsweise Verabreichung von Coffein um den Faktor drei gesteigert werden konnte, während die freiwillige Einnahme von Acetylsalicylsäure nicht beeinflusst wurde (Wolffgramm & Heyne 1990; Coper et al. 1990).

#### *Zentral dämpfende Wirkkomponente des Paracetamols und Coffein*

Anhand dieser Ergebnisse und dem Wissen über die Kombination zentral erregender und zentral dämpfender Wirkungen als Voraussetzung für die Ausbildung einer Sucht, wurde die Hypothese aufgestellt, dass Paracetamol eine zentralnervöse Wirkungskomponente besitzt, die durch den Zusatz von Coffein verändert wird. Hinweise für diese zentralnervösen Effekte des Paracetamols fanden sich bereits Ende der 80er Jahre (Drukker et al. 1986; Carlsson & Jurna 1987).

Am Neuropsychopharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin wurden 1995 die analgetischen und psychotropen Effekte von Paracetamol, Coffein und deren Kombination an Ratten untersucht (Hartung 1995). Dabei zeigte sich, dass Paracetamol einen dosisabhängigen analgetischen Effekt hatte und dass unabhängig davon Verhaltensveränderungen im Sinne eines psychotropen Effektes auftraten. Für Coffein konnte keine analgetische Wirkung nachgewiesen werden, wohl aber zeigte sich eine motorisch erregende Wirkung.

Bei der Verabreichung der Kombination aus Paracetamol und Coffein war in allen Dosisbereichen eine Effektadditivität (also keine überadditive Verstärkung) hinsichtlich der analgetischen Wirkung nachzuweisen. Beim Verhalten war die Interaktion meist nicht-additiv.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kincaid-Smith konnte gezeigt werden, dass Paracetamol zentral dämpfende, möglicherweise auch bipolare Wirkungen aufweist und dass es in Kombination mit Coffein nicht-additiv mit dem Psychostimulans interagiert (Schneiderei 2000). Die psychotropen Effekte des Paracetamols und besonders deren Wechselwirkungen mit den stimulierenden Effekten des Coffeins könnten eine Grundlage für den Missbrauch derartiger Schmerzmittel darstellen.

Vorausgegangene Experimente hatten gezeigt, dass sowohl bei der Monosubstanz Paracetamol als auch bei deren Kombination mit Coffein die Voraussetzungen für einen kontrollierten Konsum gegeben sind. Damit war aber noch nicht bewiesen, dass ein solcher auch tatsächlich vorliegt. Zum einen muss gezeigt werden, dass Paracetamol belohnende, verhaltensverstärkende Wirkung aufweist, zum anderen muss über Langzeitversuche am Tiermodell nachgewiesen werden, dass eine dosisorientierte, individuelle voraussagbare Einnahme unabhängig von einer schmerzstillenden Wirkung (d.h. in Abwesenheit von Schmerzreizen) vorliegt. Über Langzeitexperimente mit freiwilliger Substanzaufnahme lässt sich prüfen, ob sich eine Sucht nach der Substanz entwickelt hat, oder ob die Kontrolle über die Selbstverabreichung erhalten geblieben ist.

Die zentralnervöse Wirkkomponente steht möglicherweise auch mit dem cannabinoidergen System (CB<sub>1</sub>-Rezeptoren) in Verbindung (Ottani et al. 2006). Auch die von Hogestadt et al. (2005) beschriebene Konjugation des deacetylierten Paracetamols mit Arachidonsäure zu N-Arachidonoylphenolamin könnte sowohl im Hinblick auf den Substanzmissbrauch und die Verhaltenseffekte von Bedeutung sein. N-Arachidonoylphenolamin wirkt nicht nur hemmend auf die Cyclooxygenase, sondern auch im endogenen cannabinoidergen System.

Es bedurfte der Bestätigung der Hypothese, dass Paracetamol neben seiner analgetischen auch eine psychotrope Wirkung besitzt und dass an dieser eine dämpfende Komponente beteiligt ist. Am Neuropsychopharmakologischen

Institut der Freien Universität Berlin wurde 1995 zu dieser Fragestellung eine Forschungsarbeit abgeschlossen unter besonderer Beachtung eines Einflusses von Coffein. In einem Tiermodell zur freiwilligen Substanzeinnahme im Trinkversuch wurde untersucht, ob der Zusatz von Coffein das Paracetamol-Einnahmeverhalten beeinflusst. Dabei konnten zwei Gruppen ständig zwischen Wasser und verschiedenen Konzentrationen Paracetamol wählen, zwei weitere Gruppen hatten die gleiche Wahl, jedoch erhielten hier alle Flüssigkeiten zusätzlich Coffein. Hier zeigte sich, dass die Einnahme von Paracetamol durch Coffein signifikant gesteigert war. Es gab Hinweise darauf, dass dieser Effekt durch psychoaktive Wirkungen von Paracetamol bzw. durch zentrale Wechselwirkungen zwischen Paracetamol und Coffein verursacht wurde. Nach Akutapplikation bei Ratten wirkte Paracetamol in einer Testsituation dosisabhängig motorisch dämpfend und konfliktentschärfend, Coffein wirkte schwach erregend und konfliktneutral. In Kombination aus Paracetamol und Coffein wurden die dämpfenden und anxiogenen Effekte des Paracetamols durch den Zusatz von Coffein überkompensiert (Hartung 1995). Diese Interaktion könnte die belohnenden, nichtadditiven psychotropen Effekte von Paracetamol plus Coffein im Wahlversuch bestätigen, die möglicherweise missbrauchfördernd sind.

In einer Humanstudie konnten diese Effekte bestätigt werden (Schneiderei 2000). Akut verabreichtes Paracetamol hatte dosisabhängig eine signifikant dämpfende Wirkung auf Lokomotion und motorische Koordination der Probanden. Auch im EEG konnte die dämpfende Wirkqualität beobachtet werden. Diese dämpfende Wirkung von Paracetamol wurde bei einem motorischen Leistungstest durch die Zugabe von Coffein ebenfalls überkompensiert, was der Effekt von Coffein nicht hätte erwarten lassen.

Paracetamol besitzt neben seinen analgetischen auch psychotrope Effekte, diese könnten theoretisch über einen Belohnungsmechanismus zu einer wiederholten, nicht indizierten Einnahme und so zum Missbrauch führen (Schneiderei 2000).

Die Kombination von Paracetamol und Coffein könnte durch eine Interaktion der Einzeleffekte eine eigenständige zentral belohnende Wirkung ausüben und zu einer Einnahmepreferenz der Substanzkombination führen.

## *Wirkungsmechanismus von Paracetamol und Acetylsalicylsäure*

Obwohl lange angenommen wurde, die analgetische Wirkung von der Acetylsalicylsäure ähnlichen Substanzen beruhe auf der peripheren Inhibition der Prostaglandinsynthese, blieben Zweifel an der Richtigkeit dieser These. Vielmehr wurde angenommen, dass sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen eine Rolle spielen (Flower & Vane 1972).

Die Entdeckung, dass viele Wirkungen der Acetylsalicylsäure und der Acetylsalicylsäure ähnlicher Substanzen auf der Hemmung der peripheren Prostaglandinsynthese beruhen, war eine wichtige Erkenntnis. Die Wirkungsweise des Paracetamols musste davon auf irgendeine Art und Weise abweichen, weil – obwohl Paracetamol anscheinend wenig oder sogar keine entzündungshemmende Wirkung aufwies, doch deutlich analgetisch und antipyretisch wirksam war. Flower und Vane (1972) konnten zeigen, dass Paracetamol keine Wirkung auf die Prostaglandinsynthese in der Milz besaß, sehr wohl aber eine Wirkung auf die Prostaglandinsynthese im Gehirn aufwies. Daraus wurde geschlossen, dass die analgetische und antipyretische Wirkung des Paracetamols auf eine selektiv zentrale Hemmung der Prostaglandinsynthese zurückzuführen sei, während die geringe entzündungshemmende Wirkung auf einer geringen peripheren Hemmung beruhe. Spätere Untersuchungen bestätigten diese Annahme (Clissold 1986; Swierkosz et al. 2002).

Im Jahre 2006 fanden sich in einer Humanstudie erstmals Ergebnisse, die die Hypothese unterstützen, dass der Mechanismus der analgetischen Wirkung des Paracetamols mit dem serotonergen System in Verbindung stehen könnte (Pickering et al. 2006).

Im Jahre 2001 fanden sich in einer Humanstudie mit Migränepatienten Hinweise auf eine mögliche Suchtentwicklung von Schmerzpräparaten, dabei lag der Anteil der Analgetika mit Coffeinzusatz deutlich über denen ohne Coffein (Fritsche et al. 2001). Da man bei Patienten unter Schmerztherapie mit NSAR und vor allem mit Coffeinzusatz das Phänomen des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes beobachten kann, stellt sich die Frage, ob eine mögliche sich entwickelnde Sucht auf Unkenntnis dieses Umstandes bei den Patienten und dem Versuch, die eigentlich ja durch die

Pharmaka verursachten Kopfschmerzen wiederum mit deren Hilfe zu bekämpfen beruht, oder ob sich die mögliche Sucht aufgrund psychotroper Effekte entwickelt (Shea 1997; Fritsche et al. 2001).

Aufgrund der Uneinheitlichkeit bisheriger Ergebnisse sollte in der vorliegenden Arbeit geprüft werden, inwieweit Paracetamol, Coffein und deren Kombination bei Ratten psychotrope Aktivität besitzen, welche Rolle dem Coffein dabei zukommt und ob Wechselwirkungen zwischen beiden Substanzen zu erkennen sind. Zudem sollte nach einem möglichen prädisponierenden Einfluss von Individualfaktoren gesucht werden. Mittels einer open-field-Versuchsanordnung, dem sogenannten tetradischen Encounter, in der per Videokamera jeweils vier Tiere gleichzeitig über 15 Minuten beobachtet wurde, sollte das Verhalten der einzelnen Tiere untersucht und möglichst genau klassifiziert werden, um mögliche Einflüsse des individuellen Verhaltensprofils auf den Substanzkonsum dokumentieren zu können. In vorangegangenen Untersuchungen hatte sich gezeigt, dass Individualfaktoren, die im Sozialverhalten identifizierbar sind, den Substanzkonsum (Ethanol, Opiat, Amphetamin) von Ratten beeinflussen können (Wolffgramm 1990; Wolffgramm & Heyne 1991; Wolffgramm 1995; Heyne & Wolffgramm 1998).

Nach forcierter Verabreichung, also unfreiwilliger Substanzaufnahme von Paracetamol, Coffein und einer Kombination in einem Akutversuch sollte untersucht werden, inwieweit sich dies, unter Berücksichtigung verschiedener Latenzen, auf das Verhalten der Tiere einerseits und auf das anschließende Konsumverhalten der Tiere andererseits auswirkt.

Ein zweiter Aspekt der Arbeit sollte die ebenfalls bisher kontrovers beurteilte Frage nach einer möglichen Ausbildung einer Paracetamolsucht sein. Hierzu führten wir an männlichen Wistarratten einen Trink-Wahlversuch durch, durch den gezeigt werden sollte, inwieweit die langfristige, freiwillige Einnahme von Paracetamol, Coffein und einer Kombination beider Substanzen zur Ausbildung einer Sucht führt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Tiere und allgemeine Haltungsbedingungen**

Für die vorliegende Arbeit dienten als Versuchstiere 24 männliche Wistarratten (Auszuchtstamm vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin). Die Tiere wogen bei ihrer Ankunft im Labor zwischen 120g und 150g. Nach ihrer Ankunft wurden die Tiere randomisiert in Gruppen à vier Tiere aufgeteilt. Sie wurden dann in Typ 4 Makrolon<sup>®</sup>-Käfige (55cm · 33cm · 20cm) verbracht und zunächst an die menschliche Hand sowie an die Umgebung gewöhnt. Dieses sogenannte „Händeln“ dient in erster Linie dazu, den Stressfaktor durch Herausnehmen der Tiere aus den Käfigen, Wiegen der Tiere oder Hineinstellen und Herausnehmen der Flaschen, auf ein Minimum zu reduzieren. Diese Vorgehensweise ist für Tierexperimente von großer Wichtigkeit, da Stressreaktion in Bezug auf Routinetätigkeiten der Haltung die Untersuchungsergebnisse beeinflussen würden. Je nach Phase des Versuchsplans (s.u.) wurden die Tiere entweder in den o.g. Käfigen in Vierergruppen oder einzeln in Typ 3 Makrolon<sup>®</sup>-Käfigen (43cm · 26cm · 15cm) untergebracht. Der Versuchsraum war klimatisiert, die Temperatur lag bei 18°-22°C, die relative Luftfeuchte bei 50-60%. Die Beleuchtung wurde über eine Zeitschaltuhr geregelt, dieser wurde so eingestellt, dass ein fester Hell-/Dunkelrhythmus von jeweils 12 Stunden pro Phase erreicht wurde. Umschaltzeiten waren jeweils 4h und 16h.

Die Tiere wurden zweimal pro Woche, also nach jeweils 3 oder 4 Tagen in frische Käfige umgesetzt.

Zu den Umsetzterminen wurden Gewichte erhoben und Futter- und Flüssigkeitsverbrauch dokumentiert. Futter (Altromin 1324) und Trinklösungen (je nach Versuchsplan) standen den Tieren ad libitum zur Verfügung. Die Futter- und Flüssigkeitsverbrauchsmengen wurden mittels Differenzrechnung aus der am Messtag gewogenen und der zur Verfügung gestellten Menge. Als Waagen standen für die Erhebung der Tiergewichte eine Satorius<sup>®</sup> U 4500 mit einer Ablesegenauigkeit von  $\pm 0,1g$ , für den Futter- und Flüssigkeitsverbrauch eine Mettler<sup>®</sup> PM 4600 mit einer Ablesegenauigkeit von  $\pm 0,01g$  zur Verfügung.

## 2.2. Versuchsplan

In der vorliegenden Arbeit sollte einerseits untersucht werden, ob Paracetamol allein oder in Kombination ein Abhängigkeitspotential besitzt bzw. ob Coffein die Ausbildung einer Abhängigkeit fördert, andererseits sollte gezeigt, in welcher Art und Weise die forcierte Aufnahme (mittels i.p.-Injektion) dieser Substanzen die direkt anschließende freiwillige Substanzaufnahme und das Verhalten der Tiere beeinflusst. Darüber hinaus wird der Frage nachgegangen, ob ein bestimmtes, z.B. aggressives Verhaltensprofil zur Substanzeinnahme der Tiere im freien Wahlversuch prädestiniert. Der Versuch bestand somit aus drei Abschnitten, die sich zeitlich überschneiden. Die Versuche wurden dabei jeweils an denselben Tieren durchgeführt.

- Tetradische Encounter: Durch Videoaufzeichnung von jeweils vier Tieren konnten mithilfe dieser Versuchsanordnung die Lokomotion und soziale Verhaltensmuster dokumentiert und die einzelnen Tiere anhand klassifiziert werden (siehe 2.4.).
- Trink-Wahlversuch: Bei diesem Versuch wurden den Tieren verschiedene Trinklösungen zur freiwilligen Wahl angeboten. Dabei variierten sowohl das Flüssigkeitsangebot, als auch die Haltungsbedingungen, die Tiere wurden entweder in Vierergruppen oder einzeln gehalten (siehe 2.5.).
- Akutversuch: In dieser Versuchsanordnung wurden nach forciertes, unfreiwilliger Aufnahme durch i.p.-Injektion die Akutwirkungen der Substanzen untersucht, indem die Tiere nach Verabreichung der Substanz in einen zweistöckigen Erfassungsrahmen mit Lichtschranken verbracht wurden (siehe 2.6.).

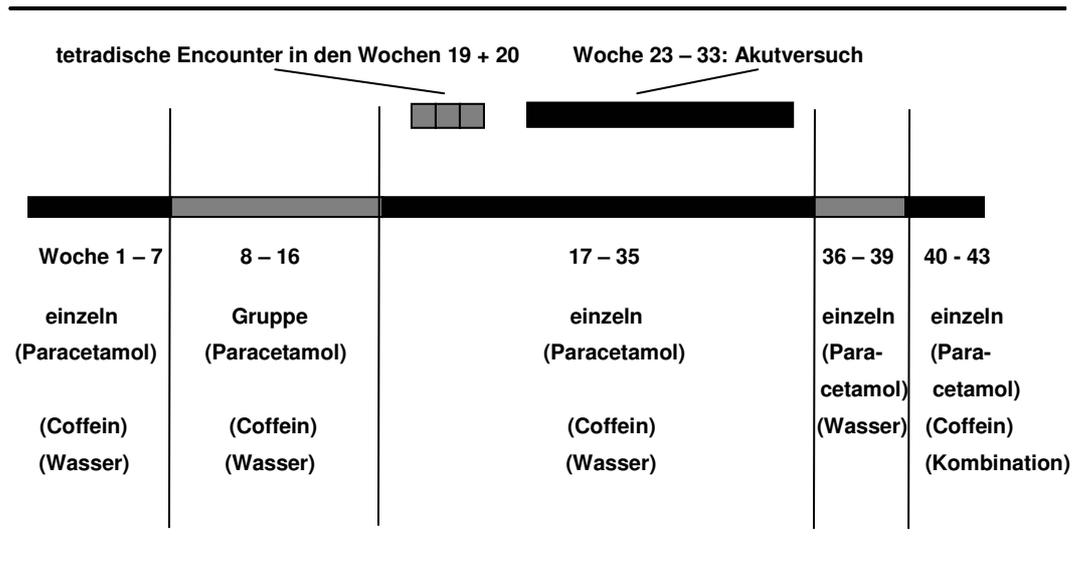


Abb. 1: Zeitlicher Versuchsablauf mit Angabe der Haltungsbedingungen und des Flüssigkeitsangebotes sowie der zeitlichen Einbettung der Encounter und des Akutversuchs

Zu Beginn des Versuches wurden die 24 Tiere über sieben Wochen in Einzelkäfigen gehalten und erhielten neben dem Futter als Trinklösungen Wasser, Paracetamol und Coffein in den jeweils bekannten Dosen. Ab der achten Woche schloss sich die 2. Phase des Langzeit-Trinkversuches an, während derer die Tiere in Gruppen zu je vier Tieren gehalten wurden, bei gleichbleibendem Flüssigkeitsangebot. Ab Woche 17, mit Beginn der 3. Phase des Langzeit-Trinkversuches wurden die Haltungsbedingungen wiederum geändert. Zudem fanden während dieser Phase die tetradischen Encounter statt, am ersten und zweiten Messtag der Versuchswoche 19 und am ersten Messtag der Versuchswoche 20. Während der Wochen 23 – 33 fand der Akutversuch statt. Ab der 36. Woche, mit Beginn der Phase vier, wurde das Flüssigkeitsangebot modifiziert, die Tiere erhielten von nun an für vier Wochen nur noch Wasser und Paracetamol. Ab Woche 40, mit Beginn der fünften Phase des Langzeit-Trinkversuches wurde dieses wieder geändert. Den Tieren wurde nun Wasser, Paracetamol, Coffein und eine Kombination aus Paracetamol plus Coffein als Trinklösungen angeboten. Die sechste Phase entspricht der Abstinenzphase, während der die Tiere in Gruppenhaltung (Gruppen wie in Phase 2) gehalten wurden und nur Wasser als Trinklösung angeboten bekamen. Die letzte Phase bildete der Re-Test, der aus zwei Teilen bestand, zunächst erhielten die Tiere, die sich wieder in Einzelhaltung

befanden, die gewohnten Trinklösungen, Wasser, Paracetamol und Coffein. Nach zwei Wochen wurden die Substanzlösungen durch Zusatz von Chinin vergällt. Der Re-Test dauerte insgesamt vier Wochen.

### **2.3. Substanzen und Flüssigkeitsangebot**

Dem Versuchsplan folgend, wurden allen Tieren folgende Trinklösungen angeboten:

- Wasser
- Paracetamol-Lösung mit einer Konzentration von 2g/l
- Coffein-Lösung mit einer Konzentration von 0,5g/l
- Kombinationslösung aus Paracetamol mit einer Konzentration von 2g/l und Coffein mit einer Konzentration von 0,5g/l.

Paracetamol wurde von der Firma Wasserfuhr in Bonn bezogen unter der Artikelnummer 115. Coffein wurde ebenfalls von der Firma Wasserfuhr in Bonn bezogen unter der Artikelnummer 182.

Die Lösungen wurden zuvor vorbereitet und in 2 Liter Glasflaschen aus braunem Glas in einem lichtundurchlässigen Schrank verwahrt. Das Ansetzen dieser Stammlösungen erfolgte jeweils zweiwöchentlich. Am Tag des Umsetzens an dem auch die Konsumdaten abgelesen und dokumentiert wurden, wurden diese Stammlösungen dann im Verhältnis 1:3 verdünnt, um die für den Versuch gewünschten Konzentrationen zu erhalten.

Alle Trinkflüssigkeiten wurden in Erlenmeyerkolben angeboten, die je nach erwartetem Flüssigkeitsverbrauch in zwei Größen angeboten wurden (50ml- und 100ml-Flaschen). Die Flaschen wurden mit Gummistopfen verschlossen, in deren Mitte sich jeweils ein durchgehendes Glasröhrchen befand (7cm lang, 5mm Innendurchmesser, 1mm Innendurchmesser an der Trinköffnung). Die Tiere konnten die Flüssigkeit durch Lecken zu sich nehmen.

Um das Risiko des Einflusses von Licht auf die chemisch-pharmakologischen Eigenschaften des Paracetamols beziehungsweise des Coffein-Paracetamol-Gemisches zu vermeiden, wurden die Kolben von außen mit einem Kunstharz-Lack (Color-Spray, Kurt Vogelsang GmbH) schwarz eingefärbt.

## **2.4. tetradische Encounter**

### 2.4.1. Versuchsaufbau

Beim tetradischen Encounter werden die Tiere in Vierergruppen in ein „open-field“ verbracht und ihr Verhalten per Videoaufnahme festgehalten. Anschließend wird die Aufnahme anhand von zuvor festgelegten Verhaltensmustern ausgewertet. Es werden sowohl die Lokomotion als auch das Verhalten der Tiere dokumentiert, wobei sich die Verhaltensmuster zu Verhaltensklassen, wie sozial-appetitives, aggressives, defensives u.a. zusammenfassen lassen. Als „open-field“ diente eine quadratische schwarze Holzplatte 1m Seitenlänge mit 40cm hohen schwarzen Seitenwänden. Die Videokamera (SANYO<sup>®</sup> CCD) wird in 2m Höhe zentral über dem „open-field“ angebracht. Die Aufzeichnung dauert 15 Minuten und wird während der Dunkelphase, also in der Aktivzeit der Tiere durchgeführt, es gibt lediglich eine schwache Rotlichtbeleuchtung (25 W Rotlichtbirne). Wenn das letzte Tier in die Versuchsanordnung verbracht worden ist, wird im Sichtfeld der Kamera eine Stoppuhr gestartet, um für die spätere Auswertung ein zeitliches Synchronisationssignal zu haben. Um eine Störung der Tiere zu vermeiden, verlässt der Untersucher während der Aufzeichnung den Raum. Nach 16 Minuten (1 Minute „Sicherheitspuffer“) werden die Tiere wieder aus dem „open-field“ in ihre Heimkäfige verbracht und die Fläche der Versuchsanordnung gründlich gereinigt, um eine Irritation der nachfolgenden Tiere durch Urinspuren oder ähnliches zu vermeiden. An einem Testtag werden alle sechs Gruppen getestet, so dass eine Testsitzung ungefähr 2 Stunden dauert. Die Gruppenreihenfolge, wird von einem zum nächsten Encounter umgekehrt.

Am Morgen des Aufzeichnungstages werden die Tiere mit einem Filzmarker gekennzeichnet, um sie später auseinanderhalten zu können. Die Tiere, die zusammen in ein Encounter kommen, sind dabei immer die Tiere, die während der Gruppenhaltung in einem Käfig gehalten worden sind und sich somit nicht fremd sind. Zum Zeitpunkt der Durchführung der tetradischen Encounter kommen die Tiere aus Einzelhaltung.

Es wurden für jedes Tier drei tetradische Encounter durchgeführt. Der erste dient dabei dazu, die Tiere an die Versuchsanordnung zu gewöhnen. Die beiden letzten werden zunächst in Hinblick auf Stabilität miteinander verglichen und bei der Auswertung zusammengefasst.

#### 2.4.2. Bearbeitung der Encounter

Aufgrund der Vermutung, unterschiedliches räumliches Verhalten und verschiedene Verhaltensmuster könnten Prädiktoren des kontrollierten Konsums sein, wurden durch dieses Verfahren Zustandszeitreihen, sowohl für das räumliche Aufenthaltsmuster, als auch für das Verhalten der Tiere erstellt. In beiden Betrachtungen wurde jeweils ein Aufenthaltsort bzw. eine Verhaltensweise von der folgenden abgelöst, so dass lückenlose Zeitreihen entstanden. Sowohl die Lokomotion als auch das Verhalten waren somit zu jedem Zeitpunkt definiert.

Die Videoaufnahme wurde in Echtzeit in einen Computer mit HTB 386-Software übertragen und mittels einer „Screen-Machine II“-Einschubkarte (Summagraphic<sup>®</sup>) auf dessen Monitor dargestellt. Die Dateneingabe, Datenverwaltung und spätere Analysen erfolgten anhand des arbeitsgruppeninternen Programmpaketes ZAMPANO (**Z**eitreihen-**A**nsalysen, **M**esswertlisten-**P**rocessing, **A**usführung **N**utzergesteuerter **O**perationen).

Für die Erfassung des Verhaltens musste zunächst anhand eines Ethogramms und einer Klassifikation des Verhaltens ein Typsatz definiert werden, der alle zu unterscheidenden Verhaltensmuster enthielt. Die einzelnen Verhaltenstypen mussten sich dabei gegenseitig ausschließen. Das Kommentieren des Verhaltens erfolgte für jedes Tier parallel zur lokomotorischen Auswertung. Das aktuelle Verhalten wurde in Echtzeit auf dem Monitor des Rechners beobachtet, einem der vordefinierten Muster zugeordnet und auf ein Aufnahmegerät (SONY<sup>®</sup> Minidiscplayer) diktiert. Später wurde die Minidisc in Echtzeit und ohne Unterbrechung abgehört. Dabei wurden die diktierten Typen auf dem Graphiktablett mit dem Stift angeklickt. Auf dem Tablett war eine Tabelle verzeichnet, die alle Verhaltenstypen enthielt. Der Rechner notierte jedes Anklicken zusammen mit der aktuellen Versuchszeit. Die Verhaltenstypen bezogen sich hier auf eine labororientierte Aufstellung, die das Verhaltensrepertoire von Ratten im Encounter beinhaltet. Basis dieser Aufstellung war das bei den ersten Encountertests verwendete Repertoire (Wolffgramm 1990a), welches sich wiederum auf frühere Verhaltensbeschreibungen bezieht (Mackintosh et al. 1977).

Das „open-field“ wurde in 16 quadratische Felder mit einer Seitenlänge von 25cm eingeteilt. Die Bewegung wurde auf dem Computer in Echtzeit

beobachtet und die Bewegungen der Tiere mit Hilfe eines elektronischen Stiftes auf einem Graphiktablett (Summa Sketch II, SUMMAGRPHICS®) verfolgt. Der Rechner notierte nun jedes Überqueren der Quadrantengrenzen.

Durch das Setzen des zeitlichen Synchronisationssignals zu Beginn jeder Aufzeichnung war es möglich, die Auswertung der Lokomotion und auch des Verhaltens zeitparallel durchzuführen und so auch die räumliche und zeitliche Beziehung der Tiere zueinander zu dokumentieren. Als Ergebnis der Bearbeitung der Videoaufzeichnungen lagen für jedes tetradische Encounter Ortskoordinaten-Zeitreihen für jedes der vier Tiere vor.

Die einzelnen Lokomotionsparameter und Verhaltensmuster sind in Tabelle 1 zusammengefasst und nachfolgend erläutert.

Tab. 1: Beschreibung der Lokomotionsparameter und Verhaltensmuster

<b><u>Lokomotion:</u></b>	<b><u>Verhalten:</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zurückgelegter Weg im gesamten Zeitraum</li> <li>• zurückgelegter Weg in den ersten 300 s</li> <li>• zurückgelegter Weg in den letzten 300 s</li> <li>• Differenz des zurückgelegten Weges zwischen ersten und letzten 300 s</li> <li>• Zeitanteil des Aufenthalts in Ecken in Prozent der Gesamtzeit</li> <li>• Zeitanteil des Aufenthalt im Zentrum in Prozent der Gesamtzeit</li> <li>• Verweilzeit an einem Ort &gt; 5s</li> <li>• Laufgeschwindigkeit &gt;4cm/sec</li> <li>• Laufgeschwindigkeit &gt;8cm/sec</li> <li>• Kumulative Raumnutzung</li> <li>• Distanz zum Partner</li> <li>• Zeitprozent mit Distanz zum Partner gleich Null (gleiches Feld)</li> <li>• Statistische Präferenz für Aufenthalt der Tiere im gleichen Feld</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nichtsoziale</i> <i>Verhaltenstypen:</i> Ruhen, Laufen, Putzen, Aufrichten, Objektbezug, Sichern, Genitalputzen</li> <li>• <i>„Freundlich“ -soziale</i> <i>Verhaltenstypen:</i> Kontakt, Inspizieren, Fremdputzen</li> <li>• <i>spielerische</i> <i>Verhaltenstypen:</i> Verfolgen, Animieren, Balgen</li> <li>• <i>defensive Verhaltenstypen:</i> Abwehren, Ausweichen, Fliehen, Drohen, Boxen</li> <li>• <i>submissive Verhaltenstypen:</i> Rückenlage, Ducken, Freezing</li> <li>• <i>aggressive Verhaltenstypen:</i> Anmachen, Niederwerfen, Aufreiten, Aufreitversuch, Kämpfen</li> </ul>

### 2.4.3. Beschreibung der Lokomotionsparameter (verändert nach Wolffgramm 1990a)

Durch die Analyse der Ortskoordinaten-Zeitreihen sollte für jedes Tier seine lokomotorische Aktivität, sein räumliches Aufenthaltsmuster und sein Abstand zu den anderen Tieren des Encounters untersucht werden. Als Maß für die lokomotorische Aktivität wurde der insgesamt zurückgelegte Weg ermittelt. Die Veränderung der Aktivität vom Beginn zum Ende eines Encounters wurde dadurch berücksichtigt, dass der Weg innerhalb der ersten 5 Minuten mit dem Weg während der letzten 5 Minuten verglichen wurde. Das räumliche Aufenthaltsmuster der Tiere wurde durch die relativen Aufenthaltszeiten in den vier Ecken und in den vier Zentrumsflächen repräsentiert. Die Raumnutzung über den gesamten Testzeitraum von 15 Minuten wurde über einen Raumnutzungskoeffizienten quantifiziert. Der Raumnutzungskoeffizient (RN) wurde nach der folgenden Formel berechnet (Wolffgramm 1991a).

$$RN = 1 / (N \cdot \sum_{i=1}^N p_i^2)$$

N: Zahl der möglichen, prinzipiell gleichwahrscheinlichen Aufenthaltsorte (hier 16)

$p_i$ : beobachtete, relative Aufenthaltshäufigkeit in Feld i.

Hält sich ein Tier in jedem Feld gleich lange auf, so beträgt  $RN = 1$ , die Raumnutzung also 100%. Hält sich ein Tier über die gesamte Zeit nur in einem der 16 Felder auf, so beträgt  $RN = 1/16$ , die Raumnutzung wäre in diesem Fall 6,25%. Welche Raumareale tatsächlich genutzt werden, lässt sich anhand des Raumnutzungskoeffizienten nicht feststellen.

Um das räumliche Verhalten in Bezug auf die Encounterpartner zu untersuchen, wurde die Distanz der Tiere zu einander berechnet. Anhand der Ortskoordinaten-Zeitreihe kann zu jedem Zeitpunkt der Abstand zweier Tiere ermittelt werden. Die Abstände wurden in fünf Klassen aufgeteilt: 0 Felder (beide Tiere im selben Feld), 1, 2, 3, 4 Felder. Aus der Verteilung der Abstände lässt sich die mittlere Distanz zu den Encounterpartnern berechnen.

Um beurteilen zu können, ob ein Aufenthalt im selben Feld (Distanz 0) vermieden oder bevorzugt wird, wurde ein Präferenzfaktor für den Aufenthalt im selben Feld ermittelt. Der Präferenzfaktor ( $\gamma$ ) gibt die relative Abweichung eines beobachteten Wertes ( $o$ ) vom Erwartungswert ( $e$ ) an. Letzterer wird auf der Basis eines Nullmodells berechnet (Thimm et al. 1974). Die Formel für den Präferenzfaktor lautet:

$$\gamma = (o - e) / e$$

Als Nullmodell wurde angenommen, dass sich die Tiere unabhängig voneinander bewegen, das heißt, zufällig in einem Feld zusammentreffen. Die Berechnung der Erwartungswerte geht von den beobachteten Aufenthaltshäufigkeiten der Tiere in den Feldern des "open-fields" aus. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich zwei Tiere in einem bestimmten Feld aufhalten, ist – unter der Annahme der Unabhängigkeit – das Produkt der einzelnen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Tiere für dieses Feld. Die Summe der erwarteten Wahrscheinlichkeiten für jedes Feld ist dann gleichbedeutend mit der Gesamtwahrscheinlichkeit, dass sich die beiden Tiere im gleichen Feld aufhalten. Anhand dieses Erwartungswertes und der beobachteten Werte kann dann der Präferenzfaktor berechnet werden.

Für jedes Tier sollte der relative zeitliche Anteil und die Häufigkeit, mit dem jedes Verhaltensmuster gezeigt wurde, das Verhalten gegenüber den anderen Tieren und das Verhalten der anderen Tiere gegenüber dem jeweiligen Fokustier bestimmt werden.

#### 2.4.4. Beschreibung der Verhaltenstypen (verändert nach Wolffgramm 1990a)

##### **Nichtsoziale Verhaltensweisen:**

- Ruhen: Unbeweglichkeit ohne Beschäftigung mit dem eigenen Körper, einem Objekt oder einem Partner.
- Laufen: Ungerichtete Fortbewegung ohne Kontakt zu einem Partner oder Bezug zur Umgebung.
- Putzen: Kratzen oder Knabbern im eigenen Fell oder Putzbewegungen mit den Vorderpfoten über den Kopf.
- Aufrichten: Vorderpfoten verlassen den Boden, ohne dass es dabei zu Sozialkontakt kommt, das kann frei oder mit Abstützen erfolgen.
- Objektbezug: Die Ratte beschäftigt sich mit einem unbelebten Objekt. Dies kann stationär oder bei langsamer Lokomotion erfolgen.
- Sichern: Das Tier streckt sich ohne Kontakt zu Partnern und hebt die Nase. Häufig kommt es dabei zu rhythmischen Seitwärtsbewegungen des Kopfes. Die Vorderpfoten verlassen den Boden nicht.
- Genitalputzen: Auf den Hinterbeinen ruhend wird mit starker Körperbeugung die Schnauze an den Genitalbereich geführt. Genitalputzen erfolgt häufig nach Aufreithandlungen.

##### **Soziale Verhaltensweisen:**

Kontaktierende Verhaltensweisen:

- Kontakt: Nasen- oder Pfotenkontakt mit dem Kopf, Schulter, Flanke oder Extremität eines Partners. Der Kontakt ist nicht aggressiv, ein „Verschieben“ des Partners findet nicht statt.
- Inspizieren: Schnauzenkontakt mit der Anogenitalregion des Partners.
- Fremdputzen: Knabbern am Fell eines Partners, ohne dass dieser dagegen Abwehrverhalten zeigt.

#### Spielerisches Verhalten:

- Verfolgen: Gerichtetes Hinterherlaufen hinter einem Partner.
- Animieren: Spielerisches schnelles Entfernen vom Partner, häufig danach mit erneuter Annäherung in einem Bogen.
- Balgen: Schnell wechselnde, im Zeitmittel anteilig symmetrische Interaktion mit intensivem Körperkontakt.

#### Defensives Verhalten:

- Abwehren: Aktive Reaktion auf die Annäherung eines Partners. Dieser wird berührt oder sogar weggestoßen.
- Ausweichen: Nach Annäherung eines Partners entfernt sich die Ratte ein kurzes Stück, ohne den Partner von sich aus zu berühren.
- Fliehen: Ähnlich wie Ausweichen, jedoch schnelles und weites Entfernen vom Partner.
- Drohen: Gespannte Unbeweglichkeit in frontaler Konfrontation zum Partner, auf allen vier Pfoten oder auf den Hinterpfoten stehend. In der Regel ist die Schnauze geöffnet, die Zähne sind entblößt.
- Boxen: Aufrichten in Konfrontation mit dem Partner, bei gleichzeitigen Paddelbewegungen mit den Vorderpfoten. Es kann, muss aber nicht zu Pfotenkontakt kommen.

#### Submissives Verhalten:

- Rückenlage: Erdulden einer Niederwerfaktion durch den Partner. Die Extremitäten mindestens einer Körperhälfte verlassen den Boden, so dass das Tier in Seiten- oder Rückenlage kommt.
- Ducken: Passives Erdulden einer Aufreithandlung verbunden mit Unbeweglichkeit.
- Freezing: Nach einem Angriff einer anderen Ratte bleibt das Tier unbeweglich über mehrere Sekunden starr liegen.

#### Aggressives Verhalten:

- Anmachen: Offensive Frontal- oder Seitwärtsannäherung an ein anderes Tier mit Schnauze und/oder Pfote, wobei das Tier verschoben wird, wenn es sich wehrt.
- Niederwerfen: Angriff auf die Flanke des Partners, dieser muss mindestens teilweise aus dem Stand geworfen werden, wobei der Angreifer danach meist im rechten Winkel über dem Partner liegt.
- Aufreiten: Annäherung von hinten an den Partner, Vorderpfoten werden diesem auf den Rücken gelegt und eine Aufreithandlung wird vollzogen. Dem folgt Genitalputzen des Partners.
- Aufreitversuch: Wie Aufreiten, wobei jedoch die Aufreithandlung nicht vollendet werden kann.

Bei der Dokumentation der sozialen Verhaltensmuster wurde immer notiert, gegen welche(n) Partner das Muster gerichtet war.

Mit einem zweiten geübten Beobachter wurde eine Kreuzkommentierung vorgenommen und über eine Kreuzkoinzidenzberechnung (Wolffgramm & Heyne 1990) verglichen. Ein Koinzidenzkoeffizient von Null zeigt eine vollständige Unabhängigkeit (nicht Übereinstimmung), ein Koinzidenzkoeffizient von +1 eine vollständige Übereinstimmung der beiden Kommentationen an. Im vorliegenden Fall wurde im Vergleich mit einem weiteren Beobachter eine Inter-Rater-Reliabilität von  $r = 0,68$  erreicht und bewegte sich damit in einem zulässigen Rahmen.

Aus den gemachten Beobachtungen sollte jedes Tier charakterisiert werden, sowohl hinsichtlich der Lokomotion als auch des Verhaltens. Diese Individualcharakterisierung sollte dann mit dem Einnahmeverhalten verglichen werden.

## 2.5. Trinkversuch

### 2.5.1. Versuchsplan

- Phase 1: Wasser, Paracetamol-Lösung (2g/l), Coffein-Lösung (0,5g/l), Tiere in Einzelhaltung (Woche 1 – 7)
- Phase 2: Wasser, Paracetamol-Lösung (2g/l), Coffein-Lösung (0,5g/l), Tiere in Gruppenhaltung (Woche 8 – 16)
- Phase 3: Wasser, Paracetamol-Lösung (2g/l), Coffein-Lösung (0,5g/l), Tiere in Einzelhaltung (Woche 17 – 35)
- Phase 4: Wasser, Paracetamol-Lösung (2g/l), Tiere in Einzelhaltung (Woche 36 – 39)
- Phase 5: Wasser, Paracetamol-Lösung (2g/l), Coffein-Lösung (0,5g/l), Kombinationslösung aus Paracetamol (2g/l) und Coffein (0,5g/l) Tiere in Einzelhaltung (Woche 40 – 43)
- Phase 6: Abstinenzphase, Tiere in Gruppenhaltung ohne Substanzangebot (Dauer: 12 Wochen)
- Phase 7a: Re-Test, Wasser, Paracetamol-Lösung (2g/l), Coffein-Lösung (0,5g/l), Tiere in Einzelhaltung
- Phase 7b: Re-Test, Wasser, Paracetamol-Lösung (2g/l) vergällt mit Chinin als Bitterstoff, Coffein-Lösung (0,5g/l) vergällt mit Chinin als Bitterstoff, Tiere in Einzelhaltung

(Während der ersten beiden Phasen wurden die Tiere betreut von Dipl. psych. Eric Götz, der während dieser Zeit den Versuch allein betreute, ab der Phase drei wurde dieser von mir übernommen).

Der Trinkversuch beginnt mit der Phase 1, während der die Tiere erstmals Erfahrungen mit den angebotenen Substanzen machen, die Phasen 2 bis 5 stellen eine Variation des Substanzangebotes dar. Die anschließende Abstinenzphase (Phase 6) ist Voraussetzung für die Untersuchung, ob sich möglicherweise eine Sucht eingestellt hat. Nach der Abstinenz werden den Tieren die bekannten Substanzen wieder angeboten und nach zwei Wochen durch den Zusatz von Chinin vergällt.

Voraussetzung für die Ausbildung einer Sucht können anhand dieses Verfahrens überprüft werden. Es sind dies: Der „kontrollierte Konsum“, die

Ausbildung eines Substanz-, eventuell auch eines Suchtgedächtnisses (Heyne et al. 2000) und das in Kauf nehmen aversiver Begleitumstände. „Kontrollierter Konsum“ bedeutet, der Substanzkonsum der Tiere bewegt sich während des Langzeit-Trinkversuchs vor der Abstinenzphase auf einem hohen Niveau. Der Überprüfung, ob sich bei den Tieren ein langzeit-überdauerndes Substanzgedächtnis ausgebildet hat, dient die Abstinenzphase, hier zeigt sich, ob sie nach Abstinenz einen hohen Wiedereinstieg zeigen und das erhöhte Einnahmehiveau auch beibehalten. Durch die Bitterstoff-Vergällung wird geprüft, ob die Tiere aversive Begleiterscheinungen in Kauf nehmen, um die Substanz aufzunehmen.

#### 2.5.2. Bearbeitung deraltungsdaten

Als Halungsdaten lagen für jedes Tier in 3- oder 4-Tagesabständen erhobene Messwerte von Körpergewicht, Futtermverbrauch und Flüssigkeitsverbrauch aus den verschiedenen Trinkflaschen vor. Die im Weiteren beschriebene Vorgehensweise und die Analysen wurden an einem PC-Rechner mit dem ZAMPANO-Programmpaket durchgeführt. Die erhobenen Halungsdaten wurden in Tages-, Halbwochen-, Wochen- und Zweiwochenwerte umgewandelt. Es lagen dann für die Körpergewichte, Futter- und Flüssigkeitseinnahme, sowie für die eingenommenen Substanzdosen Messwert-Zeitreihen vor. Die Dosen für Coffein und Paracetamol wurden dabei jeweils in mg/kg Körpergewicht/Tag berechnet.

Innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen wurden für alle Parameter der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung (SD) berechnet. Dies sind Größen der beschreibenden Statistik, wobei die Standardabweichung ein Maß für die Abweichung der gemessenen Einzelwerte vom Mittelwert ist. Zudem wurde der Standardfehler des Mittelwertes (SEM) ermittelt. Der SEM ist ein Schätzwert, der, bei Annahme einer normalverteilten Grundgesamtheit, die Streuung der gemessenen Stichprobenmittelwerte um den „echten“ Mittelwert angibt.

## **2.6. Akutversuch**

### 2.6.1. Versuchsaufbau

Um die Akutwirkung von Paracetamol, Coffein und Kombinationen dieser beiden Substanzen im Hinblick auf ihre erregenden und dämpfenden Effekte zu untersuchen wurde der folgende Akutversuch durchgeführt. Hierzu wurde an 18 Versuchstagen im Abstand von jeweils 2 oder 3 Tagen den Tieren nach einer vorangehenden 24-stündigen Abstinenzphase, während der sie nur Wasser und Futter erhielten, jeweils eine der folgenden (Substanz-) Gemische per i.p.-Injektion verabreicht. Injiziert wurde entweder Coffein (10mg/kgKG), Coffein (10mg/kgKG) + Paracetamol (40mg/kgKG), Coffein (10mg/kgKG) + Paracetamol (80mg/kgKG), Paracetamol (40mg/kgKG), Paracetamol (80mg/kgKG) oder Kochsalzlösung.

Um den Wirkungseintritt der verabreichten Substanzen beobachten zu können, wurde außerdem die Latenz zwischen der Verabreichung und dem Einsetzen des Tieres in die Versuchsanordnung variiert, so dass die Tiere entweder 5, 25 oder 65 Minuten nach der Injektion in die Rahmen verbracht wurden, beziehungsweise 20, 40 oder 80 Minuten nach Injektion das Flüssigkeitsangebot in der Versuchsanordnung erhielten. Insgesamt kam es hier also zu 18 verschiedenen Möglichkeiten, wobei jedes Tier jede Variante genau einmal erhielt. Die Verabreichung folgte dabei einem randomisierten Versuchsplan. Während dieser Versuchsreihe befanden sich die Tiere in Einzelhaltung. Zur Injektion wurden sie aus dem Einzelkäfig entnommen und danach zunächst wieder in den Käfig verbracht. Die Testeinheit wurde in der Dunkelphase durchgeführt, also in der aktiven Phase der Ratten. Die Injektionsprozedur verlief für die Tiere weitgehend stressfrei, da sie von der Hand durchgeführt wurden, an die sie gewöhnt waren. Nach Verstreichen der jeweiligen Latenz wurden sie in die Versuchsanordnung gesetzt, wobei die Injektionen ihren festgelegten Latenzen folgend zeitlich so gesetzt wurden, dass jeweils vier Versuchsanordnungen gleichzeitig gestartet werden konnten. Zur Erfassung des Verhaltens der Ratte während des Versuchs standen jeweils zwei quadratische Erfassungsrahmen (ACTIFRAME<sup>®</sup>-System) zur Verfügung, entwickelt von der Firma Gerb Electronic Berlin, mit einer Grundfläche von 39cm x 39cm. Die jeweils 16 Lichtschranken beider Ausrichtungen hatten zueinander einen Abstand von 2,2cm. Es wurden je zwei Systeme

übereinander installiert, um Aufrichtaktionen der Tiere miterfassen zu können. Die Koordinaten des Tieres wurden ermittelt aus dem Schattenwurf des Tieres innerhalb des Lichtschrankenrasters, wobei der jeweilige Mittelpunkt als Aufenthaltsort gewertet wurde. Die Rahmen hatten eine Höhe von 9cm. Die Leuchtdioden mit einem Durchmesser von 0,5cm lagen in der Mitte. Die Rahmen waren so angeordnet, dass der untere auf Klötzchen stehend in einer Höhe von 3,2cm lag, der obere im Abstand von 3,9cm über dem ersten. Die Lichtschrankenraster befanden sich somit in 7,7cm und 20,6cm Höhe. Es ergab sich eine Gesamthöhe der Versuchsanordnung von 25,1cm.

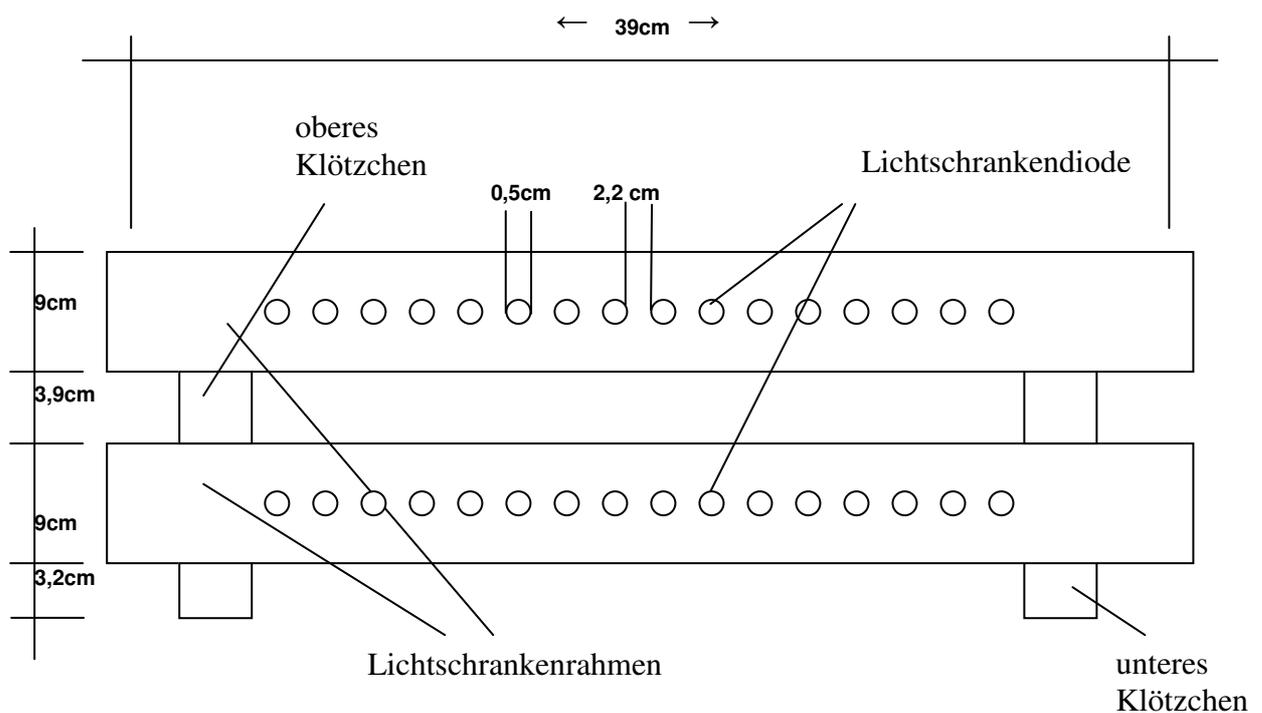


Abb.2: Innere Seitenansicht eines quadratischen ACTIFRAME<sup>®</sup>-Erfassungsrahmens des Akutversuchs mit Darstellung der Lichtschrankendiode.

Die Tiere befanden sich 30 Minuten in den Rahmen. Nach 15 Minuten erhielten sie das gewohnte Flüssigkeitsangebot mit Wasser, Paracetamol und Coffein, wobei die Positionierung der Trinkflaschen genau festgelegt und bei jedem

Versuch gleich war. Die Höhe der Flaschen war dabei so gewählt, dass sich die Tiere zum Trinken aufrichten mussten und so von den Lichtschranken des oberen Rahmens erfasst wurden. In der Rahmenhälfte mit den Trinkflaschen wurde eine transparente Plexiglas-Halbwand eingebracht, die diesen Bereich aufteilte in zwei Kompartimente.

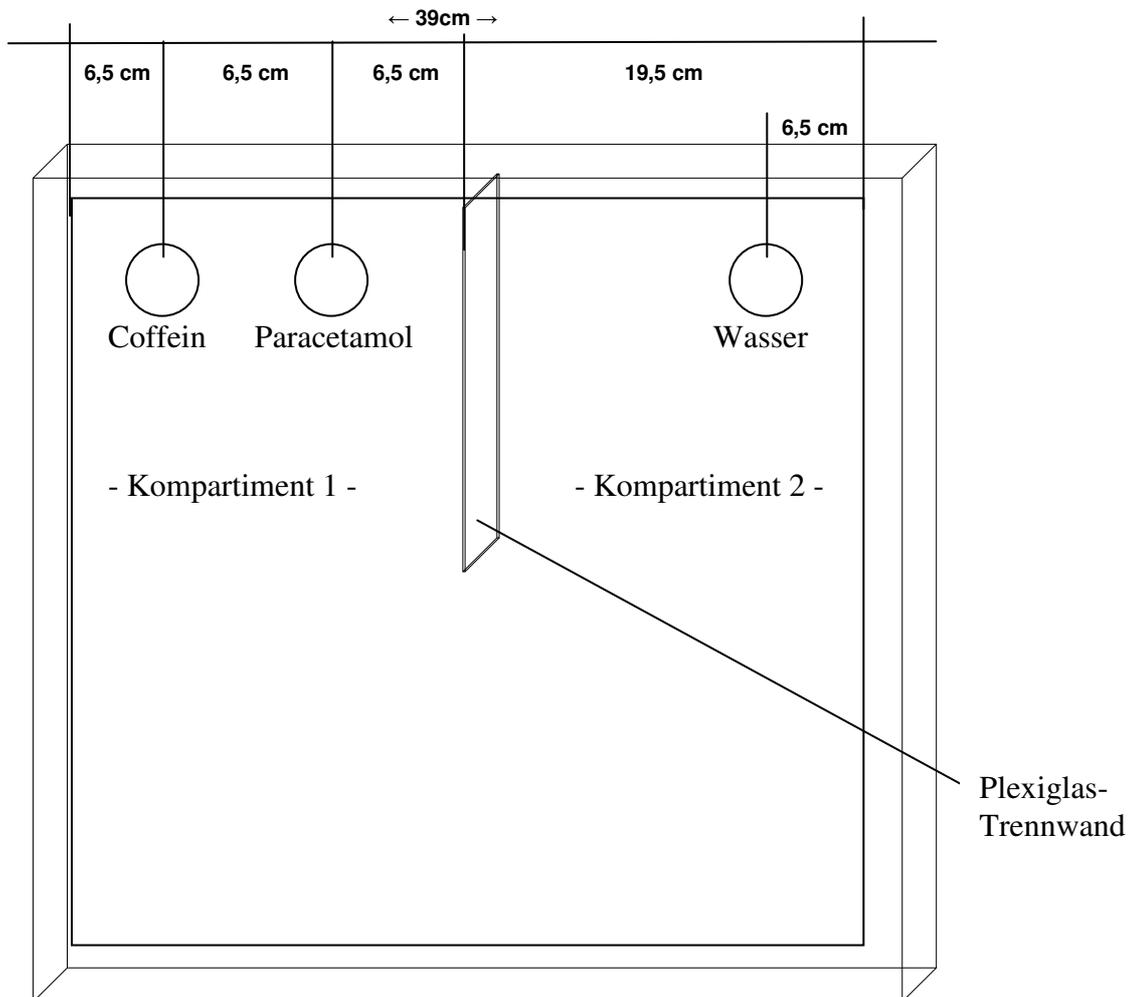


Abb. 3: Aufsicht auf die Versuchsanordnung aus dem Akutversuch: Quadratischer ACTIFRAME® - Erfassungsrahmen mit Darstellung der Kompartimente, eines für das Substanzangebot (Kompartiment 1) und eines für Wasser (Kompartiment 2) innerhalb derer den Tieren die verschiedenen Flüssigkeiten angeboten wurden, getrennt durch eine Plexiglas- Trennscheibe. Die Kreise entsprechen dabei den Positionen, an denen die Trinköffnungen der Flaschen mündeten.

Im Kompartiment 1 wurde den Tieren in getrennten Flaschen Paracetamol und Coffein, im Kompartiment 2 Wasser angeboten. Der Flüssigkeitsverbrauch während dieser 15 Minuten wurde nachher gesondert dokumentiert und später den Verbrauchsdaten aus den Heimkäfigen zugeschlagen. Hierdurch sollte dokumentiert werden, inwieweit sich die Verabreichung von Substanz per Injektion auf die Substanzpräferenz für das frei wählbare Flüssigkeitsangebot auswirkt.

Jeder Lichtschrankenrahmen ist mit einer Steuereinheit verbunden, welche die Koordinaten des Tieres berechnet und speichert. Die Steuereinheiten fragen in bestimmten zeitlichen Abständen die Koordinaten des Tieres ab, wobei diese Samplerate vom Experimentator festgelegt wird. In dieser Testeinheit betrug sie 50ms. Das ACTIFRAME<sup>®</sup>-System setzt voraus, dass bestimmte Versuchsbedingungen zuvor festgelegt sind. So werden Versuchsbezeichnungen und Testdauer vom Experimentator eingegeben. Die im Zeitverlauf des Tests erhobenen Zeitreihen werden dann weiterverarbeitet und als „Rohdaten-Files“ in einem PC-AT-Rechner gespeichert.

#### 2.6.2. Weiterführende Analyse der Testrahmen-Daten

Die Rohdaten aus dem Testrahmen-Registriersystem wurden in Binärdateien gespeichert. Im Anschluss konnten die Daten über das off-line-Analyseprogramm „ARNO“ (Föhr Medical Instruments) bzw. über Varianten desselben analysiert werden. Das Programm berechnet die zeitlichen Verläufe der erhobenen Lokomotionsparameter der Tiere über die Dauer der Aufzeichnung. Diese Parameter werden dabei aus dem gesamten Datenmaterial extrahiert, es handelt sich somit um abgeleitete Messgrößen. Dabei bestimmt der Experimentator, welche Parameter ermittelt werden, wie die Zeitintervalle während der Analyse eingeteilt und welche Stationen welchem Messplatz zugeordnet werden. Anhand verschiedener auswählbarer Parameter (z.B. zurückgelegter Weg und Laufstrecken, Bewegungsunruhe, Dauer der Ruheperiode, Anzahl und Zeitanteil der Aufrichtaktionen in Prozent, Zeitanteil der Ecken Aufenthalte in Prozent...) kann das Verhalten der Tiere differenziert analysiert werden.

Die in diesem Versuch ausgewählten Parameter waren:

- *zurückgelegter Weg* (beschreibt den pro Minute zurückgelegten Weg),
- *Anzahl der Laufstrecken* (gibt die Zahl der durch Ruhen unterbrochenen Laufereignisse an),
- *Zeitanteil Laufen in Prozent der Gesamtzeit* (beschreibt den Zeitanteil, den das Tier mit Bewegungen oberhalb der festgesetzten Grenze, gemessen in passierten Lichtschranken pro Minute, verbracht hat),
- *Zeitanteil Ruhen in Prozent der Gesamtzeit* (beschreibt den Zeitanteil, den das Tier mit Bewegungen unterhalb der festgesetzten Grenze, gemessen in passierten Lichtschranken pro Minute, verbracht hat),
- *Zeitanteil Aufenthalt in den Kompartimenten 1 + 2 in Prozent der Gesamtzeit* (beschreibt den Zeitanteil, den das Tier in einem der beiden festgelegten Kompartimente verbracht hat),
- *Zeitanteil Aufrichten in Prozent der Gesamtzeit* (beschreibt den Zeitanteil von vertikalen Aufrichtaktionen des Tieres),
- *Anzahl der Aufrichtaktionen* (beschreibt die Häufigkeit der Aufrichtaktionen).

Im ACTIFRAME®-Erfassungsrahmen nimmt der Schwerpunkt des Tierschattens einen Standort ein. Dieser Standort wird als Kreis mit einem vom Benutzer festlegbaren Radius definiert, der Standortkreis. Solange der Schwerpunkt innerhalb des Standortkreises bleibt, werden alle (kleineren) Schwerpunktbewegungen nicht als Lokomotion, sondern als „Bewegungsruhe“ gewertet. Erst wenn der Schwerpunkt den Standortkreis verlässt, wird eine Lokomotion registriert und es ergibt sich ein neuer Standort mit einem neuen Standortkreis. Wurde ein Standort nur kurz eingenommen (z.B. < 1 Sekunde), dann gilt dies als „schnelle Lokomotion“ bzw. „Laufen“. Verharrt das Tier lange (z.B. > 10 Sekunden) auf einem Standort, gilt dies als „Ruhen“ bzw. Immobilität.

## **2.7. Statistik**

Der überwiegende Teil der vorliegenden Daten sind Stichproben von unabhängigen Messwerten. Ausnahmen bilden die Zeitverläufe, Haltungsdaten, der jeweilige Testparameter in Rahmen und nacheinander erhobene Werte jeweils desselben Tieres. Von allen Messdaten, also auch von den voneinander abhängigen Messungen, wurden Mittelwerte, Standardfehler des Mittelwertes

und 95% Konfidenzintervalle bestimmt. Nach der Formulierung der Nullhypothese der Lage wurden parametrische Tests (Varianzanalysen) oder - falls diese nicht zulässig waren - nicht parametrische Rangtests (H-Test nach Kruskal-Wallis) zur statistischen Überprüfung zwischen unabhängigen Messdaten verwandt. Bei einem Vergleich von nur zwei unabhängigen Stichproben fand der nicht parametrische U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney Anwendung. Die verteilungsabhängigen Verfahren (nicht parametrische Tests) wurden immer dann genutzt, wenn parametrische Verfahren nicht durchgeführt werden konnten, so z.B. wenn keine Normalverteilung der Stichproben vorlag oder die Standardabweichungen sehr stark voneinander differierten. Der Bartlett-Test war das statistische Verfahren, um als Voraussetzung für eine Varianzanalyse die Homogenität der Varianzen zu überprüfen. Die Nullhypothese der Varianzanalysen lautete, dass zwischen den zu vergleichenden Testgruppen kein echter Unterschied der Stichprobenmittelwerte besteht, dass also alle Gruppen derselben Grundgesamtheit entstammen. Bei signifikanten Ergebnissen wurden anschließend Detailvergleiche durchgeführt, um zu untersuchen, welche Einzelunterschiede für den Gesamtunterschied verantwortlich sind.

Für das Verwerfen der Nullhypothese galt, wenn nicht anders angegeben, eine Irrtumswahrscheinlichkeit erster Ordnung von mindestens  $p < 0,05$  bei zweiseitiger Testung als signifikant. Der Erhebung der Daten liegt in der vorliegenden Arbeit ein exploratives Vorgehen zugrunde, woraus sich eine Vielzahl von Zielvariablen ergibt. Dies hat Konsequenzen für eine mögliche Häufigkeit statistisch signifikanter Ergebnisse, da bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% jedem zwanzigsten signifikanten Ergebnis ein Zufall zugrunde liegt. Mit der Anzahl der Test, nimmt dieser sogenannte  $\alpha$ -Fehler zu. Wird eine Hypothese mit einer Anzahl  $m$  von Tests untersucht, so kann der  $\alpha$ -Fehler des einzelnen Tests soweit absenkt werden, dass der kumulierte  $\alpha$ -Fehler wieder ein vorgegebenes Niveau annimmt. Dies geschieht mittels der Bonferoni-Korrektur, die wir aber nicht vorgenommen haben, da wir über mögliche Beziehungen zwischen den verschiedenen unabhängigen Variablen keine Aussage machen konnten. Bei der Wertung der vorliegenden Ergebnisse musste dieser Umstand daher berücksichtigt werden.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Testrahmen-Akutversuch**

##### **3.1.1. Akutwirkung von Paracetamol, Coffein und der Kombination beider Substanzen auf das Verhalten ohne Berücksichtigung der verschiedenen Latenzzeiten**

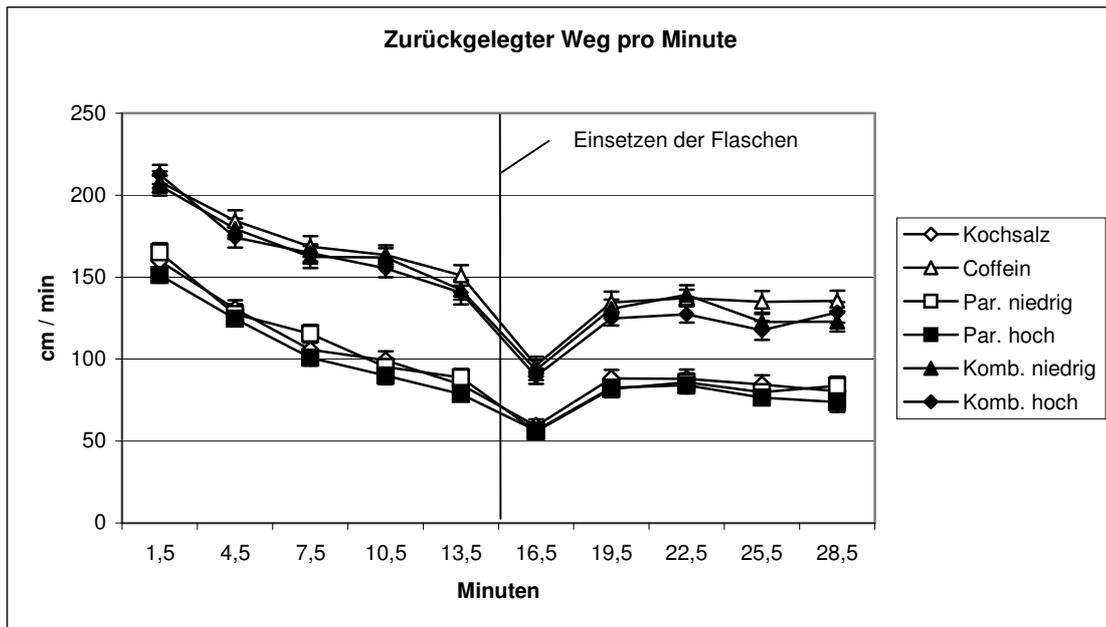
Zur vergleichenden Analyse der Akutwirkungen werden folgende Verhaltensweisen herangezogen:

- Zurückgelegter Weg in cm,
- Zeitanteil des Aufenthaltes im Kompartiment 1 in Prozent der Gesamtzeit,
- Zeitanteil des Aufenthaltes im Kompartiment 2 in Prozent der Gesamtzeit,
- Zeitanteil Ruhen in Prozent der Gesamtzeit,
- Zeitanteil Aufrichten in Prozent der Gesamtzeit.

Die Vergleiche basieren dabei auf 10 · 3 Minuten-Blöcken.

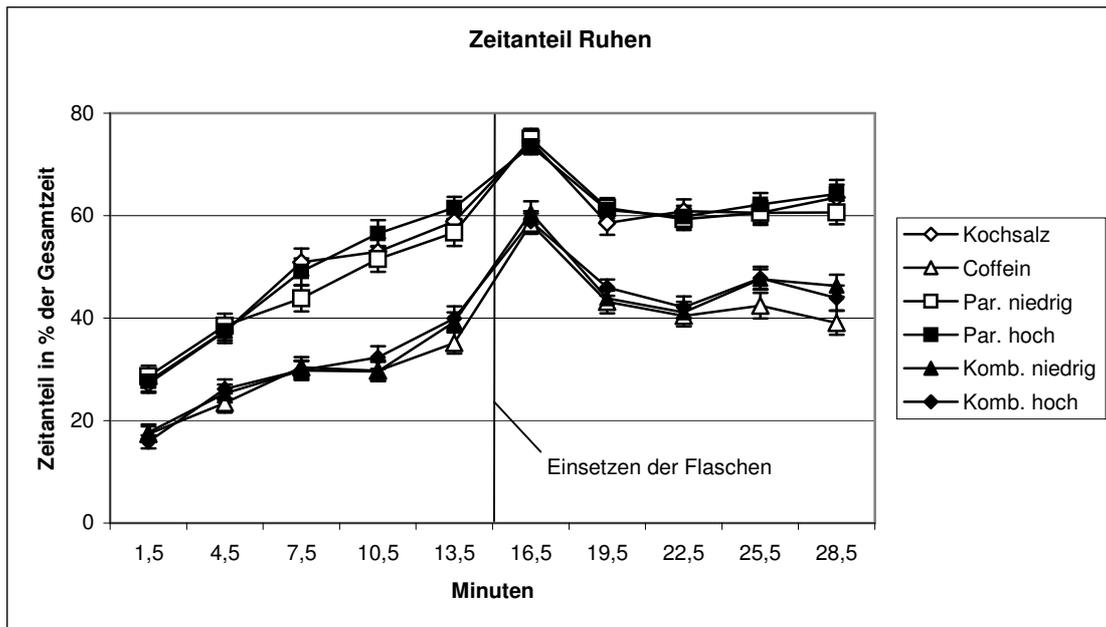
Um unterschiedliche Effekte der verabreichten Substanzen zu dokumentieren, soll hier zunächst gezeigt werden, welche Effekte der einzelnen Substanzen im Vergleich der jeweiligen Kontrolltiere, also denen, die mit dem Vehikel (0,9% NaCl) behandelt wurden, gefunden wurden:

- Vehikel
- Coffein-Verabreichung von Coffein (10mg/kgKG)
- Par. niedrig entspricht der Verabreichung von Paracetamol (40mg/kgKG)
- Par. hoch entspricht der Verabreichung von Paracetamol (80mg/kgKG)
- Komb. niedrig entspricht der Verabreichung von der Kombination aus Coffein (10mg/kgKG) und Paracetamol (40mg/kgKG)
- Komb. hoch entspricht der Verabreichung von der Kombination aus Coffein (10mg/kgKG) und Paracetamol (80mg/kgKG)



**Abb.4: Zurückgelegter Weg pro Minute (Mittelwerte ± SEM) aller Tiere ohne Berücksichtigung der Latenzen zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung. Par. entspricht Paracetamol in jeweils niedriger und hoher Dosierung, Komb. entspricht der Kombinationslösung aus Coffein plus Paracetamol in jeweils niedriger und hoher Dosierung**

Es zeigt sich bei der Betrachtung der in Abbildung 4 dargestellten Mittelwerte für den pro Minute zurückgelegten Weg ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen den Tieren, die mit dem Vehikel oder Paracetamol behandelt wurden und denjenigen, die Coffein oder eine Kombination aus Coffein und Paracetamol erhalten hatten. Die unterschiedliche hohe Anteil von Paracetamol bei den Paracetamol- und den Kombinationsbehandlungen erbrachten keine unterschiedlichen Ergebnisse. Deutlich zu erkennen ist die Abnahme des pro Minute zurückgelegten Weges zum Zeitpunkt des Einstellens der Flaschen.



**Abb.5: Zeitanteil Ruhen in Prozent der Gesamtzeit (Mittelwerte  $\pm$  SEM) aller Tiere ohne Berücksichtigung der Latenzen zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung. Par. entspricht Paracetamol in jeweils niedriger und hoher Dosierung, Komb. entspricht der Kombinationslösung aus Coffein plus Paracetamol in jeweils niedriger und hoher Dosierung**

Wie bei den in Abbildung 4 dargestellten Mittelwerten für den zurückgelegten Weg, zeigt sich auch bei den in Abbildung 5 dargestellten Mittelwerten für den Zeitanteil, während derer die Tiere sich nicht bewegten – teilweise verursacht durch Trinken – ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen den Tieren, die mit dem Vehikel oder Paracetamol behandelt wurden und denjenigen, die Coffein oder eine Kombination aus Coffein und Paracetamol erhalten hatten. Die unterschiedlichen Dosen der Paracetamol- und der Kombinationsbehandlung erbrachten hier ebenfalls keine unterschiedlichen Ergebnisse. Der Effekt zum Zeitpunkt des Einstellens der Flaschen wird in Form einer Zunahme des Ruheanteils in Prozent der Gesamtzeit deutlich.

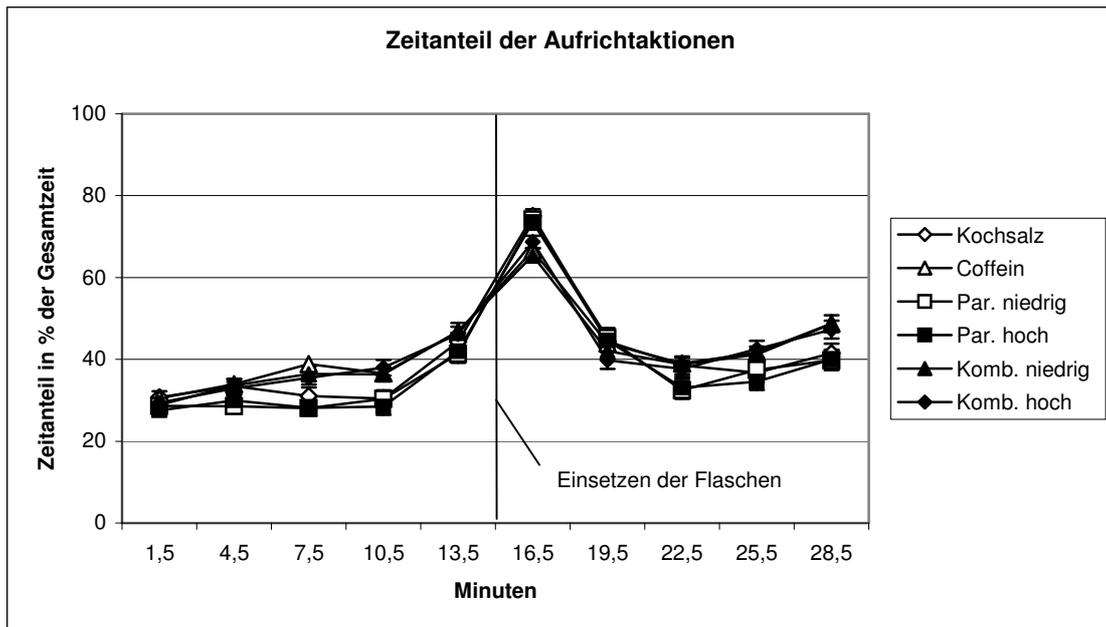


Abb.6: Zeitanteil der Aufrichtaktionen in Prozent der Gesamtzeit (Mittelwerte  $\pm$  SEM) aller Tiere ohne Berücksichtigung der Latenzen zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung. Par. entspricht Paracetamol in jeweils niedriger und hoher Dosierung, Komb. entspricht der Kombinationslösung aus Coffein plus Paracetamol in jeweils niedriger und hoher Dosierung

Bei der Betrachtung der in Abbildung 6 dargestellten Mittelwerte für den Zeitanteil, den die Tiere aufgerichtet waren, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tieren, unabhängig von der Lösung, die ihnen zuvor verabreicht wurde. Die verschiedenen Latenzzeiten sind hier nicht berücksichtigt. Sehr deutlich zeigt sich hier die Zunahme des Zeitanteils, den die Tiere aufgerichtet verbringen zum Zeitpunkt des Einstellens der Flaschen in die Versuchsanordnung.

### 3.1.2. Auswirkungen verschiedener Latenzzeiten zwischen Verabreichung und Versuchsbeginn auf das Verhalten

#### 3.1.2.1. bezogen auf den Parameter „zurückgelegter Weg“

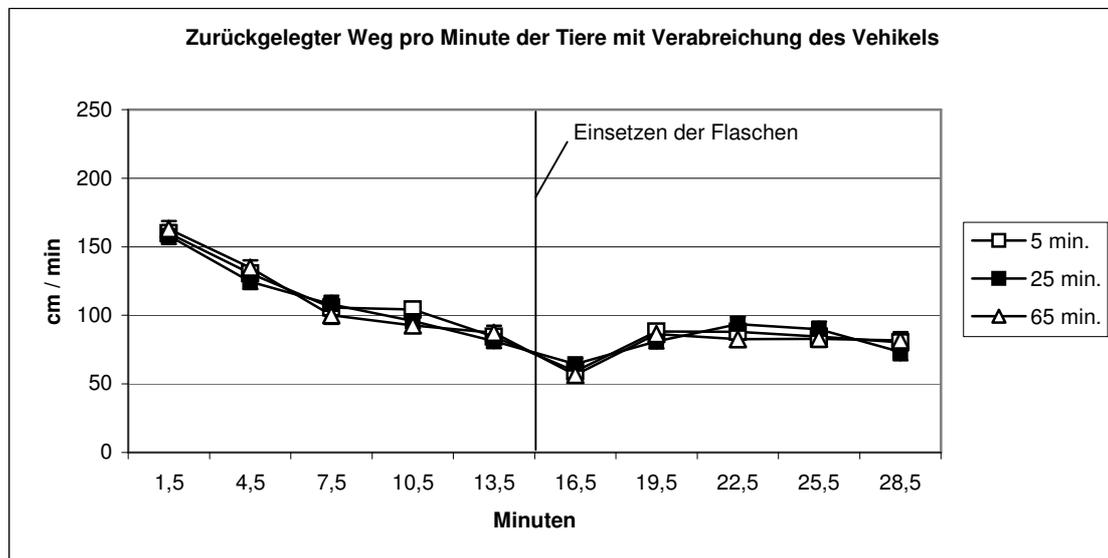
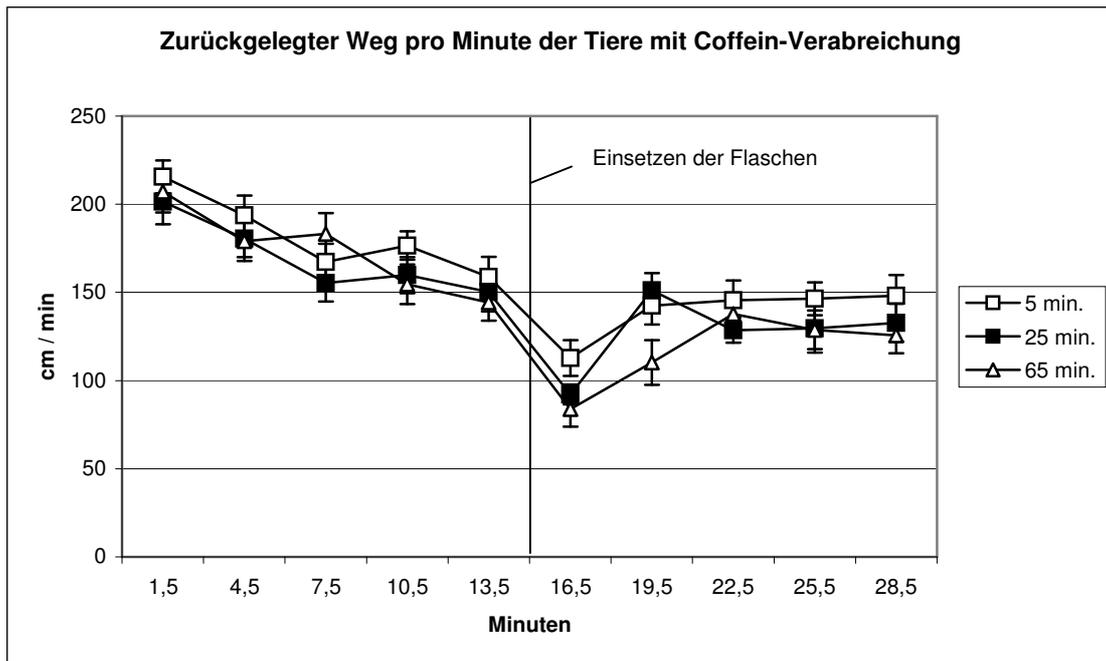


Abb.7: Zurückgelegter Weg pro Minute (Mittelwerte  $\pm$  SEM) der Tiere mit Verabreichung des Vehikels mit Berücksichtigung der Latenzen (5, 25 oder 65 Minuten) zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung.

Bei der Darstellung des Parameters „zurückgelegter Weg“ (Abb. 7) für die Tiere, die das Vehikel verabreicht bekommen hatten, wird deutlich, dass die verschiedenen Latenzzeiten zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung, keine signifikanten Auswirkungen hatte.



**Abb.8: Zurückgelegter Weg pro Minute (Mittelwerte  $\pm$  SEM) der Tiere mit Verabreichung von Coffein mit Berücksichtigung der Latenzen (5, 25 oder 65 Minuten) zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung.**

Gleiches gilt für die Tiere, die Coffein verabreicht bekommen hatten (Abb. 8). Die verschiedenen Latenzen zwischen Verabreichung und Versuchsbeginn erbrachten auch hier keine signifikant unterschiedlichen Werte hinsichtlich des Parameters „zurückgelegter Weg“.

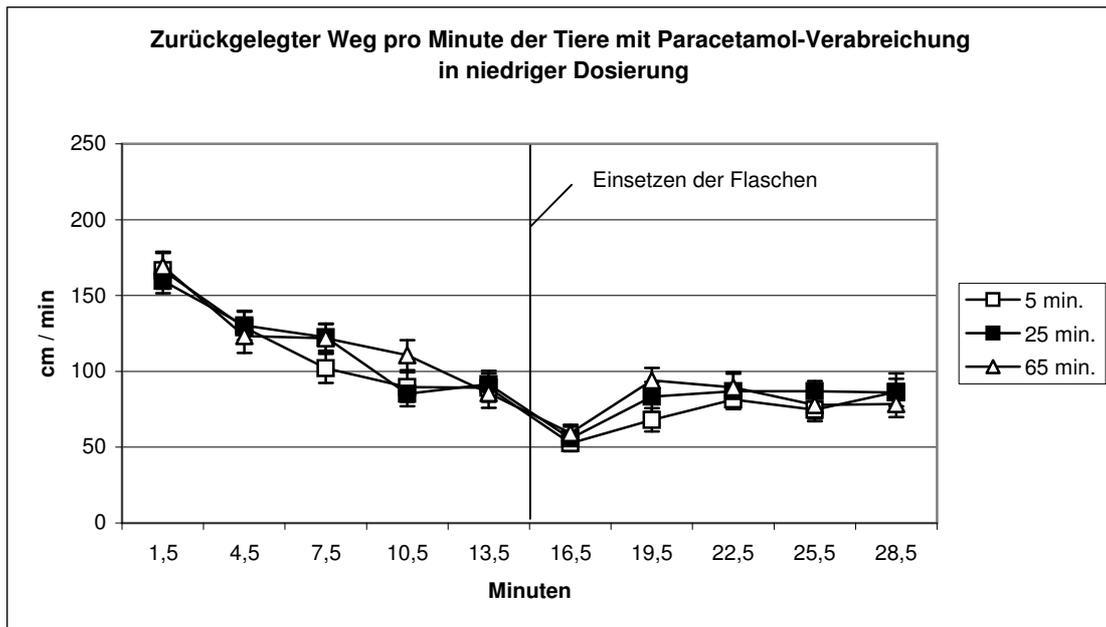


Abb.9: Zurückgelegter Weg pro Minute (Mittelwerte  $\pm$  SEM) der Tiere mit Verabreichung von Paracetamol in niedriger Dosierung mit Berücksichtigung der Latenzen (5, 25 oder 65 Minuten) zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung

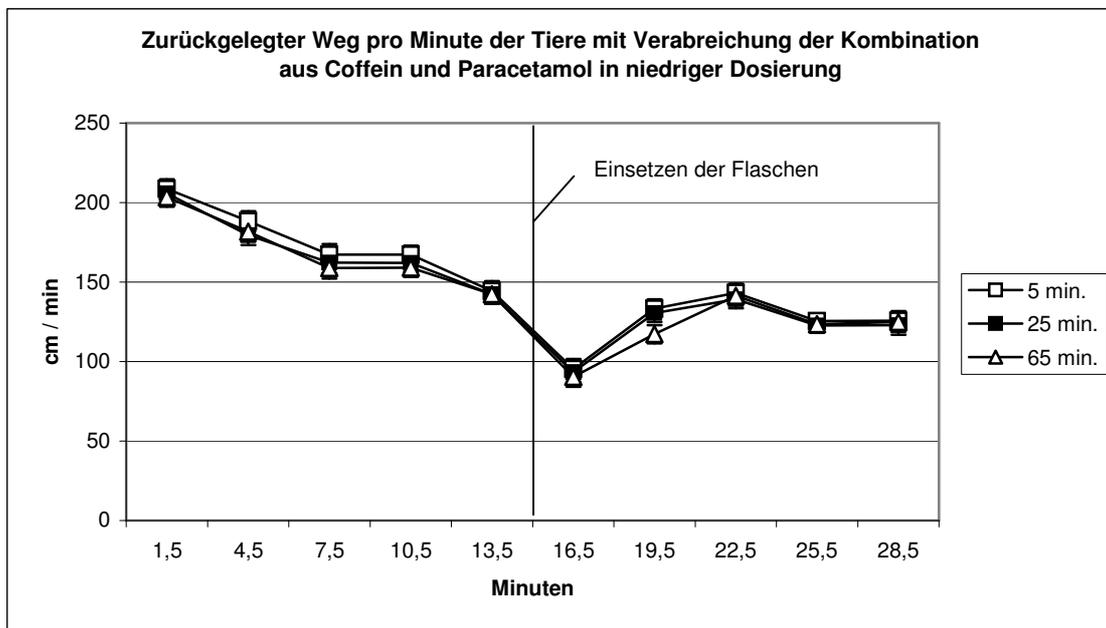
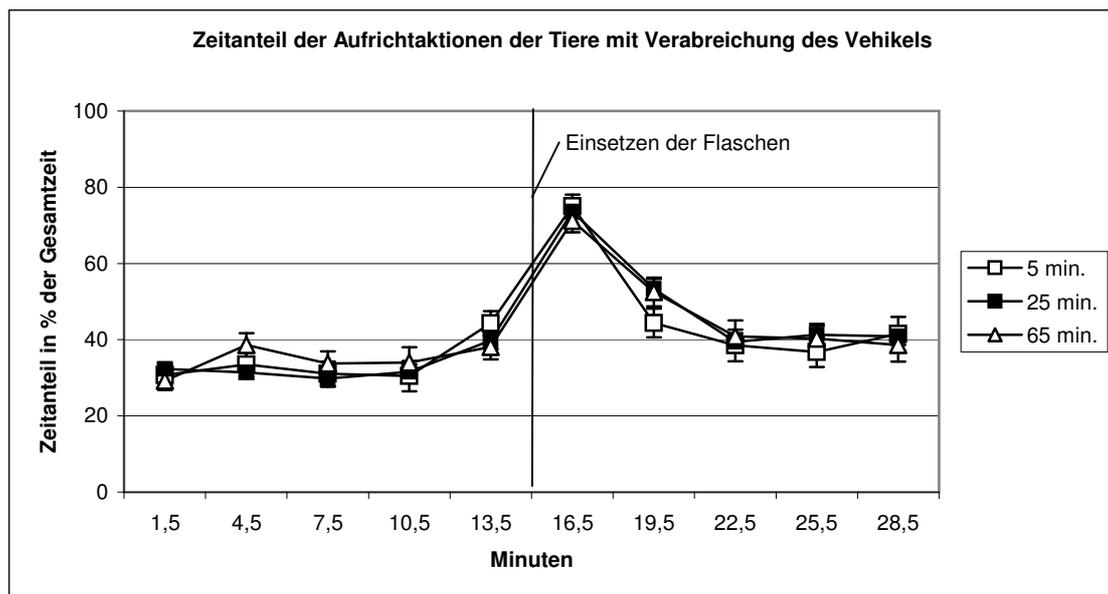


Abb.10: Zurückgelegter Weg pro Minute (Mittelwerte  $\pm$  SEM) der Tiere mit Verabreichung von Kombinationslösung aus Coffein und Paracetamol in niedriger Dosierung mit Berücksichtigung der Latenzen (5, 25 oder 65 Minuten) zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung

Es zeigt sich bei der Betrachtung des in Abbildung 9 dargestellten Parameters „zurückgelegter Weg“ für die Tiere, die zuvor Paracetamol in der niedrigen Dosierung und für die, die die Kombination aus Coffein und Paracetamol in der niedrigen Dosierung (Abb. 10) verabreicht bekommen hatten, die unterschiedlichen Latenzzeiten zwischen Verabreichung der Substanzen und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung keinen signifikanten Einfluss auf den Parameter „zurückgelegter Weg“ hatten. Unterschiede zwischen den Verabreichungen hoher oder niedriger Paracetamol-Dosen bzw. Kombinationslösungen mit hohem oder niedrigem Paracetamol-Anteil bestanden nicht. Deutlich wird auch hier die Abnahme des zurückgelegten Weges nach dem Einsetzen der Flaschen.

### 3.1.2.2. bezogen auf den Parameter „Zeitanteil der Aufrichtaktionen“



**Abb.11: Zeitanteil der Aufrichtaktionen in Prozent an der Gesamtzeit (Mittelwerte  $\pm$  SEM) der Tiere mit Verabreichung des Vehikels unter Berücksichtigung der Latenzen (5, 25 oder 65 Minuten) zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung**

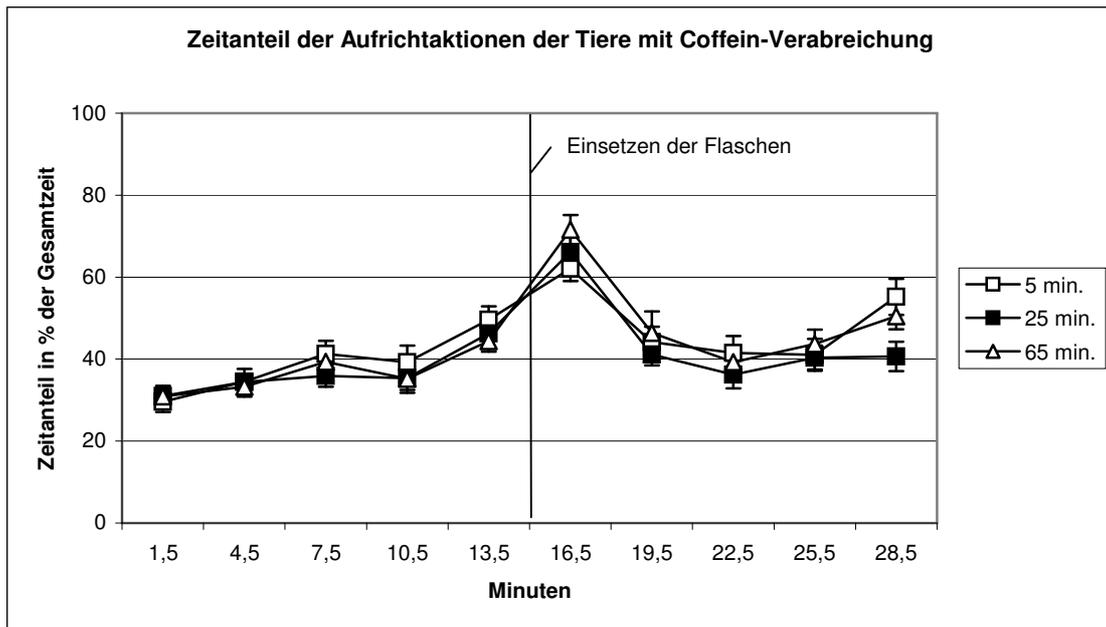


Abb.12: Zeitanteil der Aufrichtaktionen in Prozent an der Gesamtzeit (Mittelwerte  $\pm$  SEM) der Tiere mit Verabreichung von Coffein unter Berücksichtigung der Latenzen (5, 25 oder 65 Minuten) zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung

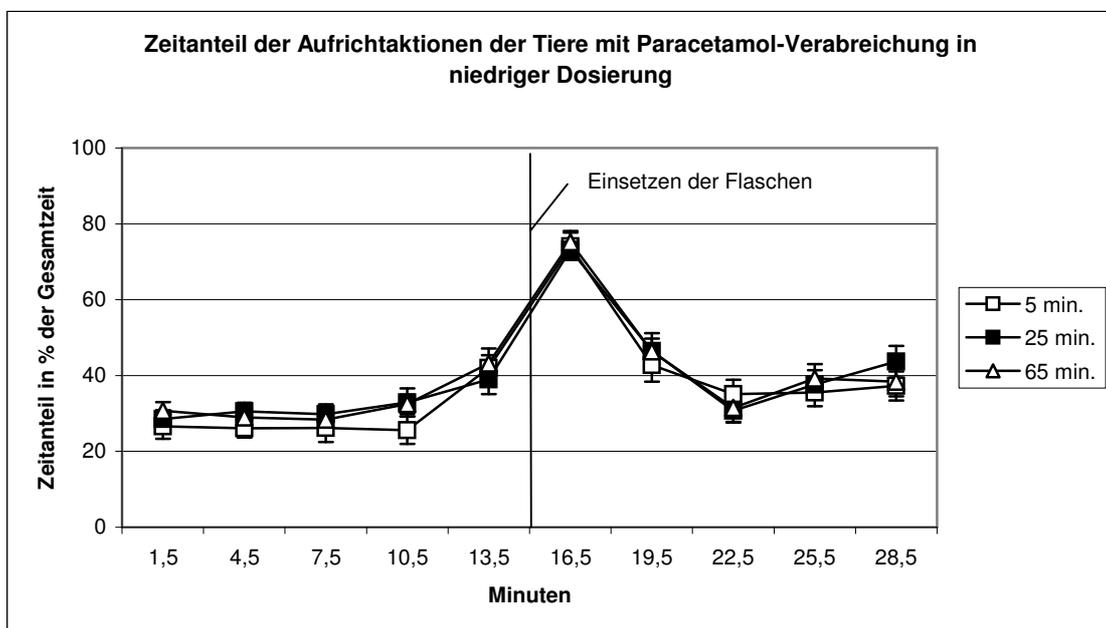
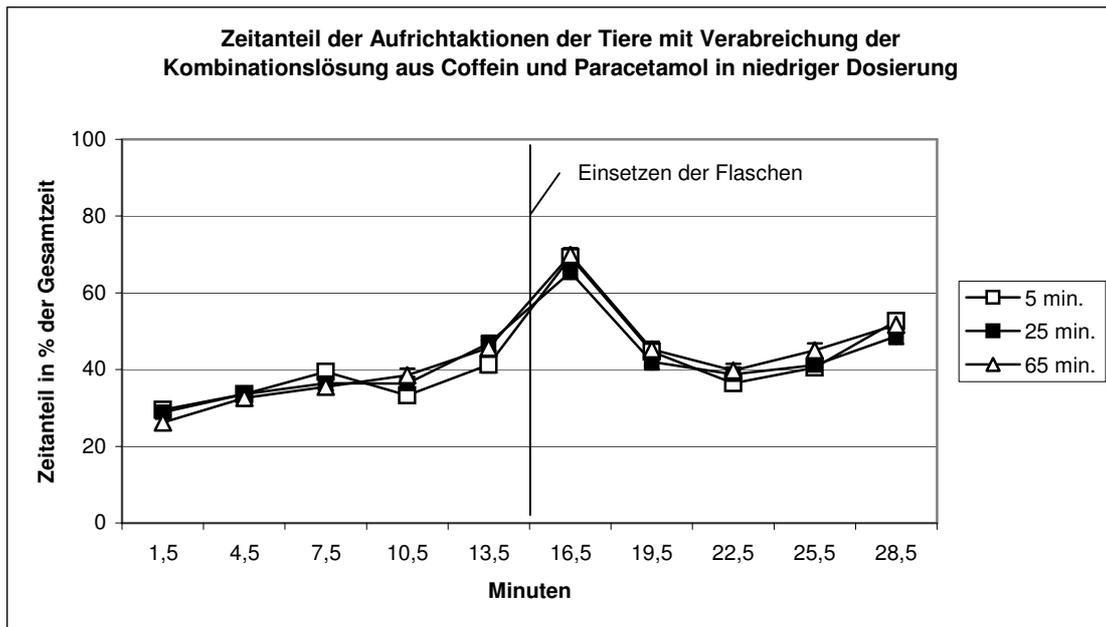


Abb.13: Zeitanteil der Aufrichtaktionen in Prozent an der Gesamtzeit (Mittelwerte  $\pm$  SEM) der Tiere mit Verabreichung von Paracetamol in niedriger Dosierung unter Berücksichtigung der Latenzen (5, 25 oder 65 Minuten) zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung



**Abb.14:** Zeitanteil der Aufrichtaktionen in Prozent an der Gesamtzeit (Mittelwerte  $\pm$  SEM) der Tiere mit Verabreichung der Kombinationslösung aus Coffein und Paracetamol in niedriger Dosierung mit Berücksichtigung der Latenzen (5, 25 oder 65 Minuten) zwischen Verabreichung und dem Verbringen der Tiere in die Versuchsanordnung

Die verschiedenen Latenzen zwischen Verabreichung und Versuchsbeginn hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Parameter „Zeitanteil der Aufrichtaktionen“. Deutlich wird eine Zunahme des Zeitanteils, den die Tiere in aufgerichteter Haltung verbrachten nach dem Einsetzen der Flaschen. Dieser Effekt ist bei allen Tieren in ähnlicher Stärke ausgeprägt.

### 3.1.3. Einfluss der Verabreichung der Substanzen auf das Trinkverhalten der Tiere während des Akutversuchs

Insgesamt bestand eine große Vielfalt der Trinkmengen und eine große Streuung für die Coffein-, die Paracetamol-Trinklösung und die Gesamttrinkmenge (inklusive Wasser) ohne dass in der statistischen Überprüfung ein signifikanter Zusammenhang zu der vorherigen Verabreichung der verschiedenen Substanzen nachzuweisen war.

Eine weitere Arbeitshypothese war, dass – auch wenn es zunächst keinen signifikanten Effekt der Verabreichung der Substanzen auf das nachfolgende Trinkverhalten der Tiere gab – die Gesamtbetrachtung nicht ausschließt, dass an den Rändern des Spektrums Effekte nachweisbar sein können.

Es wurde angenommen, es könnte eine Beziehung bestehen zwischen exzessiven Trinkmengen und bestimmten vorherigen Substanzverabreichungen. Daher wurden für die Gesamtverteilung der Trinkmengen Quantile berechnet. Daraufhin wurden die Gruppen der Tiere gesondert betrachtet, die bezogen auf die Trinkmenge Coffein oder Paracetamol oberhalb der 90er Perzentile lagen.

Das Ergebnis war signifikant mit einem  $\chi^2(1)$ -Wert von 5,62 entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$ . Es besagte, dass eine exzessive Einnahme von Paracetamol mit einer Trinkmenge von über 12,6 ml unterdurchschnittlich häufig bei den Tieren zu beobachten war, die zuvor mit Coffein behandelt worden waren. Keine Effekte bestanden für die Einnahme von Coffein und die Gesamttrinkmenge.

Damit existiert ein Einfluss zwischen der Verabreichung von Coffein auf die nachfolgende exzessive, freiwillige Einnahme von Paracetamol.

## 3.2. Trink- Wahl -Versuch

### 3.2.1. Langzeitentwicklung von Körpergewicht, Futterverbrauch und Gesamttrinkmenge

Der Trink-Wahl-Versuch dauerte 43 Wochen bis zum Beginn der Abstinenzphase. In Abständen von jeweils 3 oder 4 Tagen (2 mal wöchentlich) wurde bei jedem Tier Gewicht, Futter- und Flüssigkeitsverbrauch bestimmt und protokolliert. Die Anfangsgewichte der Tiere betragen im Mittel  $258\text{g} \pm 4,5$  (im Folgenden: Mittelwert  $\pm$  SEM), das durchschnittliche Gewicht am Ende der Versuchszeit lagen bei  $550\text{g} \pm 13,4$ . Der mittlere Futterverbrauch jedes Tieres zu Beginn des Versuchs betrug pro Tag  $26,2\text{g} \pm 0,6$ . Am Ende des Versuchs betrug er pro Tag  $27,7\text{g} \pm 0,5$ .

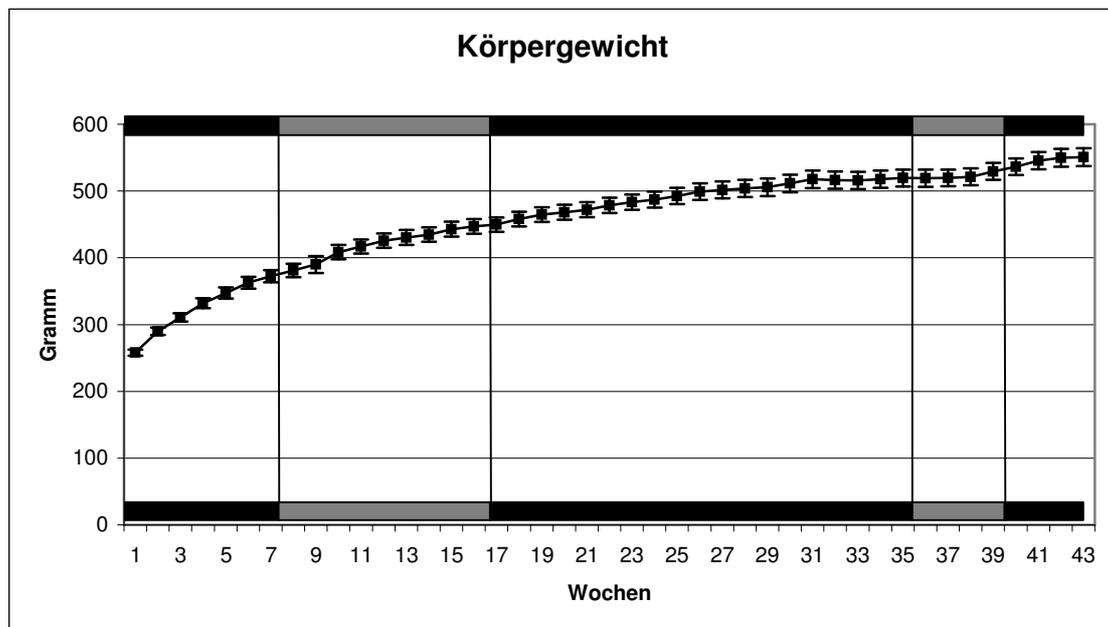


Abb.15: Zeitverlauf der Gewichte über den gesamten Versuchszeitraum bis zur Abstinenzphase (Mittelwerte  $\pm$  SEM). Der erste dunkle Teil des Balkens entspricht der ersten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der erste graue Teil des Balkens entspricht der zweiten Phase des Trinkversuchs (Gruppenhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der zweite dunkle Teil des Balkens entspricht der dritten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der zweite graue Teil des Balkens entspricht der vierten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol), der dritte dunkle Teil des Balkens entspricht der fünften Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein, Kombination).

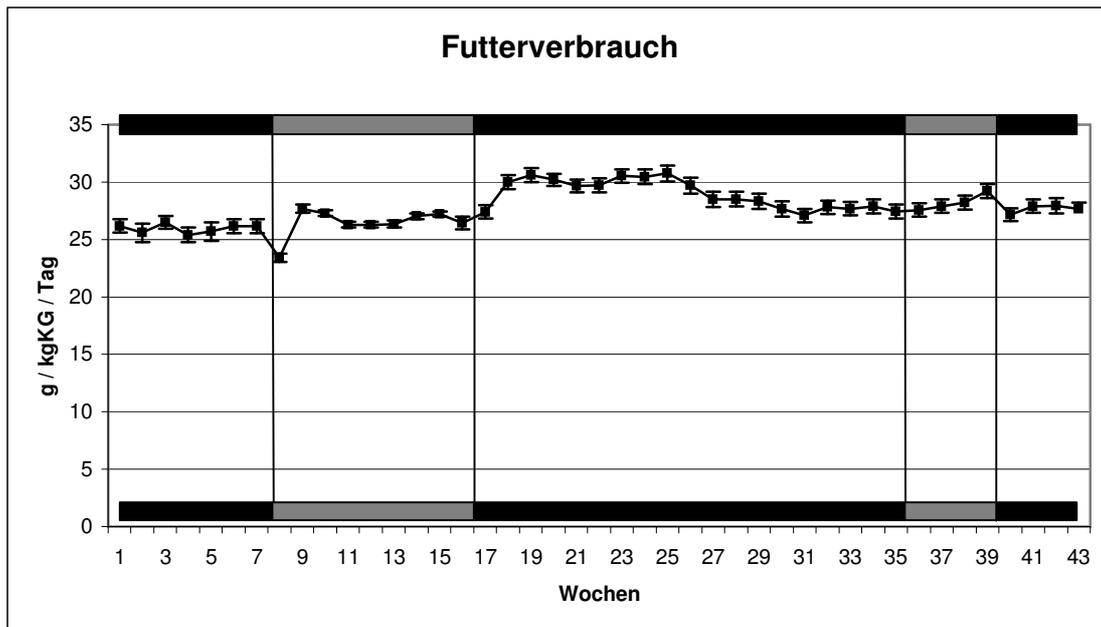


Abb.16: Zeitverlauf der Futtermaufnahme in g/kgKG pro Tag über den gesamten Versuchszeitraum bis zur Abstinenzphase (Mittelwerte  $\pm$  SEM). Der erste dunkle Teil des Balkens entspricht der ersten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der erste graue Teil des Balkens entspricht der zweiten Phase des Trinkversuchs (Gruppenhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der zweite dunkle Teil des Balkens entspricht der dritten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der zweite graue Teil des Balkens entspricht der vierten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol), der dritte dunkle Teil des Balkens entspricht der fünften Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein, Kombination).

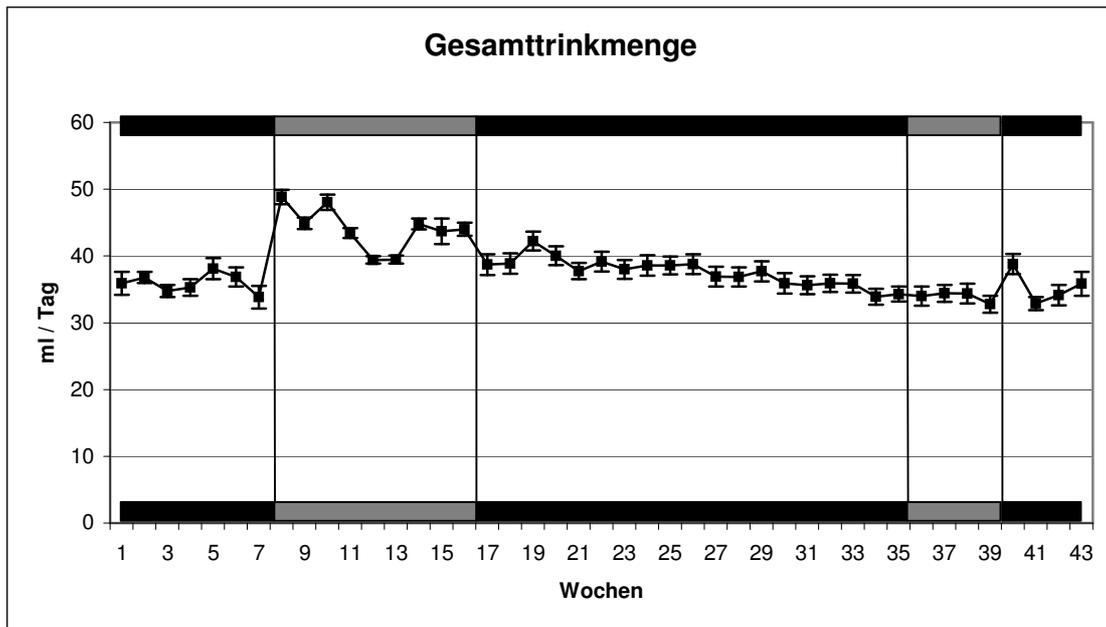


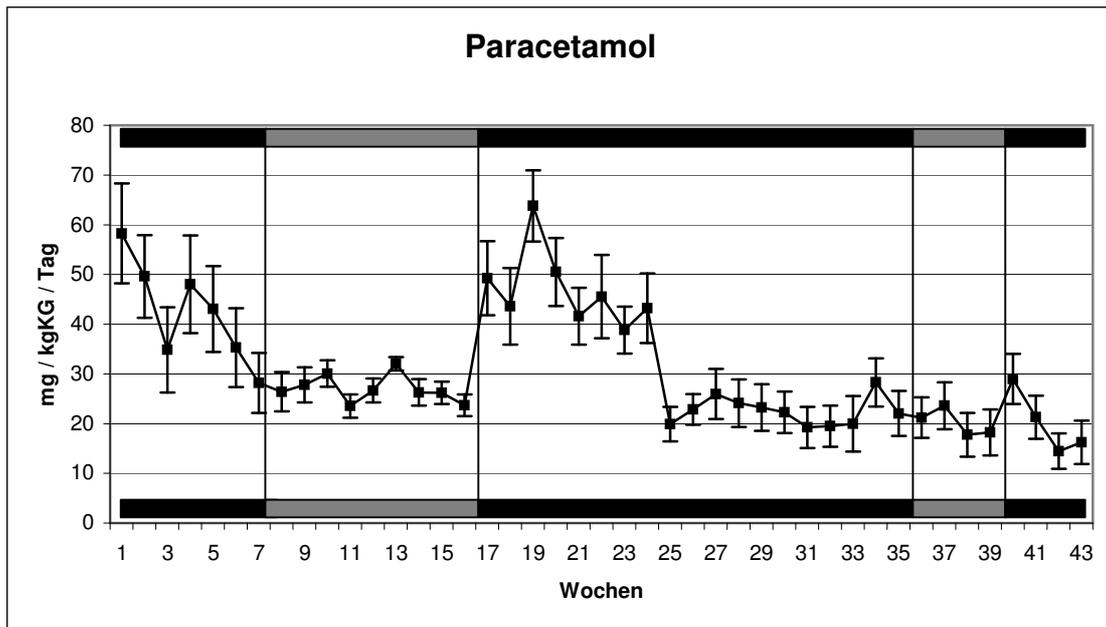
Abb.17: Zeitverlauf der Gesamttrinkmenge in ml pro Tag über den gesamten Versuchszeitraum bis zur Abstinenzphase (Mittelwerte  $\pm$  SEM). Der erste dunkle Teil des Balkens entspricht der ersten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der erste graue Teil des Balkens entspricht der zweiten Phase des Trinkversuchs (Gruppenhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der zweite dunkle Teil des Balkens entspricht der dritten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der zweite graue Teil des Balkens entspricht der vierten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol), der dritte dunkle Teil des Balkens entspricht der fünften Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein, Kombination).

Der Flüssigkeitsverbrauch der Tiere betrug zu Beginn des Versuchs  $35,9\text{ml} \pm 1,7$  pro Tag und am Ende  $35,8\text{ml} \pm 1,8$  pro Tag.

Die Gesamtflüssigkeitsmenge teilt sich auf in die Aufnahme von Wasser, Paracetamol- (2g/l), Coffein- (0,5g/l) und Kombinationstrinklösung aus Paracetamol und Coffein (je nach Versuchsphase):

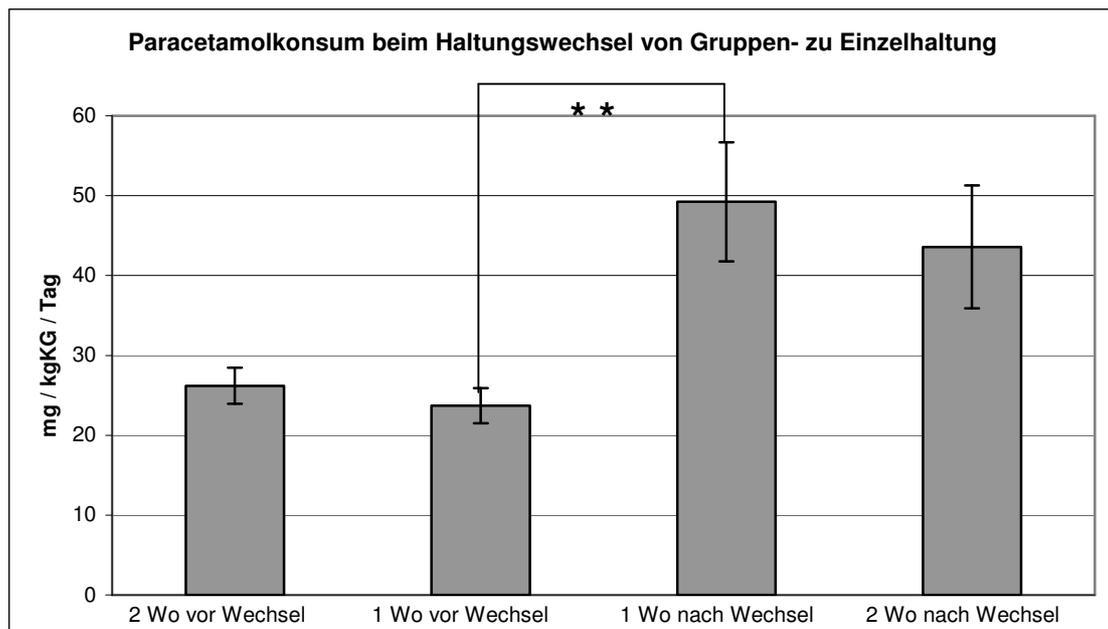
### 3.2.2. Langzeitentwicklung der Verbrauchsdaten für Paracetamol

Der Anfangskonsum der Tiere bei Paracetamol (Abb. 18) lag umgerechnet in die Dosis in mg/kgKG/Tag durchschnittlich bei  $58,2\text{mg/kgKG/Tag} \pm 10,1$ . Der Paracetamol-Konsum der Tiere bei der letzten Messung vor Beginn der Abstinenzphase lag durchschnittlich bei  $16,3\text{mg/kgKG/Tag} \pm 4,4$ .



**Abb.18:** Zeitverlauf der Einnahme von Paracetamol in mg/kgKG pro Tag über den gesamten Versuchszeitraum bis zur Abstinenzphase (Mittelwerte  $\pm$  SEM). Der erste dunkle Teil des Balkens entspricht der ersten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der erste graue Teil des Balkens entspricht der zweiten Phase des Trinkversuchs (Gruppenhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der zweite dunkle Teil des Balkens entspricht der dritten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der zweite graue Teil des Balkens entspricht der vierten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol), der dritte dunkle Teil des Balkens entspricht der fünften Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein, Kombination).

Die Tiere zeigten bei der Einnahme von Paracetamol zunächst einen relativ hohen Einstieg, dieser Konsum reduzierte sich jedoch innerhalb der ersten Wochen auf etwa 50% des Anfangswertes. Beim Haltungsverwechsel von der Gruppen- in die Einzelhaltung bei gleichem Substanzangebot stieg der Paracetamol-Konsum an (Abb. 19). Das Ergebnis war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,01$  hochsignifikant.

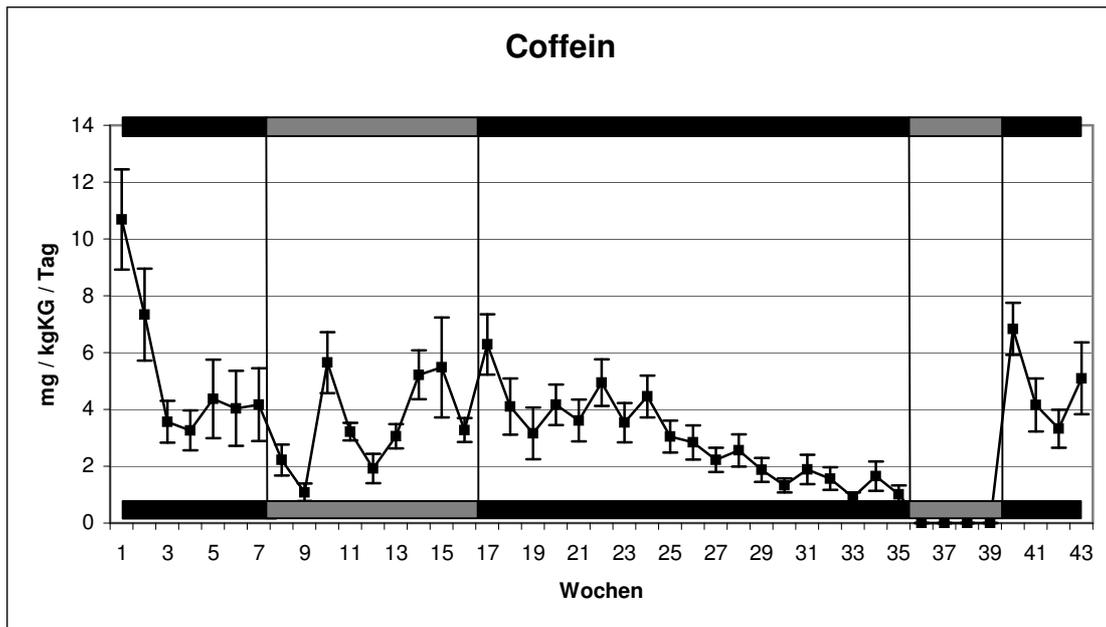


**Abb.19: Paracetamol-Konsum beim Haltungsverwechsel von Gruppen- zu Einzelhaltung mit je zwei Wochen vor und nach dem Wechsel (Mittelwerte  $\pm$  SEM). Der signifikante Effekt ist für  $p < 0,01$  mit (\*\*) gekennzeichnet.**

Der vorherige Haltungsverwechsel von Einzel- zu Gruppenhaltung hatte auf den Paracetamol-Konsum keinen signifikanten Einfluss. Auch die Änderungen des Substanzangebotes in Woche 36 und Woche 40 beeinflussten die Substanzwahl der Tiere nicht signifikant.

### 3.2.3. Langzeitentwicklung der Verbrauchsdaten für Coffein

Der Anfangskonsum der Tiere lag durchschnittlich bei  $10,7 \text{ mg/kgKG/Tag} \pm 1,8$ . Der Coffein-Konsum der Tiere bei der letzten Messung vor Beginn der Abstinenzphase lag durchschnittlich bei  $5,1 \text{ mg/kgKG/Tag} \pm 1,3$ .



**Abb.20:** Zeitverlauf der Einnahme von Coffein in mg/kgKG pro Tag (Mittelwerte  $\pm$  SEM). Der erste dunkle Teil des Balkens entspricht der ersten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der erste graue Teil des Balkens entspricht der zweiten Phase des Trinkversuchs (Gruppenhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der zweite dunkle Teil des Balkens entspricht der dritten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein), der zweite graue Teil des Balkens entspricht der vierten Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol), der dritte dunkle Teil des Balkens entspricht der fünften Phase des Trinkversuchs (Einzelhaltung, Flüssigkeitsangebot: Wasser, Paracetamol, Coffein, Kombination).

Mit Beginn der Gruppenhaltung (Woche 7) änderte sich der Coffein-Konsum der Tiere nicht signifikant. Beim Haltungswechsel zurück in die Einzelhaltung (Woche 17) zeigte sich ein höherer Coffein-Konsum. Das Ergebnis war signifikant ( $p < 0,05$ ), allerdings war zu diesem Zeitpunkt das Coffein-Einnahmeverhalten der Tiere insgesamt gekennzeichnet von hoher Instabilität (Abb. 21).

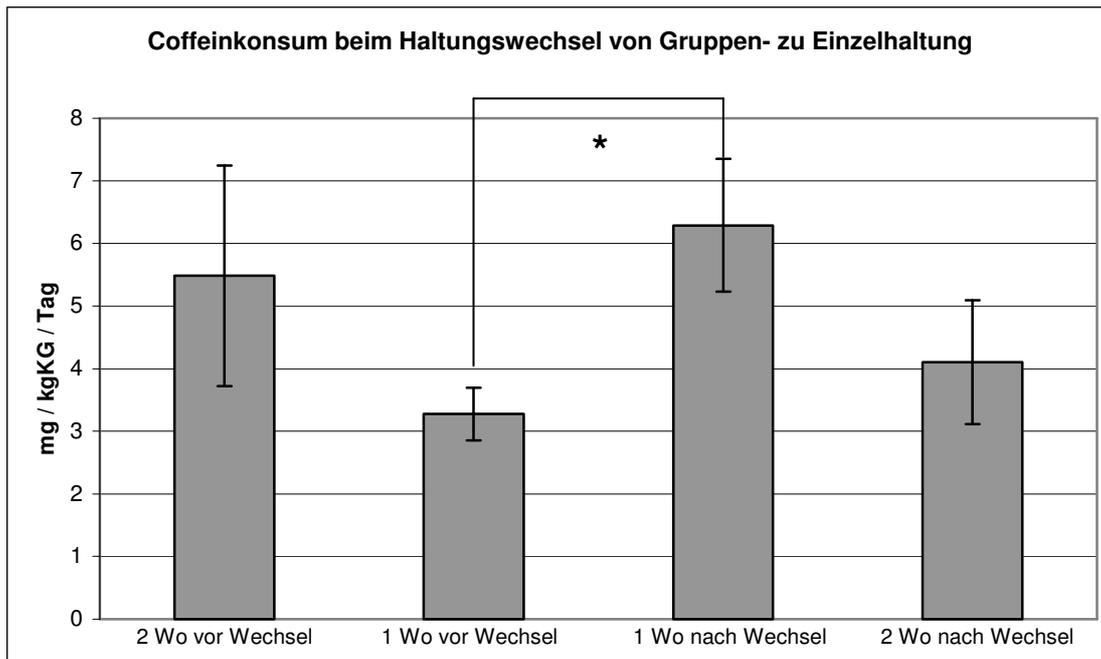


Abb.21: Coffein-Konsum beim Haltungswechsel von Gruppen- zu Einzelhaltung mit je zwei Wochen vor und nach dem Wechsel (Mittelwerte  $\pm$  SEM). Der signifikante Effekt ist für  $p < 0,05$  mit (\*) gekennzeichnet.

Ab der 36. Woche des Trinkversuches erhielten die Tiere für einen Zeitraum von vier Wochen kein Coffein. Nach diesen vier Wochen wurde den Tieren Coffein wieder angeboten. Zusätzlich erhielten sie eine Kombinationstrinklösung aus Paracetamol und Coffein in den gleichen Dosierungen wie die Monosubstanztrinklösungen. Bei diesem Wiederangebot in der 40. Woche zeigten die Tiere zunächst mit  $6,8 \text{ mg/kgKG/Tag} \pm 0,9$  im Vergleich zu  $1,0 \text{ mg/kgKG/Tag} \pm 0,3$  bei der letzten Messung mit Coffeinangebot in Woche 35 einen relativ hohen Wiedereinstieg.

#### 3.2.4. Re-Test nach Abstinenz

Nach einer vierwöchigen Abstinenzphase, während derer die Tiere weder Paracetamol noch Coffein erhielten, wurden ihnen die Paracetamol- und Coffein-Trinklösungen in den gleichen Konzentrationen wie vor der Abstinenz wieder angeboten, die Kombinationslösung wurde nicht wieder angeboten. Nach zwei Wochen wurden die beiden Trinklösungen durch Zusatz von Chinin vergällt, wodurch sie geschmacklich für die Tiere aversiv wurden. Die Entwicklung von Gewicht und Verbrauchsdaten während dieser letzten Phase des Langzeit-Versuchs änderten sich im Verlauf nicht signifikant (Abb. 21 und 22).

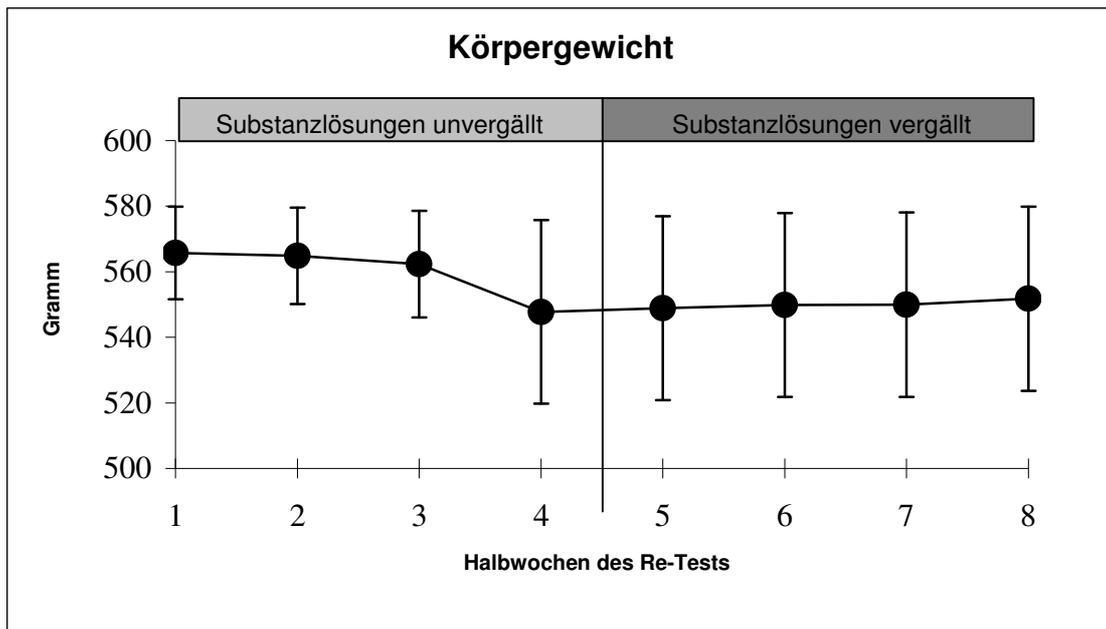


Abb.22: Zeitverlauf der Gewichte während des Re-Tests (Mittelwerte  $\pm$  SEM).

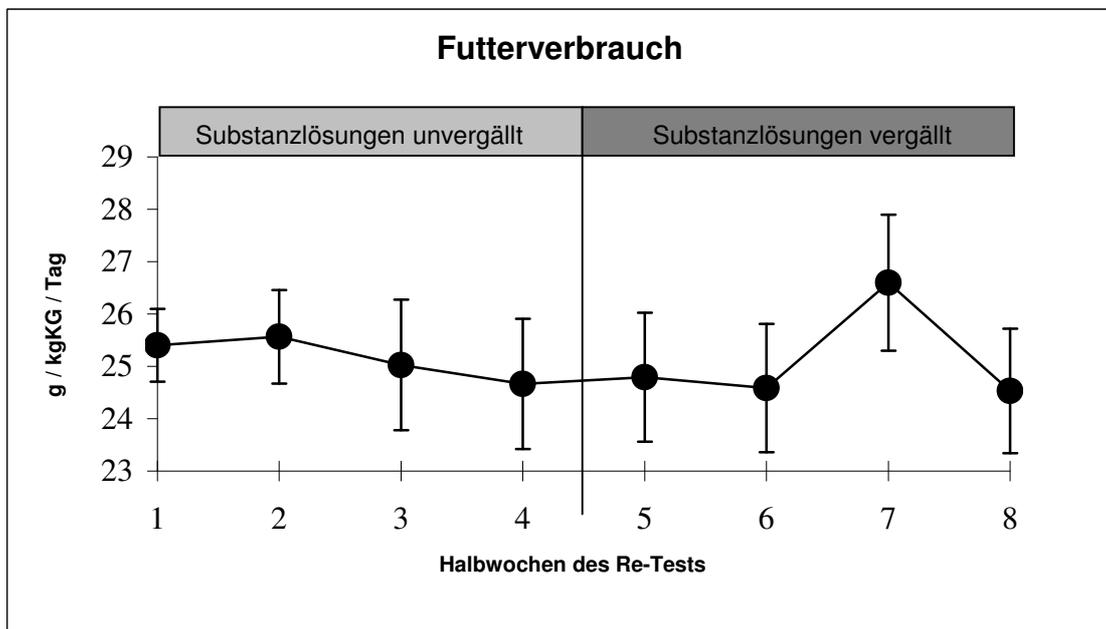


Abb.23: Zeitverlauf der Futteraufnahme in mg/kgKG pro Tag während des Re-Tests (Mittelwerte  $\pm$  SEM).

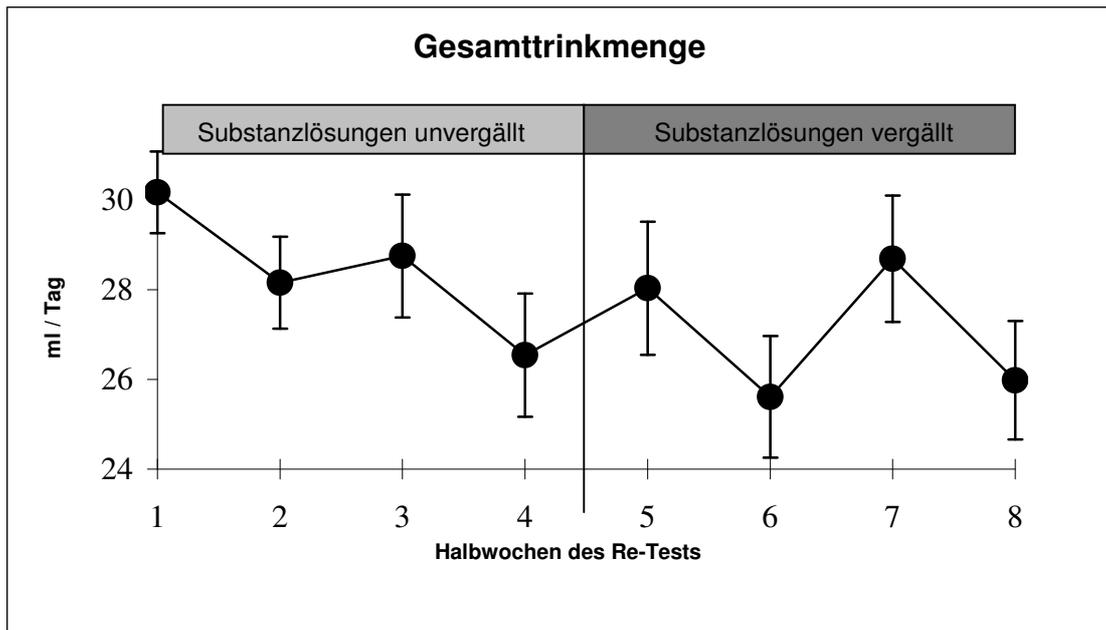


Abb.24: Zeitverlauf der Gesamttrinkmenge in ml pro Tag während des Re-Tests (Mittelwerte  $\pm$  SEM).

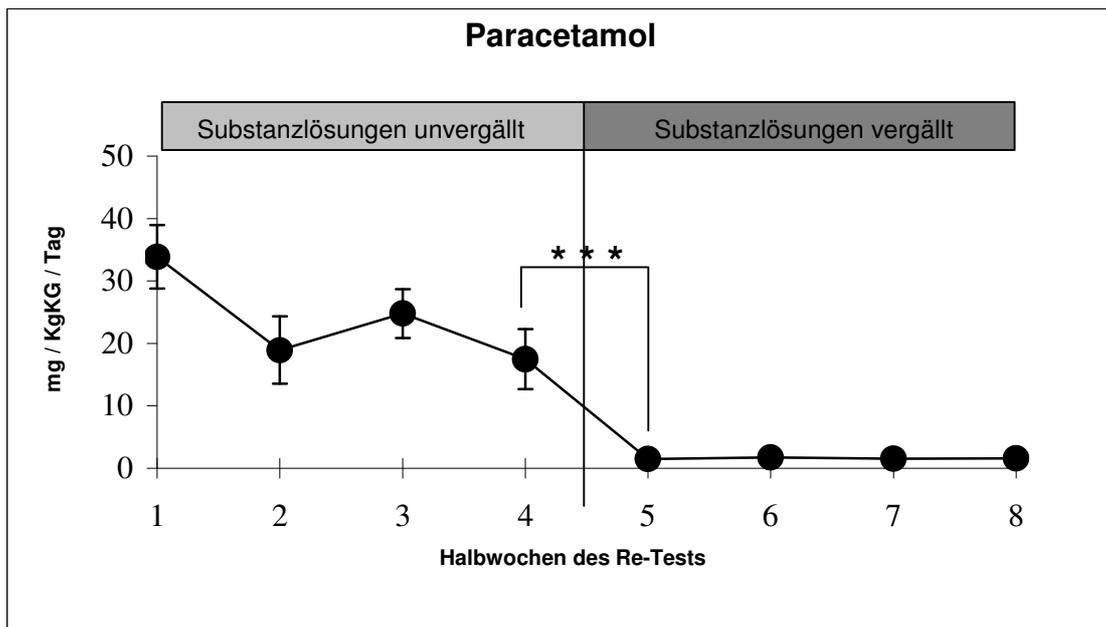


Abb.25: Zeitverlauf der Einnahme von Paracetamol in mg/kgKG pro Tag während des Re-Tests (Mittelwerte  $\pm$  SEM). \* \* \* entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$ .

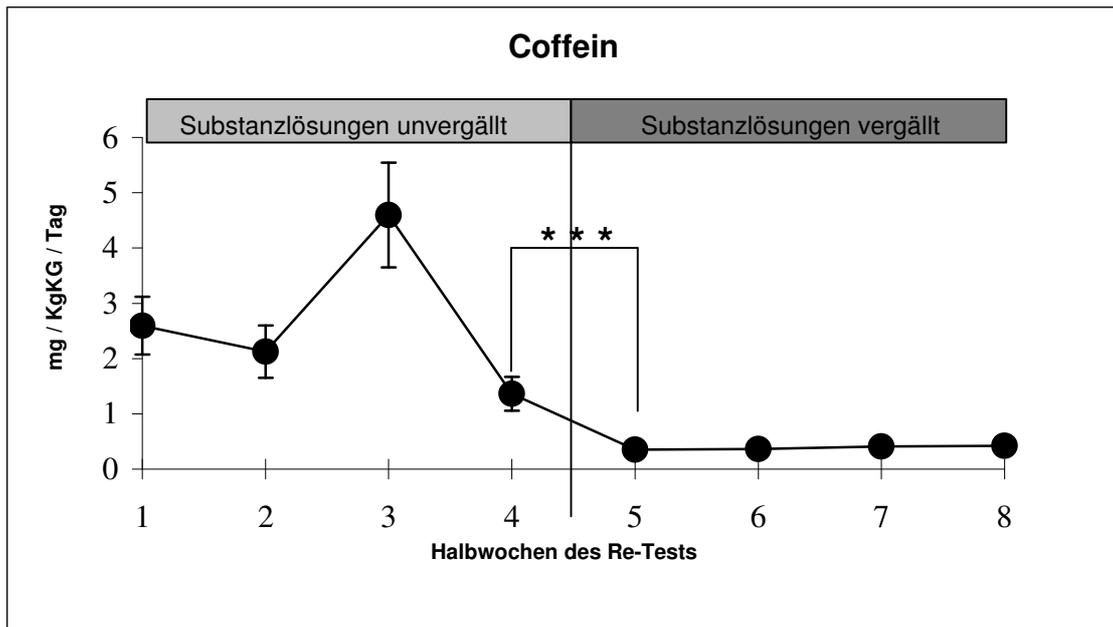


Abb.26: Zeitverlauf der Einnahme von Coffein in mg/kgKG pro Tag während des Re-Tests (Mittelwerte  $\pm$  SEM).

\*\*\* entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$ .

Die Tiere zeigten einen relativ hohen Wiedereinstieg bezüglich des Substanzkonsums, sowohl für die Coffein- als auch für die Paracetamol-Trinklösung (Abb. 25 und 26). Es zeigte sich, dass der Konsum der Substanzlösungen rapide abfiel, nachdem die Trinklösungen mit Chinin vergällt worden waren, so dass der Verbrauch beinahe gegen Null ging, dieser Effekt war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  hochsignifikant.

Gewichte, Futtermittelverbrauch und Gesamttrinkmenge blieben von diesem veränderten Substanzangebot unbeeinflusst.

### 3.2.3. Stabilitäten des Einnahmeverhaltens

#### - Individuelle Stabilität der Gesamttrinkmenge

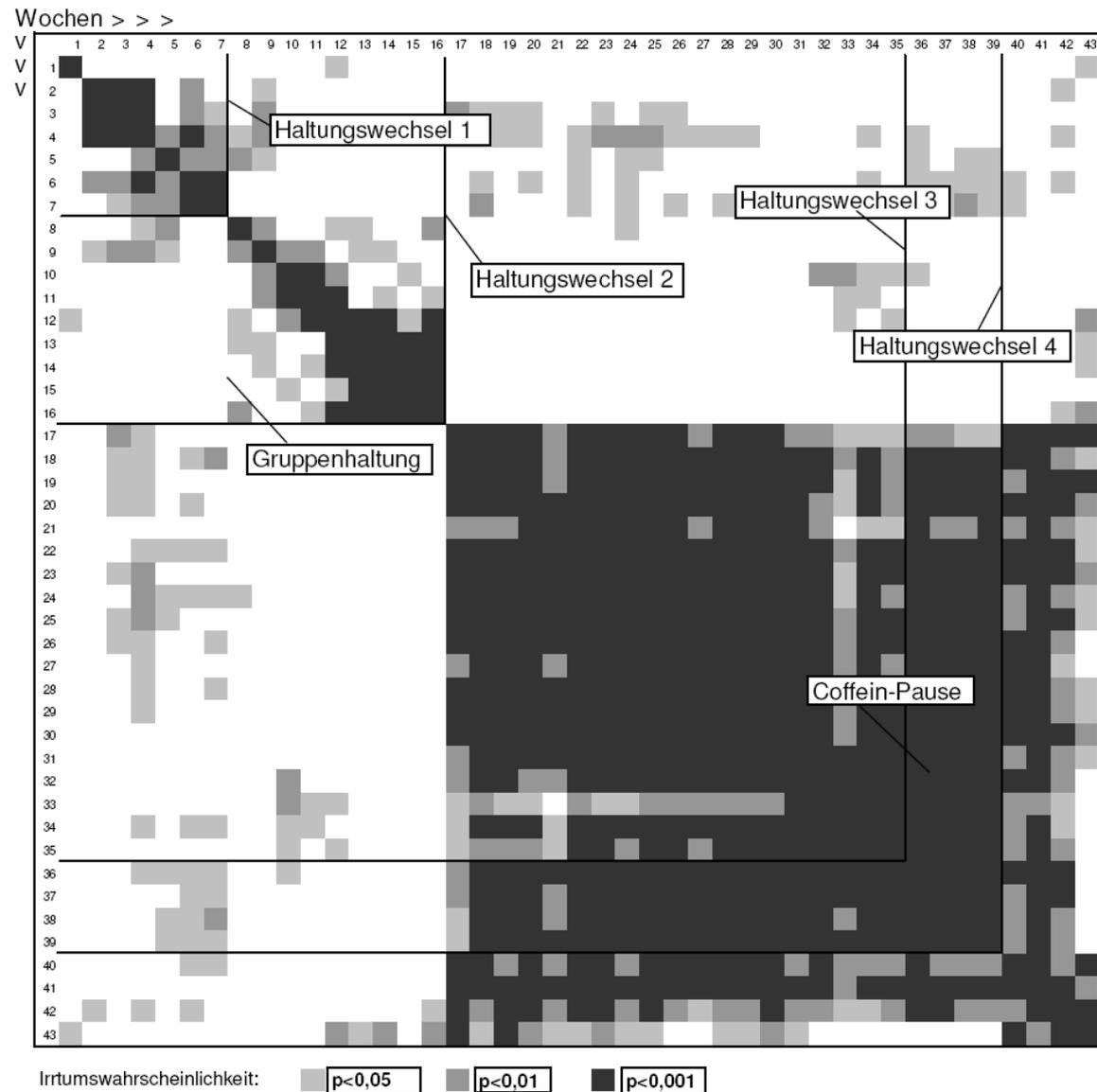


Abb.27: Korrelation der individuellen Tagestrinkmengen von Woche zu Woche (jeder Wochenwert korreliert mit dem jeder anderen Woche. Signifikant positive Korrelationen sind durch Schraffur gekennzeichnet. Die Dichte der Schraffur entspricht der Irrtumswahrscheinlichkeit). Die Diagonale von oben links nach unten rechts entspricht der Korrelation derselben Woche.

Haltungswechsel 1: von Einzel- in Gruppenhaltung, Trinkangebot bleibt (Wasser, Paracetamol, Coffein),  
Haltungswechsel 2: von Gruppen- zu Einzelhaltung, Trinkangebot bleibt (Wasser, Paracetamol, Coffein),  
Haltungswechsel 3: Einzelhaltung bleibt, Coffein wird aus dem Angebot entfernt (Wasser, Paracetamol),  
Haltungswechsel 4: Einzelhaltung bleibt, Coffein und Kombinationslösung werden zum Angebot hinzugefügt (Wasser, Paracetamol, Coffein, Kombination). Die Aufzeichnung zwischen dem 1. und 2. Haltungswechsel wurde aus der Betrachtung herausgenommen, weil hier durch die Gruppenhaltung keine Individualwerte erhoben wurden.

In den Abbildungen 27 bis 29 sind die Signifikanzen der Korrelationen der individuellen Tagestrinkmengen dargestellt. Es wurden jeweils die Tageswerte von Woche zu Woche korreliert. Das Ergebnis macht eine hohe Stabilität der Werte für die Gesamttrinkmenge ab dem Hal tungswchsel von der Gruppen- in die Einzelhaltung der Tiere deutlich (Abb. 26). Die Daten, die zwischen dem ersten Hal tungswchsel von der Einzel- in die Gruppenhaltung und dem zweiten von der Gruppen- in die Einzelhaltung erhoben wurden, wurden aus der Betrachtung ausgenommen, da während der Gruppenhaltung keine Individualwerte erhoben wurden.

## - Individuelle Stabilität des Paracetamol-Konsums

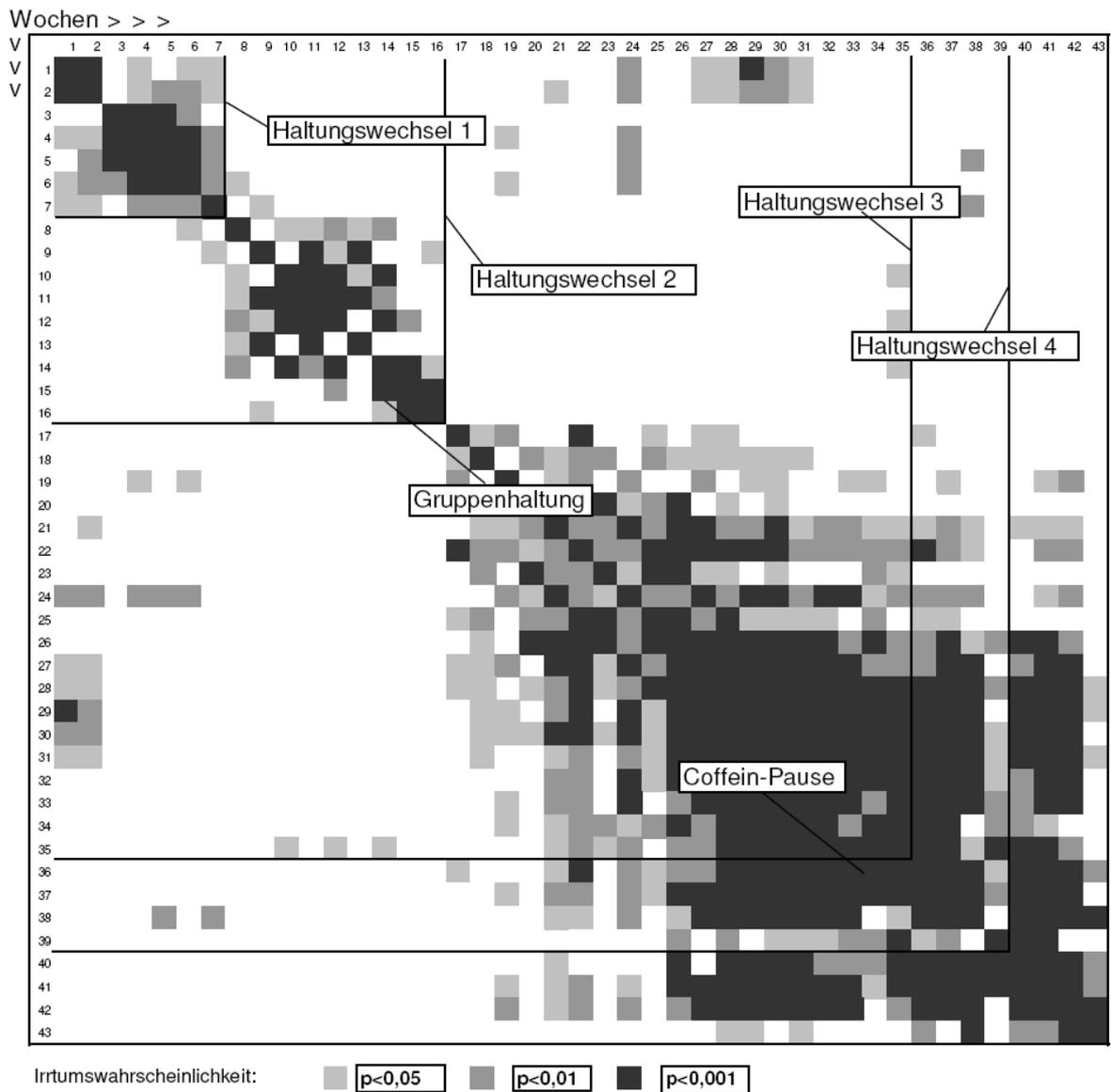


Abb.28: Korrelation des individuellen, täglichen Paracetamol-Konsums von Woche zu Woche (jeder Wochenwert korreliert mit dem jeder anderen Woche. Signifikant positive Korrelationen sind durch Schraffur gekennzeichnet. Die Dichte der Schraffur entspricht der Irrtumswahrscheinlichkeit). Die Diagonale von oben links nach unten rechts entspricht der Korrelation derselben Woche.

Haltungswechsel 1: von Einzel- in Gruppenhaltung, Trinkangebot bleibt (Wasser, Paracetamol, Coffein),

Haltungswwechsel 2: von Gruppen- zu Einzelhaltung, Trinkangebot bleibt (Wasser, Paracetamol, Coffein),

Haltungswwechsel 3: Einzelhaltung bleibt, Coffein wird aus dem Angebot entfernt (Wasser, Paracetamol),

Haltungswwechsel 4: Einzelhaltung bleibt, Coffein und Kombinationslösung werden zum Angebot hinzugefügt (Wasser, Paracetamol, Coffein, Kombination). Die Aufzeichnung zwischen dem 1. und 2. Haltungswwechsel wurde aus der Betrachtung herausgenommen, weil hier durch die Gruppenhaltung keine Individualwerte erhoben wurden.

Die Korrelation des Tageskonsums von Paracetamol (Abb. 27) zeigt vor allem ab der 27. Woche des Langzeitversuchs eine hohe Stabilität der Einnahmewerte.

#### Unterschiede zwischen Paracetamol-Hoch- und Niedrigkonsumenten

Um eine der eingangs aufgestellten Arbeitshypothesen zu überprüfen, ob die Persönlichkeitsstruktur der Tiere Prognosen auf das Konsumverhalten der Tiere zulässt (siehe 3.3.) wurde zunächst eine Einteilung der Tiere in Hoch-/Niedrigkonsumenten in den ersten vier Wochen der Phase 3 (Woche 17 bis 20) und in den letzten vier Wochen dieser Phase (Woche 32 bis 35) vorgenommen (obere/untere 25%).

Tab. 2: Quartile der Tieren mit höchsten Paracetamol-Konsum jeweils zu Beginn und am Ende der Phase 3 des Trinkversuchs. Fett gedruckt sind diejenigen Tiere hervorgehoben, die zu beiden Zeitpunkten zum Quartil der Hochkonsumenten zählten.

#### Hochkonsumenten zu Beginn

Tier 2  
**Tier 3**  
**Tier 6**  
Tier 7  
**Tier 14**  
Tier 19

#### Hochkonsumenten am Ende

**Tier 3**  
**Tier 6**  
Tier 10  
**Tier 14**  
Tier 18  
Tier 22

Tab. 3: Quartile der Tieren mit dem niedrigsten Paracetamol-Konsum jeweils zu Beginn und am Ende der Phase 3 des Trinkversuchs. Fett gedruckt sind diejenigen Tiere hervorgehoben, die zu beiden Zeitpunkten zum Quartil der Niedrigkonsumenten zählten.

Niedrigkonsumenten zu Beginn

Niedrigkonsumenten am Ende

<b>Tier 5</b>	Tier 1
<b>Tier 8</b>	<b>Tier 5</b>
<b>Tier 9</b>	<b>Tier 8</b>
Tier 11	<b>Tier 9</b>
<b>Tier 23</b>	Tier 17
Tier 24	<b>Tier 23</b>

Hier zeigt sich, dass von den Tieren aus dem Quartil mit dem höchsten Paracetamol-Konsum zu Beginn der Phase 3 noch drei Tiere diesem Quartil am Ende der Phase angehören. Bei den Tieren mit dem niedrigsten Paracetamol-Konsum zu Beginn der Phase 3 sind es am Ende vier Tiere, die dem Quartil noch angehören.

## - Individuelle Stabilität des Coffein-Konsums

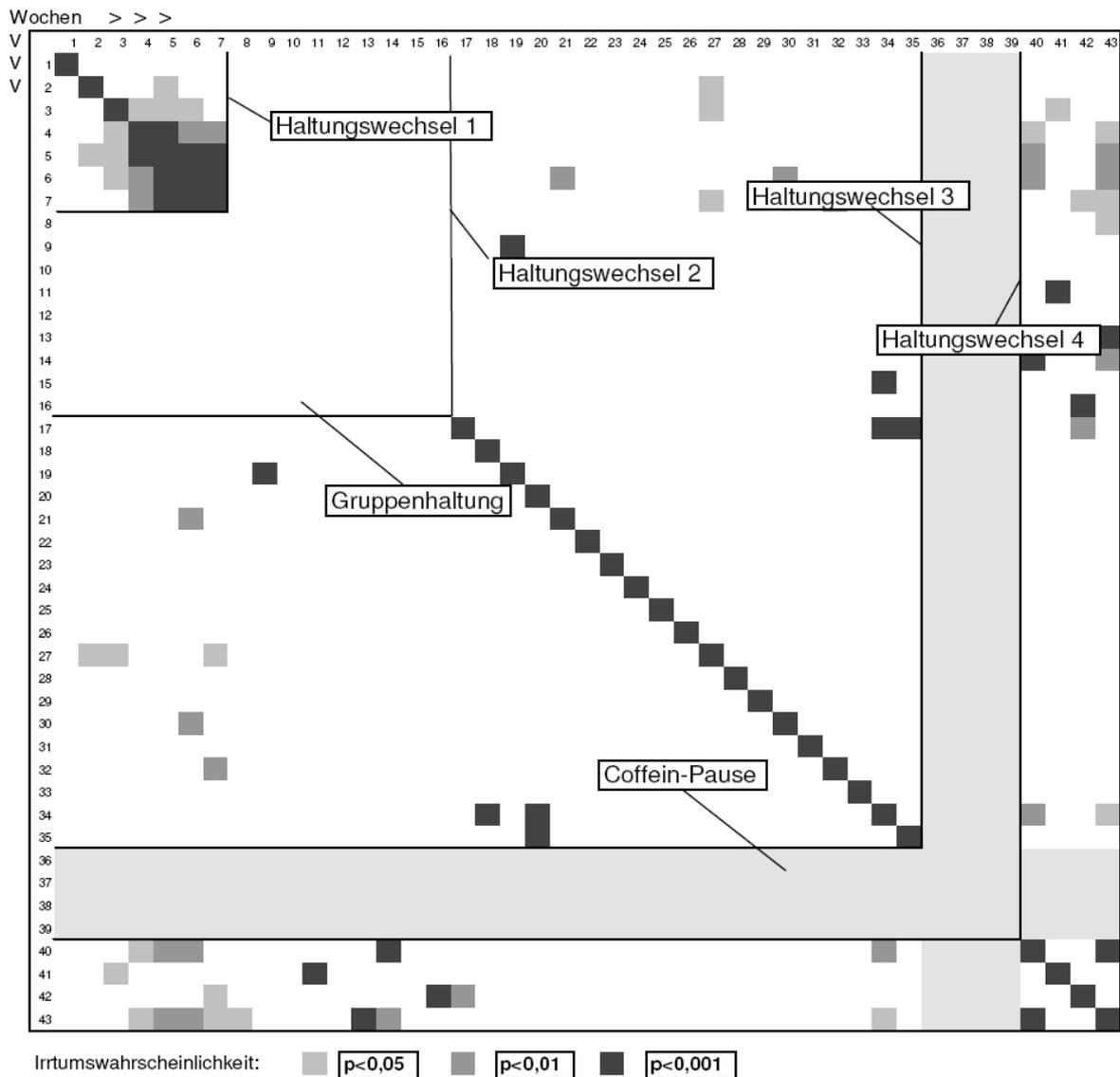


Abb.29: Korrelation des individuellen, täglichen Coffein-Konsums von Woche zu Woche (jeder Wochenwert korreliert mit dem jeder anderen Woche. Signifikant positive Korrelationen sind durch Schraffur gekennzeichnet. Die Dichte der Schraffur entspricht der Irrtumswahrscheinlichkeit). Die Diagonale von oben links nach unten rechts entspricht der Korrelation derselben Woche.

Haltungswechsel 1: von Einzel- in Gruppenhaltung, Trinkangebot bleibt (Wasser, Paracetamol, Coffein),  
 Haltungswechsel 2: von Gruppen- zu Einzelhaltung, Trinkangebot bleibt (Wasser, Paracetamol, Coffein),  
 Haltungswechsel 3: Einzelhaltung bleibt, Coffein wird aus dem Angebot entfernt (Wasser, Paracetamol),  
 Haltungswechsel 4: Einzelhaltung bleibt, Coffein und Kombinationslösung werden zum Angebot hinzugefügt (Wasser, Paracetamol, Coffein, Kombination). Die Aufzeichnung zwischen dem 1. und 2. Haltungswechsel wurde aus der Betrachtung herausgenommen, weil hier durch die Gruppenhaltung keine Individualwerte erhoben wurden. Während der Coffein-Pause entfällt die Betrachtung der Einnahme-Stabilität.

Die in Abbildung 28 dargestellten Signifikanzen der Korrelation der Tageswerte des Coffein-Konsums beschreibt hingegen eine sehr schwache Stabilität über den gesamten Versuchszeitraum.

### **3.3 Encounter**

#### **3.3.1. Sozialverhalten, Verhalten im tetradischen Encounter**

In beiden Encounters nahm nichtsoziales Verhalten den größten Zeitanteil ein (1. Encounter  $66\% \pm 10,2$ ; 2. Encounter:  $67\% \pm 13,1$  (im folgenden Absatz: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)). Die meiste Zeit verbrachten die Ratten mit dem Verhaltensmuster *Laufen* mit  $27\% \pm 6,9$  der Gesamtzeit, gefolgt vom *Sichern* mit  $16\% \pm 11,3$ , danach folgt die explorative Verhaltensweise *Objektbezug* mit  $13\% \pm 7,3$  der Gesamtzeit. Als weitere Verhaltensweisen dieser Kategorie traten *Aufrichten* mit  $5\% \pm 3,8$ , *Putzen* mit  $3\% \pm 2,3\%$ , *Ruhen* mit  $1\% \pm 4,1\%$  und *Genitalputzen* mit  $0,6\% \pm 1,4\%$  der Gesamtzeit auf.

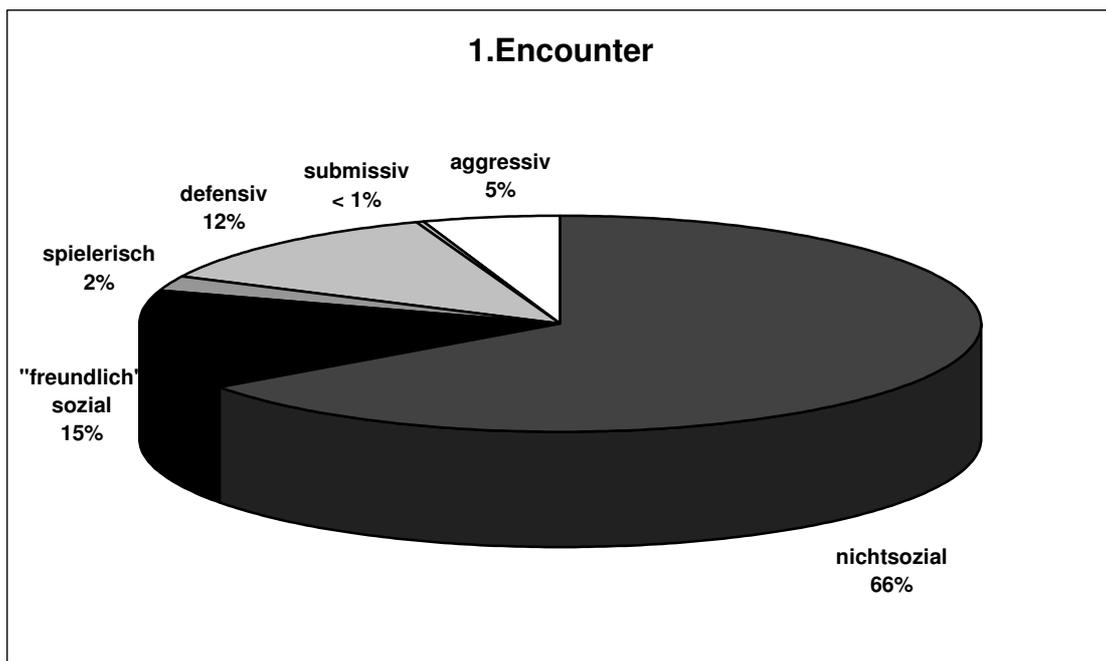


Abb.30: Mittlere Zeitverteilung der im ersten tetradischen Encounter gezeigten Verhaltensgruppen.

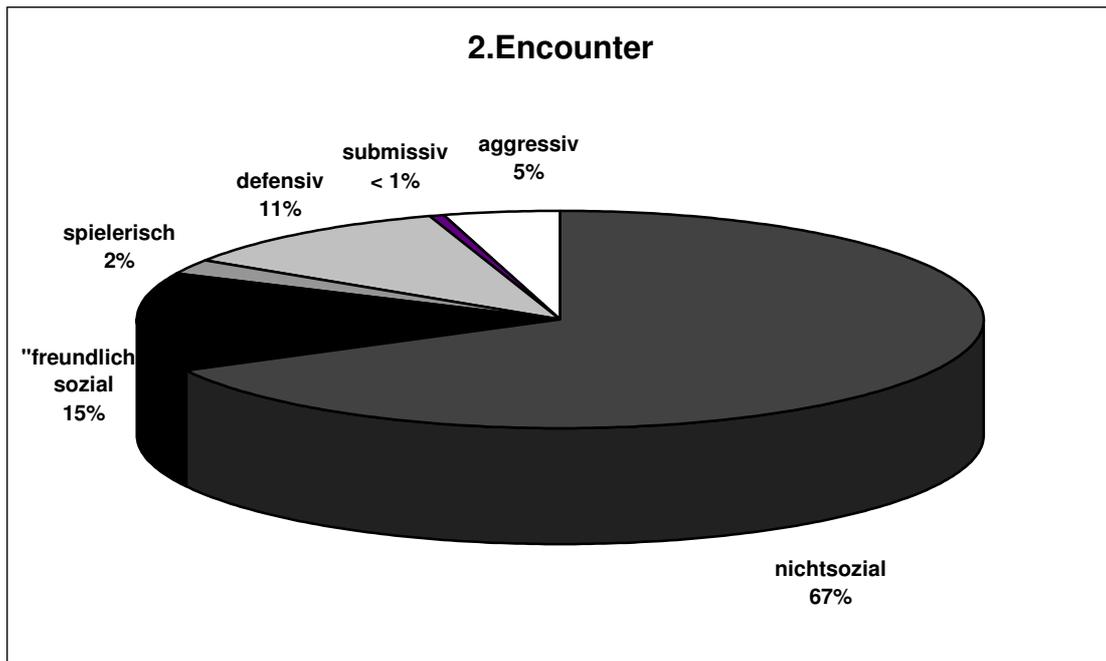


Abb.31: Mittlere Zeitverteilung der im zweiten tetradischen Encounter gezeigten Verhaltensgruppen

Den zweitgrößten relativen Zeitanteil nahmen in beiden Encountern nicht-agonistisch soziale Verhaltensweisen ein. In beiden Encounter entsprach dies  $15\% \pm 4,9$  der Zeit. Der Hauptteil entfiel dabei mit jeweils  $12\% \pm 4,0$  auf (Schnauzen- und Pfoten-) *Kontakt*, daneben trat (anogenitales) *Inspizieren* mit  $3\% \pm 2,8$  auf. Mit defensivem Verhalten verbrachten die Tiere durchschnittlich  $11\% \pm 3,7$  ihrer Zeit, mit aggressivem Verhalten jeweils  $5\% \pm 2,6$ , mit spielerischem Verhalten  $2\% \pm 1,7$  und mit submissivem Verhalten je knapp  $0,5\% \pm 1$ .

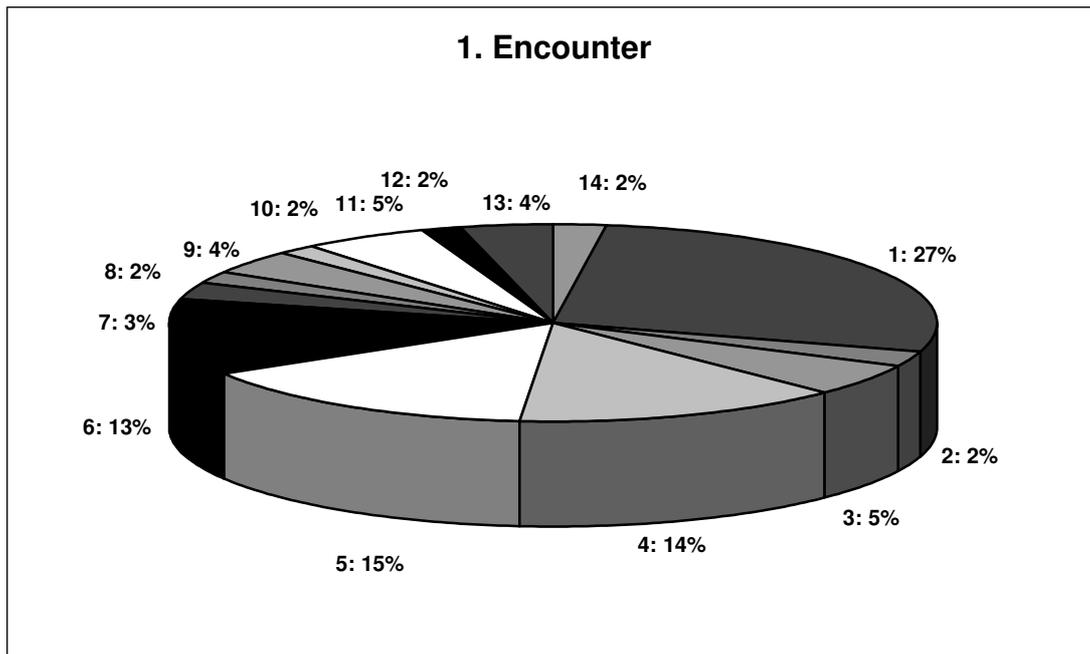


Abb.32: Mittlere Zeitverteilung der im ersten tetradischen Encounter gezeigten Verhaltensgruppen.

1 = Laufen; 2 = Putzen; 3 = Aufrichten; 4 = Objektbezug; 5 = Sichern; 6 = Kontakt; 7 = Inspizieren;

8 = Verfolgen; 9 = Abwehren; 10 = Ausweichen; 11 = Drohen; 12 = Boxen; 13 = Anmachen; 14 = Ruhen

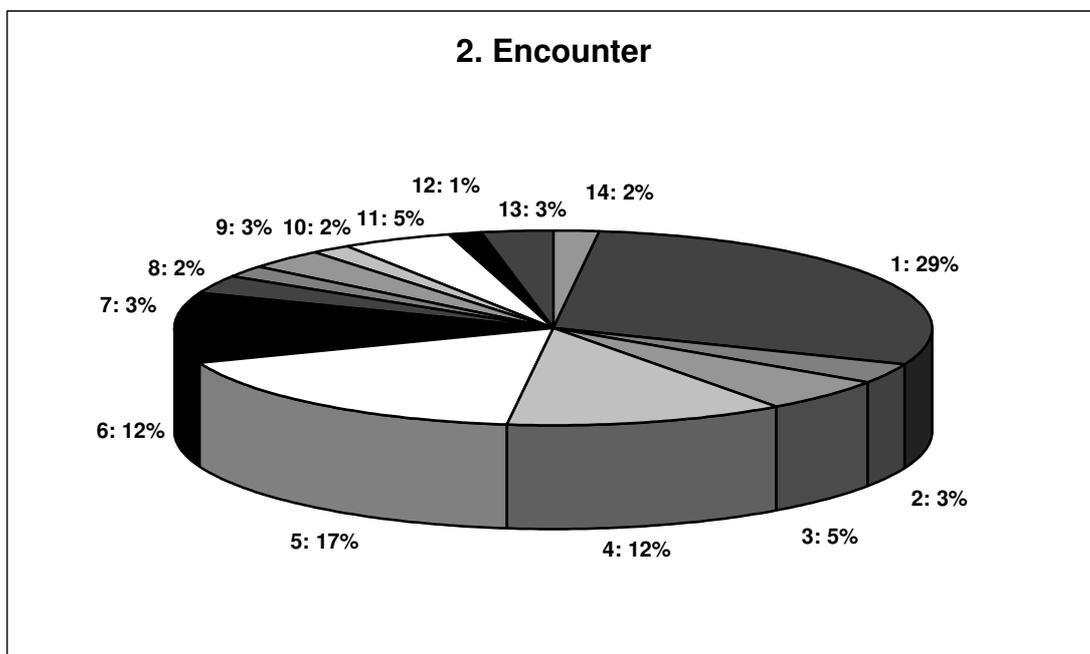


Abb.33: Mittlere Zeitverteilung der im ersten tetradischen Encounter gezeigten Verhaltensgruppen.

1 = Laufen; 2 = Putzen; 3 = Aufrichten; 4 = Objektbezug; 5 = Sichern; 6 = Kontakt; 7 = Inspizieren;

8 = Verfolgen; 9 = Abwehren; 10 = Ausweichen; 11 = Drohen; 12 = Boxen; 13 = Anmachen; 14 = Ruhen

Erläuterung der Verhaltensbezeichnungen siehe „Material und Methoden“.

Aus der Auswertung der Ortszeitreihen ergab sich, dass die Tiere pro Encounter durchschnittlich  $83\text{m} \pm 22$  zurücklegten. Die Differenz des zurückgelegten Weges während der ersten und der letzten fünf Minuten eines Encounters betrug im Mittel  $12\text{m} \pm 11,8$ , das heißt, ein Tier legte durchschnittlich in den letzten fünf Minuten eines Encounters 12 Meter weniger Strecke zurück, als in den ersten fünf Minuten. Die Wegstrecke, die mit schneller Lokomotion ( $> 4\text{cm/sec}$ ) zurückgelegt wurde, betrug im Mittel  $74\text{m} \pm 23,1$ , die Strecke, die schneller als mit  $8\text{cm/sec}$  zurückgelegt wurde, betrug im Mittel  $63\text{m} \pm 21,3$ . Die Gesamtzeit, die ein Tier länger als 5 Sekunden in einem Feld ( $25 \times 25\text{cm}$ ) verweilte („Pausen“), betrug durchschnittlich  $516\text{ Sekunden} \pm 114,2$ .  $40\% \pm 12,3$  der Gesamtzeit hielten sich die Tiere in den Ecken des „open-fields“ auf, im Zentrum verbrachten sie nur  $16\% \pm 7,5$  der Zeit. Die kumulative Raumnutzung über die gesamte Testzeit von 15 Minuten betrug in beiden Encounters  $69\% \pm 16,6$ .  $13\% \pm 4,9$  der Gesamtzeit verbrachten die Tiere jeweils mit einem oder mehreren Encounterpartner im selben Feld ( $25 \times 25\text{ cm}$ ).

### 3.3.2. Unterschiede zwischen Paracetamol Hoch- und Niedrigkonsumenten

Eine der eingangs aufgestellten Arbeitshypothesen lautete, dass das Verhaltensprofil der Tiere Prognosen auf das Konsumverhalten der Tiere zulässt. Anhand der Trinkdaten aus dem Langzeitversuch lassen sich die Tiere hinsichtlich ihres Paracetamol-Konsums in Quartile einteilen, dabei entspricht das oberste Quartil den sechs Tieren, die am meisten Paracetamol-Lösung getrunken haben und das unterste entsprechend den sechs Tieren mit dem niedrigsten Konsum. Weil die Paracetamol-Aufnahme über die Zeit nicht bei allen Tieren konstant war, kann die Bildung der Quartile auf verschiedene Weise vorgenommen werden. Bei der folgenden Betrachtung geschieht dies zum einen bezogen auf den gesamten Zeitraum des Trinkversuchs und zum anderen bezogen auf die letzten vier Wochen vor Beginn der Abstinenzphase.

Nun können die Ergebnisse aus den Encounters auf die Quartile bezogen und miteinander verglichen werden. Dies geschieht im Folgenden sowohl hinsichtlich der Verhaltensgruppen, der einzelnen Verhaltensparameter, als auch hinsichtlich der lokomotorischen Daten. Diese Betrachtung kann auf

verschiedene Art und Weise erfolgen. Im folgenden werden zum einen die Daten aus den Encountern in Beziehung gesetzt zum Paracetamol-Konsum über den gesamten Zeitraum des Trinkversuchs bis zum Beginn der Abstinenzphase, zum anderen erfolgt die Analyse bezogen auf den Paracetamol-Konsum während der letzten vier Wochen vor Beginn der Abstinenzphase.

### 3.3.3. Unterschiede zwischen Paracetamol Hoch- und Niedrigkonsumenten über den gesamten Zeitraum des Trinkversuchs bis zum Beginn der Abstinenzphase

Hinsichtlich der lokomotorischen Daten aus den Encountern bezogen auf das Konsumverhalten der Tiere während des Trinkversuchs, gab es keine signifikanten Ergebnisse, das betrifft alle erhobenen Einzelparameter, die in ihrer Summe die Lokomotion der Tiere beschreiben.

Dasselbe gilt für das Verhalten der Tiere im Encounter und zwar unabhängig davon, ob die einzelnen Verhaltensparameter in die sechs Gruppen, nicht-soziales-, soziales-, spielerisches-, defensives-, submissives- und aggressives Verhalten zusammenfasst werden oder ob die Betrachtung sich auf die einzelnen Verhaltensparameter bezieht.

### 3.3.4. Unterschiede zwischen Paracetamol Hoch- und Niedrigkonsumenten zu Beginn der Phase 3 und am Ende der Phase 3

Auch bei dieser Einteilung gab es in Beziehung auf die Ergebnisse aus den Encountern keine signifikanten Ergebnisse. Dies gilt wiederum für die lokomotorischen, wie auch für die Verhaltensparameter.

Das Encounterverhalten eignete sich nicht zur Prognose der Paracetamol-Einnahme. Für die Coffein-Einnahme konnten aufgrund der mangelnden Stabilität des individuellen Einnahmeverhaltens keine Quartile gebildet werden.

## 4. Diskussion

### **4.1. Paracetamol**

#### 4.1.1. Analgetische Wirkung und Wirkungsweise des Paracetamols

Paracetamol hat eine gute analgetische Wirkung bei leichten bis mäßig starken akuten und chronischen Schmerzen, die nicht viszeralen Ursprungs sind. Die Wirkstärke entspricht der der Acetylsalicylsäure. Paracetamol hat eine gute antipyretische Wirkung. Eine geringe antiphlogistische Wirkkomponente ist therapeutisch nicht nutzbar. Insofern weicht die Wirkung des Paracetamols von der anderer NSAR, zum Beispiel der Acetylsalicylsäure, ab.

Die Entdeckung, dass viele Wirkungen der Acetylsalicylsäure und der Acetylsalicylsäure ähnlicher Substanzen auf der Hemmung der peripheren Prostaglandinsynthese beruhen, war eine wichtige Erkenntnis. Die Wirkungsweise des Paracetamols musste also davon auf irgendeine Art und Weise abweichen. Flower und Vane (1972) konnten zeigen, dass Paracetamol keine Wirkung auf die Prostaglandinsynthese in der Milz besaß, sehr wohl aber eine Wirkung auf die Prostaglandinsynthese im Hirn aufwies. Daraus wurde geschlossen, dass die analgetische und antipyretische Wirkung des Paracetamols auf eine selektiv zentrale Hemmung der Prostaglandinsynthese zurückzuführen sei, während das Fehlen der entzündungshemmenden Wirkung auf dem Fehlen peripherer Hemmung beruhe. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kam auch Clissold (1986): *„Zum Wirkungsmechanismus des Paracetamols wird angenommen, dass es selektiv die Prostaglandin-Produktion im zentralen Nervensystem hemmt, was die analgetische und antipyretische Wirkung erklären würde. Das Fehlen jeglichen signifikanten Einflusses auf die periphere Cyclooxygenase könnte das Nichtvorhandensein von entzündungshemmender Potenz erklären.“*

Für die Theorie, dass die analgetische Wirkung des Paracetamols möglicherweise mit dem serotonergen System in Verbindung stehen könnte fand eine Arbeitsgruppe um Pickering (2006) Hinweise.

Es wurden in der Folgezeit zahlreiche Studien unternommen, die immer mehr Hinweise auf die zentrale Wirkung des Paracetamols erbrachten (Nielsen et al. 1992; Piguët et al. 1994). Piletta et al. (1991) führten eine Probandenstudie durch, in der den Teilnehmern entweder 1mg Paracetamol, Acetylsalicylsäure

oder Placebo intravenös appliziert wurde. Im Anschluss wurden transkutane elektrische Reize mit variierter Stärke am retromalleolaren Anteil des Nervus Suralis gesetzt. Gleichzeitig wurde das subjektive Schmerzempfinden sowie die objektive nociceptive Schmerzantwort erfasst. Es zeigte sich, dass die analgetische Wirksamkeit des Paracetamols signifikant höher war, als die der Acetylsalicylsäure. Da es sich bei der Art des gesetzten Schmerzreizes hauptsächlich um ein zentrales Ereignis handelte, ist dies ein weiterer sehr deutlicher Hinweis darauf, dass Paracetamol (im Gegensatz zur Acetylsalicylsäure) zentral wirksam ist.

Pelissier et al. (1995) konnten anhand einer Studie ebenfalls nachweisen, dass ein solcher zentraler Effekt des Paracetamols existiert und zeigen, dass es sich hierbei um 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor-vermittelte Serotoninmechanismen handelt. Er setzte dazu Tropisetron, einen 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten ein, der die analgetische Wirkung von Paracetamol um bis zu 60% senkte. Dieser Effekt wurde durch Alloui et al. (2002) bestätigt. Seine Arbeitsgruppe verglich die antinociceptive und anti-inflammatorische Wirkung von Paracetamol als intravenöse im Vergleich zur intrathekalen Verabreichung. Zudem untersuchte sie den Einfluss von Tropisetron auf die antinociceptiven Effekte von Paracetamol. Hierzu wurde in einer tierexperimentellen Studie an Ratten mit Hilfe von Carageenin eine Entzündung an der rechten Hinterpfote induziert.

Beide Darreichungsformen erzielten einen signifikanten antinociceptiven Effekt, hatten jedoch keinen Einfluss auf das Ödemvolumen im Sinne einer antiphlogistischen Wirkung. Außerdem ließ sich in dieser Versuchsanordnung jeglicher Effekt von Paracetamol durch Gabe von Tropisetron in toto aufheben. Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass Paracetamol hauptsächlich zentral wirksam ist.

Ferreira et al. (1978) waren mit einer ähnlichen Versuchsanordnung zu einem vergleichbaren Ergebnis gelangt.

Es gibt andererseits Hinweise, dass Paracetamol sehr wohl auch peripher wirksam ist und selektiv ein Cyclooxygenaseenzym hemmt, dass nicht mit der COX 1 oder 2 identisch ist. Es wurde dabei angenommen, dass eine Variante der COX 1 existiert (Swierkosz et al. 2002). Ähnliche Vermutungen äußerte Botting (2000). Chandrasekharan et al. fanden eine solche Variante, die COX 3, die selektiv durch Paracetamol und Phenacetin gehemmt wird. Sie fanden

Hinweise, die die alleinige analgetische und antipyretische Wirkung durch die Hemmung dieser COX 3 zeigen (Chandrasekharan et al. 2002). Dies würde das Fehlen der antiphlogistischen Wirkung, die durch Hemmung der COX 1 und COX 2 bedingt ist, erklären.

Der von Ottani et al. (2006) beschriebene mögliche Zusammenhang zwischen zentralnervöse Wirkkomponente und dem cannabinoidegen System (CB<sub>1</sub>-Rezeptoren) könnte auch eine Erklärung sein für die psychotrope Wirkung.

Die Wirkung von Paracetamol scheint also sowohl auf einer zentralen Komponente als auch auf einer peripheren Komponente ohne antiphlogistischen Anteil zu beruhen.

#### 4.1.2. Dosierung

Die Dosierung beim Menschen liegt im Allgemeinen bei 10 - 15 mg Paracetamol / kgKG als Einzeldosis und kann als Maximaldosis auf bis zu 50 mg/kgKG pro 24 Stunden gesteigert werden. Die Einzeldosis kann in Abständen von 4 - 8 Stunden gegeben werden bis zu drei- bis viermal pro Tag. Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollte diese Dosis reduziert oder das Intervall verlängert werden.

Bei Erwachsenen reicht bei einer Dosis von mehr als 10 Gramm Paracetamol der Entgiftungsmechanismus des Körpers nicht mehr aus. Bei Kindern ist die Dosis, durch ein geringeres Körpergewicht, weitaus niedriger. In der Leber entstehen aus Paracetamol durch mikrosomale Oxidation Paracetamol-Metabolite, wovon das N-Acetylimidochinon wahrscheinlich am bedeutsamsten ist. Dieser sehr reaktionsfähige Metabolit wird normalerweise sofort über die Reaktion mit dem Glutathions abgefangen und das entstandene Produkt über die Niere ausgeschieden. Glutathion steht jedoch nur in begrenztem Umfang in der Leber zur Verfügung und seine Nachbildung kann nicht genügend gesteigert werden. Daher erschöpft sich bei der akuten Überdosierung mit Paracetamol der Glutathion-Anteil. Das N-Acetylimidochinon reagiert nun mit Struktur- und Funktionsproteinen der Hepatozyten, was nach einer Zeit von 24-72 Stunden zur Leberzellnekrose und klinischem Leberversagen führen kann (Mutschler 1996; Löffler 1996).

#### 4.1.3. Existieren psychotrope Wirkungen von Paracetamol?

Eines der Anliegen unserer Studie war es, nach psychoaktiven Effekten von Paracetamol bei Ratten zu suchen. Es hatten sich in vorangegangenen Untersuchungen bereits Hinweise darauf ergeben. In einer an der Universitätsklinik Hamburg von Bromm durchgeführten Studie sollte die Wirkung von Paracetamol hinsichtlich seiner Auswirkungen auf die Vigilanz der Probanden untersucht werden (Bromm et al. 1992). Beobachtet wurden hierzu EEG-Veränderungen, Erregungspotentiale des Gehörs und das Reaktionsvermögen. Nachgewiesen wurden EEG-Veränderungen insbesondere im Bereich des Theta-Wellenbereiches, auf Erregungspotentiale und Reaktionszeiten hatte Paracetamol keinen Einfluss.

In einem Probandenversuch am Neuropsychopharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin konnte gezeigt werden, dass Paracetamol hinsichtlich der motorischen Koordinationsfähigkeit beim Menschen dämpfende Effekte aufwies (Schneiderei 2000). In einem Leistungstest, bei dem die Probanden ein Symbol auf einem Bildschirm mit dem Joystick verfolgen mussten (Trackingaufgabe), bewirkte die Einnahme von 500mg Paracetamol eine signifikante Erhöhung der Fehlerquote.

In der selben Studie wurde auch das lokomotorische und Ruheverhalten der Probanden untersucht, wobei die Teilnehmer in einem zehn Minuten dauernden aufgabenfreien Intervall beobachtet wurden. Gegenüber dem Verhalten nach Placebogabe zeigten sich unter Paracetamoleinfluss eine signifikante Abnahme der lokomotorischen Aktivität und Zunahme der Zeitanteile des Ruheverhaltens.

Ähnliche Effekte auf das Verhalten konnten schon früher am selben Institut im Tierversuch nachgewiesen werden (Hartung 1995). Hartung untersuchte die Effekte von Paracetamol, Coffein und der Kombination beider Substanzen auf das Verhalten der Ratten. Nach einer Vorbehandlungsphase, in der den Tieren eine der drei genannten Substanzen oder Wasser in den Trinkflüssigkeiten zugeführt wurde, erfolgte eine einmalige intraperitoneale Applikation verschiedener Dosen Paracetamol, Coffein oder der Kombination aus beiden Substanzen. Anschließend wurde das Verhalten der Tiere in einer ihnen unbekanntem, konfliktbelasteten Umgebung (shock-probe-Anordnung nach Meert & Colpeart 1986) aufgezeichnet. Anschließend verglich der Untersucher

die Verhaltensmerkmale der Tiere nach Paracetamolgabe mit der der Kontrolltiere. Akut intraperitoneal verabreichtes Paracetamol führte in der Gruppe der nicht vorbehandelten Tiere und bei Vorliegen einer konfliktbelasteten Umgebung zu einer Verminderung der Bewegungsunruhe und der Lokomotion.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Engelhardt et al. (1997). Hier führte die Paracetamolgabe bei Mäusen zu einer deutlichen Verminderung der spontanen lokomotorischen Aktivität. Bei Ratten waren diese Effekte weniger deutlich ausgeprägt.

#### 4.1.4. Abhängigkeitspotential

Die psychotropen Effekte des Paracetamols lassen die Überlegung einer potentiellen Abhängigkeitsentwicklung – insbesondere in Kombination mit Coffein - zu. Es gibt bislang zwar keine eindeutigen Hinweise, dass ein mögliches Abhängigkeitspotential von Analgetika wie Paracetamol besteht, das eventuell durch Coffein erhöht wird. Diese Hypothese könnte aber das hohe Abusus-Risiko erklären. Eine wichtige Überlegung ist damit das Wechselspiel von Paracetamol und Coffein. Für beide Substanzen konnten psychotrope Effekte nachgewiesen werden.

#### 4.1.5. Paracetamoleffekte in der eigenen Studie

##### 4.1.5.1. Akutversuch

In der vorliegenden Studie fanden sich keine psychomotorisch hemmenden Effekte des Paracetamols nach akuter, intraperitonealer Applikation. Die lokomotorische Aktivität der Tiere, die wir mit einer intraperitonealen Injektion mit 40mg/kgKG Paracetamol versahen legten während des Beobachtungszeitraumes von 30 Minuten eine etwa gleichlange Wegstrecke zurück wie die Tiere, die eine Behandlung mit 80mg/kgKG erfahren hatten. Bei den Kontrolltieren mit Behandlung mit dem Vehikel lag sie auf einem vergleichbaren Niveau. Die zurückgelegten Wegstrecken waren nicht nur fast gleich lang, auch die Unterschiede bei der Betrachtung der Aktivität, wie der Zeitanteil, den die Tiere aufgerichtet oder laufend verbrachten, waren sehr ähnlich. Große lokomotorische Aktivität fanden wir dabei in den ersten drei Minuten des Beobachtungszeitraums, in den folgenden Drei-Minuten-Blöcken

nahm diese ab und erreichte zu dem Zeitpunkt, an dem die Trinkflaschen in die Versuchsanordnung gebracht wurden ihren Tiefpunkt (Minute 15). Es zeigte sich zudem, dass die unterschiedlichen Latenzen zwischen Behandlung und Beginn der Beobachtung keinen signifikanten Einfluss auf das Verhalten der Tiere hatte.

Bei den Tieren, die wir mit 10mg/kgKG Coffein behandelten lag hingegen die zurückgelegte Wegstrecke über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant höher, die Schwankungen über den Gesamtzeitraum entsprechen dabei denen bei den drei oben genannten Gruppen. Die Tiere, die eine Behandlung mit einer Kombination aus Coffein (10mg/kgKG) plus Paracetamol (40mg/kgKG) erfuhren, lag die zurückgelegte Wegstrecke auf einem vergleichbaren Niveau wie bei den Tieren, die wir mit einer Kombination aus Coffein (10mg/kgKG) plus Paracetamol (80mg/kgKG) behandelten.

Damit entsprechen die Ergebnisse der eigenen Untersuchung nicht den Voraussagen vorangegangener Studien, wie sie in einem Tierexperiment am Institut für Neuropsychopharmakologie der Freien Universität Berlin (Hartung 1995) und bei Arbeiten von Wallenstein (1985) gefunden worden waren. Hartung hatte bei seiner Untersuchung einen ähnlichen Versuchsaufbau, wie die Untersuchungen in der vorliegenden Studie, verfolgte jedoch eine andere Fragestellung, der andere Parameter zugrunde lagen. Beim ersten Versuch handelte es sich bei Hartung um einen „second floor Test“, bei dem die Tiere in eine doppelstöckige Versuchsanordnung verbracht wurden, die aus ACTIFRAME<sup>®</sup>-Lichtschrankenrahmen bestand. Im zweiten Versuch entsprach der Versuchsaufbau dem der vorliegenden Untersuchung mit dem Zusatz einer Schockstrom-Elektrode. Das Augenmerk der Untersuchungen lag damals auf explorations- und angstbezogenen Effekten von Paracetamol. Diese Unterschiede im Aufbau der Versuchsanordnungen und der unterschiedlichen Einflüsse auf die Tiere während des Versuchs, lassen eine Voraussage für die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung nicht zu.

Auch eine Voraussage ausgehend von Wallensteins Untersuchung konnte nicht zwangsläufig zutreffend sein, da er die zentral dämpfenden Effekte mittels EEG-Aufzeichnung im Rahmen eines grundsätzlich anderen Versuchsaufbaus nachgewiesen hatte.

#### 4.1.4.2. Langzeit-Trink-Wahlversuch

Ein weiteres Anliegen dieser Studie war nun also die Untersuchung einer möglichen Suchtentwicklung von Paracetamol – insbesondere in der Kombination mit Coffein. Hierzu diente das Konzept des freien wahlweisen Zugriffs auf die Substanzen, das in der Einleitung bereits erwähnt wurde. Dieses Konzept geht davon aus, dass das Einnahmeverhalten vier aufeinander folgende Abschnitte durchläuft (Wolffgramm 1995).

In einer ersten Phase, während der ersten Tage (Messungen) des Substanzangebots zeigt sich ein hoher Substanzkonsum, was als Phase der ersten Substanzerfahrung gewertet werden kann. In dieser Phase ist das Einnahmeverhalten von Tag zu Tag hoch variabel, die Einnahme korreliert noch nicht mit individuellen Verhaltensmerkmalen eines Tieres. Dagegen scheinen vor allem geschmackliche Präferenzen das Einnahmeverhalten zu bestimmen. Während der zweiten Phase pendelt sich das Konsumverhalten der Tiere ein und unterliegt nicht mehr den großen Schwankungen wie zu Beginn, dies ist die Phase des kontrollierten Konsums. Ihre Dauer ist variabel. In der dritten Phase kommt es zu einem spontanen Anstieg der konsumierten Substanzmenge. Die vierte Phase ist die Phase, die sich in den Tiermodellen von Wolffgramm und Heyne an eine Abstinenzphase, während derer die Tiere ausschließlich Wasser angeboten bekommen, anschließt. Dabei bekommen sie die gewohnte Substanz zunächst in gewohnter Weise wieder angeboten, dann wird die Trinklösung vergällt, das bedeutet, sie wird so verändert, dass sie geschmacklich für die Tiere aversiv wird. Hält sich das Niveau des Substanzkonsums, gilt dies als Beweis für eine entstandene Sucht. Es zeigt sich dann ein unflexibler Substanzkonsum, wobei negative Begleiteffekte in Kauf genommen werden (Wolffgramm & Heyne 1991; Wolffgramm 1991).

In der vorliegenden Studie wurden sowohl das Substanzangebot, als auch die Haltungsbedingungen variiert, um mögliche Einflüsse auf das Einnahmeverhalten zu registrieren.

Nach den ersten drei Tagen beobachteten wir mit einem Konsum von 58,2 mg/kgKG/d Paracetamol bei der ersten Messung hohe Anfangswerte für den

Substanzkonsum. Diese fielen in den folgenden Messungen ab. Nach acht Wochen legten wir die Tiere in Gruppenkäfigen zu je vier Tieren zusammen und konnten beobachten, dass die Tiere in der Gemeinschaft zunächst deutlich mehr Flüssigkeit zu sich nahmen, als in der Einzelhaltung zuvor (Steigerung von 33,8 ml/d auf 44,8 ml/d). Dieses Verhalten beruhte auf einem deutlich höheren Konsum von Wasser, während der des Paracetamols von 35,3 mg/kgKG/d auf 26,4 mg/kgKG/d zurückging.

Wir fanden zwischen Woche 8 und 17 relativ konstante Verbrauchswerte. Es erfolgte dann eine weitere situative Änderung in Form eines Haltungswechsels von der Gruppenhaltung mit jeweils vier Tieren pro Käfig zurück zur Einzelhaltung. Diese situative Änderung brachte auch eine Änderung des Paracetamol-Konsumverhaltens mit sich. Die Werte stiegen auf etwa das Doppelte an und unterlagen großen Schwankungen. Der Einfluss von sozialen Haltungsbedingungen auf die freiwillig eingenommenen Tagesdosen ist ein starkes Indiz für das Vorliegen eines kontrollierten Substanzkonsums (Wolffgramm 1995).

In der Mittelwertbetrachtung fiel ein abruptes Abfallen der Einnahmewerte nach der 8. Woche der Einzelhaltung auf. Zu diesem Zeitpunkt fanden Verhaltensmessungen (Encounter) statt, die das Einnahmeverhalten der Tiere beeinflusst haben könnten.

Es folgte nun eine zwölf Wochen dauernde Phase, während der den Tieren ausschließlich Wasser angeboten wurde. Nach dieser Phase begann der Retest. Die Tiere erhielten wieder die ihnen bereits bekannten Trinklösungen mit Paracetamol bzw. Coffein plus der Kombinationslösung aus beiden Substanzen. Beim Paracetamol zeigte sich mit  $33,7 \pm 5,1$  mg/kgKG/d ein Wiedereinstiegswert, der etwa doppelt so hoch lag, wie der Vorwert. Die Konsummenge regulierte sich jedoch rasch wieder auf das vorherige Niveau. Dieser überschießende Wiedereinstiegswert erinnert an den „Alkohol-Deprivationseffekt“, der erstmals von Sinclair und Senter (1968) beschrieben wurde und inzwischen für einige andere psychotrope Substanzen bestätigt wurde. Andererseits ist denkbar, dass dieser Effekt zu werten sein könnte wie ein Einstiegseffekt bei substanznaiven Tieren, wenn sich die Tiere nach der Abstinenzphase nicht an die zuvor bereits konsumierte Substanz erinnern.

Nach zwei Wochen wurden diese Trinklösungen durch Zusatz von Chinin (0,1 g/l Chinin-Hydrochlorid) vergällt. Chinin ist bekannt für seinen aversiven Geschmack bei Ratten (Aravich & Sclafani 1980). Tiere, die nicht abhängig geworden sind, sollten erwartungsgemäß nur noch minimale Mengen Substanz wählen. In unserem Versuch trat dies auch ein, der Konsum ging ab dem Zeitpunkt der Vergällung auf ein Minimum zurück ( $1,6 \pm 0,1$  mg/kgKG/d Paracetamol). Eine Suchtentwicklung konnte somit in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der möglicherweise zu kurzen Erfahrungsdauer mit Paracetamol kann dies jedoch gleichzeitig nicht bedeuten, dass ein Kontrollverlust als Hinweis auf die Entwicklung einer Sucht ausgeschlossen werden kann.

In der vorliegenden Studie gibt es Hinweise darauf, dass Paracetamol psychoaktiv ist und belohnende verhaltensverstärkende Eigenschaften aufweist. Die Tiere zeigten ein individuell differenziertes Muster eines kontrollierten Konsums, welches vermutlich nicht auf die analgetischen Eigenschaften des Paracetamols zurückzuführen ist, da nicht mit noxischen Reizen gearbeitet wurde. Ein Kontrollverlust als Hinweis auf die Entwicklung einer Sucht wurde in der vorliegenden Studie nicht gefunden. Dieses Resultat könnte aber auch durch methodische Faktoren (zu geringe Erfahrungszeit, zu wenige Wahlmöglichkeiten durch das anbieten nur einer Konzentration) bedingt sein.

Beobachtet werden konnten, wie ausgeführt, deutliche Einflüsse der Haltungsbedingungen auf das Einnahmeverhalten der Tiere insgesamt. Der Substanzkonsum der Tiere im Einzelnen unterliegt dabei zum Teil großen Schwankungen, einige Tiere zeigen jedoch ein recht stabiles Einnahmeverhalten.

Betrachtet man die Gruppe aus den sechs Tieren mit dem höchsten Paracetamol-Konsum zu Beginn der Phase 3, zeigt sich, dass noch drei Tiere dieser am Ende der Phase 3 dieser Gruppe angehören. Bei den sechs Tieren mit dem niedrigsten Paracetamol-Konsum zu Beginn der Phase 3 sind es am Ende noch vier Tiere. Dies könnte als Hinweis auf vorliegende Stabilität im Einnahmeverhalten zu werten sein.

## **4.2. Coffein**

### 4.2.1. Wirkungsweise des Coffeins

Bei oraler Einnahme wird Coffein im Verdauungstrakt schnell (innerhalb weniger Minuten) und fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei fast hundert Prozent.

Coffein besitzt sowohl eine periphere, als auch eine zentrale, psychoaktive Wirkkomponente: Es wirkt positiv ino-, dromo- und chronotrop am Herzen durch direkte Stimulation des myocardialen Gewebes (Arnaud 1987), an der glatten Muskulatur hat es eine relaxierende Wirkung, bevorzugter Wirkungsort ist dabei die glatte Muskulatur in den Bronchien (Greene et al. 1983; Serafin 1995). Zudem erregende Wirkungen auf verschiedene Sekretionsvorgänge beschrieben, wie die HCl-Sekretion im Magen oder die Katecholaminfreisetzung in den Nebennieren. Auf molekularer Ebene wirkt Coffein durch kompetitive Hemmung adenosinerge Rezeptoren in fast allen Geweben, durch Hemmung der für den Abbau von cAMP verantwortlichen intrazellulären Phosphodiesterase und über die Freisetzung bzw. Rückbindung von Kalziumionen in intrazelluläre Speicher (Procter & Greden 1982). Die zentral erregende Wirkung ist vor allem im Bereich der Großhirnrinde zu finden, erst bei höheren Dosen und parenteraler Verabreichung kommt es zu einer Stimulation des Stammhirns und der autonomen Zentren für Atmung und Kreislauf (Löscher 1999). Erhöhter Blutdruck und ein Teil der kardiovaskulären Effekte werden viel eher im ZNS, als direkt in der Peripherie ausgelöst. Die Wirkung erfolgt über vagale und vasomotorische Stimulation, sowie durch direkte Stimulation der Hirnstammzentren. Im Blutkreislaufsystem zeigt Coffein unterschiedliche Wirkung in verschiedenen Gefäßen: Vasokonstriktion im Gehirn und Vasodilatation in der Peripherie. (Arnaud 1987).

Die zwei am besten charakterisierten Wirkungsmechanismen der Methylxanthinderivate (zu denen neben Coffein auch Theophyllin und Theobromin zählen) auf zellulärer Ebene sind die Möglichkeit, die zyklische Nukleotid-Phosphodiesterase zu hemmen und die rezeptorvermittelte Wirkung von Adenosin zu antagonisieren. Die Wirksamkeit für die natürlich vorkommenden Methylxanthine nimmt in folgender Reihenfolge ab: Theophyllin > Coffein > Theobromin (Serafin 1995). Mögliche zelluläre

Wirkungsmechanismen der Methylxanthine, mit physiologischer und pharmakologischer Wirkung, sind:

1. Hemmung der Phosphodiesterase (welche cAMP abbaut) und somit ein Anstieg des cAMP
2. Direkter Effekt auf die intrazelluläre Kalziumkonzentration
3. Indirekter Effekt auf die intrazelluläre Kalziumkonzentration über die Hyperpolarisation der Zellmembran
4. Entkopplung des intrazellulären Kalziumanstiegs in kontraktile Muskelementen
5. Zentrale Antagonisierung der Adenosin-Rezeptoren (Serafin 1995, Löscher 1999)

Vieles deutet darauf hin, dass die Antagonisierung der Adenosin-Rezeptoren der Effekt ist, der für die meisten pharmakologischen Wirkungen verantwortlich ist (Greene et al. 1983; Serafin 1995; Boothe 1995).

#### 4.2.2. Dosierung

Lieberman et al. fanden, dass Coffein bereits in sehr geringen Dosen nachweislich zentral effektiv ist (Liebermann & Wurtman 1987). In einer Probandenstudie, in der 20 gesunden Männern verschiedene Dosen Coffein (32, 64, 128, 256mg) zugeführt wurden, fanden sie, dass schon bei einer 32mg Dosis Coffein die akustische Vigilanz und das visuelle Reaktionsvermögen signifikant verbessert waren. Diese Dosis entspricht etwa dem Coffeingehalt eines Colagetränkes und liegt deutlich unter dem einer Tasse Kaffee. Bei keiner der Dosierungen wurden nachteilige Effekte im Sinne beeinträchtigter motorischer Leistungen oder Angstgefühlen beobachtet. Smit et al. kamen ebenfalls mittels einer Probandenstudie zu ähnlichen Ergebnissen (Smit & Rogers 2002). Sie verabreichten den Teilnehmern nach einer coffein-abstinenten Phase von mindestens 12 Stunden einmalig eine Dosis Coffein (0, 12,5, 25, 50 und 100mg). Die Teilnehmer mussten einmal vor und dreimal nach dem Konsum ein Testprogramm durchlaufen, mit jeweils einem Konzentrations- und einem visuellen Reaktionstest. Sie fanden, dass alle Teilnehmer, die tatsächlich Coffein erhalten hatten, signifikant bessere Ergebnisse erzielten, als die Placebogruppe. Die eingenommene Dosis erbrachte dabei keine signifikanten Unterschiede.

Auch bei Ratten erfolgt die gastrointestinale Resorption rasch, so dass maximale Plasmakonzentrationen bereits nach etwa 10 Minuten eintreten. Die Halbwertszeit des Coffeins bei Ratten liegt bei  $6 \pm 1$  Stunde (Lohmann & Miech 1975).

#### 4.2.3. Abhängigkeitspotential

Coffein ist in der Gesellschaft sehr weit verbreitet, in Kaffee, Tee und Erfrischungsgetränken. Die regelmäßige Einnahme wird jedoch bis heute kaum als Abhängigkeit bewertet, obwohl es Hinweise dahingehend gibt, dass der menschliche Organismus auf Coffein mit ähnlichen Phänomenen reagiert, wie auf Substanzen, die ein Missbrauchspotential besitzen. So fanden Juliano und Griffiths in einer Studie Hinweise, dass es beim Menschen zu Entzugssymptomen kommt, wenn einer Phase des Coffein-Konsums ein coffeinfreies Intervall folgt (Juliano & Griffiths 2004).

Strain et al. (1994) führten eine Probandenstudie durch, in der er herauszufinden versuchte, inwieweit regelmäßiger Coffein-Konsum ein Abhängigkeitssyndrom hervorrufen kann, das den Kriterien des Abhängigkeitssyndroms ausgelöst durch andere psychoaktive Substanzen gerecht wird. Bei den Probanden handelte es sich um Personen, die nach eigener Einschätzung psychisch oder physisch coffeinabhängig waren. Die Diagnosefindung basierte auf den Richtlinien für Substanzabhängigkeit des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)“. Es fand sich, dass von 99 Teilnehmern 16 diese Kriterien erfüllten und somit als coffeinabhängig eingestuft wurden. Die mittlere Aufnahmemenge von Coffein lag bei 357mg, dies entspricht circa dem mittleren Coffein-Konsum in den Vereinigten Staaten. Die Kriterien im einzelnen waren: Entzugssymptomatik (94% der Teilnehmer), Konsum trotz des Wissens um Fortbestehen oder Auftreten physischer oder physischer durch Coffein hervorgerufener Probleme (94%), Unvermögen den Konsum zu kontrollieren bzw. fortbestehendes Verlangen nach Coffein (81%), Toleranzentwicklung (75%). Diese Ergebnisse liefern deutliche Hinweise dahingehend, dass Coffein als psychoaktive Substanz Abhängigkeit auszulösen vermag. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Bernstein et al. (2002) bei der Untersuchung möglicher Coffeinabhängigkeit im Jugendalter. Auch hier wurden die bereits

erwähnten DSM-Kriterien berücksichtigt. Von den 36 Probanden der Studie gaben hier 15 (41,7%) eine Toleranzentwicklung an, 28 (77,8%) berichteten von einer Entzugssymptomatik bei Abstinenz, 14 (38,9%) gaben an, den Konsum in vollem Umfang kontrollieren zu können und 6 Personen (16,7%) gaben an, Coffein zu sich zu nehmen, obwohl sie erwarteten, ihr Wohlbefinden dadurch einzuschränken.

#### 4.2.4. Coffeineffekte in der eigenen Studie

##### 4.2.3.1. Akutversuch

In der vorliegenden Studie konnten die psychomotorische Effekte des Coffeins nach akuter intraperitonealen Applikation nachgewiesen werden. Bei den Tieren, denen wir 10mg/kgKG Coffein verabreichten, lag die im Beobachtungszeitraum von 30 Minuten zurückgelegte Wegstrecke in der Akutversuchanordnung signifikant höher, als bei den Tieren, denen wir mit Paracetamol oder Kochsalz verabreicht hatten. Große lokomotorische Aktivität fanden wir bei allen Tieren, unabhängig davon, welche Substanz wir zuvor verabreicht hatten. In den ersten drei Minuten des Beobachtungszeitraums, in den folgenden Drei-Minuten-Blöcken nahm diese ab und erreichte mit dem Einsetzen der Trinkflaschen in die Versuchsanordnung in Minute 15 des Versuchs ihren Tiefpunkt. Die Tiere, denen wir Coffein oder coffeinhaltige Kombinationslösung verabreicht hatten, lagen in jedem 3-Minuten-Block während des gesamten Beobachtungszeitraums hinsichtlich ihrer Lokomotion signifikant höher. Es zeigte sich zudem, dass die unterschiedlichen Latenzen zwischen Behandlung und Beginn der Beobachtung keinen signifikanten Einfluss auf das Verhalten der Tiere hatte.

##### 4.2.4.2. Langzeit-Trink-Wahlversuch

Zu Beginn des Versuches beobachteten wir mit einem Konsum 10,7 mg/kgKG/d Coffein bei der ersten Messung hohe Anfangswerte für den Substanzkonsum. Diese fielen in den folgenden Messungen ab, ähnlich, wie wir es zuvor bei den Werten für die Paracetamol-Einnahme beobachten konnten. Nach dem Haltungswechsel in die Gruppenkäfige zu je vier Tieren nach acht Wochen registrierten wir die bereits beschriebenen Steigerung des

Flüssigkeitskonsums, infolge eines deutlich höheren Konsum von Wasser, während der des Coffeins auf etwa die Hälfte zurückging.

Eine Konstanz im Einnahmeverhalten, wie wir sie beim Paracetamol-Konsum hatten beobachten können, fand sich beim Coffein-Konsum nicht. Die Werte unterlagen zunächst großen Schwankungen und waren ab der 11. Woche der Einzelhaltung rückläufig. Ab der 29. Woche erhielten die Tiere für einen Zeitraum von vier Wochen ein geändertes Substanzangebot, das Coffein entfiel, und es wurde den Tieren nur noch Wasser und Paracetamol angeboten. Danach erhielten sie wieder das gewohnte Angebot plus einer Kombination aus beiden Substanzen (Paracetamol 2g/l + Coffein 0,5g/l). Dadurch änderte sich die aufgenommene Menge des Paracetamols nicht, der Coffeinverbrauch stieg jedoch deutlich an. Ein abfallender Trend war nicht mehr zu beobachten.

Es folgte nun die zwölf Wochen dauernde Phase, während der den Tieren ausschließlich Wasser angeboten wurde. Im anschließenden Retest erhielten die Tiere wieder die Ihnen bereits bekannten Trinklösungen mit Paracetamol bzw. Coffein plus der Kombinationslösung aus beiden Substanzen.

Die Coffein-Einnahme zeigte keinen so hohen Wiedereinstiegseffekt wie die Paracetamol-Einnahme. Der Coffein-Konsum erreichte während des gesamten Versuchszeitraumes keine Konstanz, somit konnte ein kontrollierter Konsum hier nicht nachgewiesen werden, obwohl der Einfluss sozialer Faktoren auf die freiwillige Einnahme für einen kontrollierten Konsum spricht. Kontrollierter Konsum ist gekennzeichnet durch individuelle Stabilität unter gleich bleibenden Bedingungen sowie durch eine reversible Anpassung an situative (insbesondere soziale) Faktoren und an Geruch und Geschmack der angebotenen Lösungen. Individuelle Prädispositionen stehen in Wechselwirkung mit der sozialen Situation. Suchtverhalten ist dagegen gekennzeichnet durch Reversibilitätsverlust (extrem gesteigerte Substanzpräferenz selbst nach langer erzwungener Abstinenz) und Kontrollverlust (keine Modulierbarkeit durch Situation, Individualität oder Geschmacksfaktoren) (Wolffgramm 1995b). Die Tiere zeigten in der vorliegenden Studie weder ein stabiles Einnahmeverhalten noch einen Kontrollverlust, denn als die Tiere die Substanz in der dritten Woche des Re-Tests mittels des für Ratten geschmacklich aversiven Bitterstoffs Chinin vergällt

angeboten bekamen, ging der Coffein-Konsum auf ein Minimum zurück. Eine Suchtentwicklung zeigte sich somit in der vorliegenden Studie nicht.

Das in der Langzeitbeobachtung gefundene Konsummuster, das im Sinne eines „wilden Konsums“ interpretiert werden muss, könnte darauf zurückzuführen sein, dass Coffein verschiedene subjektive Effekte zu besitzen scheint. In höheren Dosen werden dem Coffein angstauslösende und dysphorische Effekte zugeschrieben (Mumford & Holtzman, 1991), die als ein aversiver Effekt den Coffein-Konsum verringern könnten, während sich die üblicherweise beschriebenen belohnenden Effekte positiv auf den Konsum auswirken.

### **4.3. Kombinationswirkungen**

#### 4.3.1. Verstärkung einer schmerzstillenden Wirkung von Paracetamol durch Coffein

Lange Zeit wurde angenommen, dass Coffein keinerlei analgetische Eigenschaften besitzt. Schließlich fanden sich Hinweise für die Unrichtigkeit dieser These. Seegers et al. (1981) konnten zeigen, dass der Zusatz von schon geringen Dosen Coffein (12,5 mg/kgKG) die Dosen von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Phenacetin, die nötig waren, um einen halbanalgetischen Effekt zu erreichen deutlich senkte. Lange Zeit war es nicht möglich, diesen Effekt auch beim Menschen nachzuweisen, so dass angenommen wurde, dass Coffein zwar eine analgetische Potenz besitzt, diese aber beim Menschen nicht zum Tragen kommt. Zurückgeführt wurde dies auf die möglicherweise unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften bei verschiedenen Spezies und einem unterschiedlichen Wirkungsmechanismus in verschiedenen Dosierungen (Coper 1979). Migliardi et al. (1994) gelang es schließlich, die schmerzstillende Wirkung des Coffeins auch beim Menschen zu zeigen. In mehreren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Humanstudien konnten sie eine signifikant höhere Analgesie von Paracetamol plus Coffein nachweisen, als diese bei der Monobehandlung mit Paracetamol zu beobachten war.

#### 4.3.2. Kombinationswirkungen in vorangegangenen Studien

In der bereits mehrfach zitierten Probandenstudie von M. Schneiderei (2000) sind die Wirkungen der Kombination aus Paracetamol und Coffein untersucht worden. In dieser Humanstudie hatten die Versuchspersonen unter Medikation mit verschiedenen Substanzen Aufgaben zu erfüllen. Sie erhielten in dieser doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie entweder Paracetamol, Coffein, eine Kombination oder einen Placebo. Die Dosen von Paracetamol waren entweder 500mg oder 1000mg, Coffein 50mg oder 100mg. Es wurde zunächst ein Reaktionstest durchgeführt, bei dem alle fünf Minuten die Reaktionsschnelligkeit auf einen akustischen Reiz gemessen wurde. Als zweiter Leistungstest wurde im Anschluss daran eine Aufgabe durchgeführt, bei dem die Probanden ein Lichtsignal auf einem dunklen Bildschirm mittels Joystick verfolgen mussten. Diesen beiden Testaufgaben folgte schließlich ein

aufgabenfreies Intervall von 10 Minuten, während dessen das (lokomotorische) Verhalten der Versuchspersonen beobachtet wurde. Schneiderit konnte dabei beobachten, dass die dämpfenden Effekte des Paracetamols durch Zugabe von Coffein aufgehoben wurden. Es zeigte sich zudem, dass die Effekte der Kombination aus Paracetamol und Coffein nicht aus den Effekten der Monosubstanzen vorauszusagen waren, sondern einer nicht-additiven Wirkung entsprachen, deren Ausprägung die der rechnerischen Summe der Effekte der Einzelsubstanzen übertraf. Es liegt also, wie bereits angenommen, eine Wechselwirkung vor, die unter Umständen Grundlage einer Suchtentwicklung sein könnte.

In einer weiteren Probandenstudie am Neuropsychopharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin fanden sich Hinweise, dass Paracetamol sich bei der Lösung motorischer Aufgaben dämpfend auswirkt, während es gleichzeitig die Konzentration steigert. Bei Kombinationsaufgaben (Reaktionstest) lies sich kein Effekt beobachten.

#### 4.3.3. Additive Effekte

Eine Arbeitshypothese der vorliegenden Arbeit war, dass nicht-additive Wechselwirkungen von Paracetamol und Coffein bestehen. Diese waren bereits zuvor von M. Schneiderit (2000) nachgewiesen worden.

#### Hierzu sei erklärt, was additive Effekte sind:

Kombiniert man zwei Wirkstoffe miteinander, so können sich verschiedene Ergebnisse zeigen (Wessinger 1986; Wolffgramm 1994). Die beiden Substanzen können sich derart zueinander verhalten, dass beide Substanzen auf die gleichen Zielorgane wirken und dass gleiche Wirkungsmechanismen vorliegen. Die resultierende Wirkstärke ist berechenbar und setzt sich aus den beiden Einzelwirkstärken zusammen. Dies nennt man Dosisadditivität.

Erzielen die Einzelsubstanzen einer Kombination gleichgerichtete Wirkungen über unterschiedliche Wirkungsorte und –mechanismen unabhängig voneinander, so spricht man von Effektadditivität. Entspricht die Wirkung nicht der erwarteten Summe der Einzelwirkungen, so spricht dies gegen die völlige Unabhängigkeit der Effekte und lässt auf eine zumindest nicht-additive Interaktion der Substanzen schließen.

Während frühere Versuche am Neuropsychopharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin gezeigt hatten, dass unter forcierter Coffeinverabreichung der freiwillige Paracetamolverbrauch ansteigt (Coper 1990), zeigte sich bei der freiwilligen Coffein-Einnahme ein uneinheitliches Bild. Im kontrollierten Konsum scheint eher eine erwünschte Paracetamol-Dosis als ein bestimmtes Dosisverhältnis zwischen Coffein und Paracetamol einreguliert zu werden.

#### 4.3.4. Effekte in der eigenen Studie

##### 4.3.4.1. Akutversuch

In der vorliegenden Arbeit konnten nicht-additive Effekte nicht bestätigt werden. Wie bereits berichtet, wurden keinerlei psychomotorisch dämpfenden Effekte des Paracetamols gefunden. Die beobachteten psychomotorisch steigernden Effekte des Coffeins unterschieden sich von den Effekten der Kombinationsbehandlungen nicht. Es sieht danach aus, dass Paracetamol in diesem Akutversuch wirkungslos blieb. Eine schlüssige Erklärung hierfür findet sich nicht.

In der 15. Minute des Akutversuches wurden die Flaschen mit den gewohnten Trinklösungen in die Versuchsanordnung eingebracht. Dabei bestand insgesamt eine große Vielfalt der Trinkmengen und eine große Streuung für die Coffein-, die Paracetamol-Trinklösung und die Gesamttrinkmenge (inklusive Wasser), ohne dass in der statistischen Überprüfung ein signifikanter Zusammenhang zu den verabreichten Substanzen nachzuweisen war.

Eine weitere Arbeitshypothese war, dass jedoch – auch wenn es zunächst keinen signifikanten Effekt der verabreichten Substanzen auf das nachfolgende Trinkverhalten der Tiere gab – die Gesamtbetrachtung nicht ausschließt, dass an den Rändern des Spektrums Effekte nachweisbar sein können.

Es wurde angenommen, es könnte eine Beziehung bestehen zwischen exzessiven Trinkmengen und verabreichten Substanzen. Daher wurden diejenigen Tiere gesondert betrachtet, die bezogen auf die Trinkmenge, Coffein- oder Paracetamol-Einnahme oberhalb der 90er Perzentile lagen.

Das Ergebnis war signifikant. Es zeigte sich, dass exzessive Einnahme von Paracetamol unterdurchschnittlich häufig bei den Tieren zu beobachten war, die zuvor mit Coffein behandelt worden waren. Kein Effekt bestand für die

Einnahme von Coffein und die Gesamttrinkmenge. Tendenziell besteht also ein Einfluss der Verabreichung von Coffein auf die Einnahme von Paracetamol, dieser ist statistisch nachweisbar. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten die von Mumford und Holtzman (1991) beschriebenen unterschiedlichen subjektiven Effekte des Coffeins bei Ratten sein. Diese könnten dazu führen, dass die Präferenz der Tiere für die eigentlich belohnende Wirkung des Paracetamols mangels Interesse nachlässt und weniger Substanz konsumiert wird.

#### 4.3.4.2. Trink-Wahl -Versuch

Bis zur 29. Woche des Versuches bekamen die Tiere Wasser, Paracetamol und Coffein als Trinklösungen angeboten. Danach erhielten sie für einen Zeitraum von vier Wochen ein geändertes Substanzangebot, das Coffein entfiel und es wurde den Tieren nur noch Wasser und Paracetamol angeboten. Im Anschluss erhielten sie wieder das gewohnte Angebot plus einer Kombination aus beiden Substanzen (Paracetamol 2g/l + Coffein 0,5g/l). Dadurch änderte sich die aufgenommene Menge des Paracetamols nicht, der Coffeinverbrauch stieg jedoch deutlich an. Ein abfallender Trend war nicht mehr zu beobachten. Diese Beobachtung könnte man dahingehend interpretieren, dass in fester Kombination mit Paracetamol aversive Wirkeigenschaften unterdrückt werden. Der Einfluss des Coffeins auf das Paracetamol-Einnahmeverhalten bleibt unzureichend geklärt. Zudem stellt sich die Frage, ob die Einnahme einer festen Kombination ohne Einfluss der Tiere auf das Kombinationsverhältnis anders zu bewerten ist.

#### **4.4. Zusammenhang von Individualfaktoren und Einnahmeverhalten**

Bereits seit einiger Zeit weiß man, dass beim Menschen Alkoholabhängigkeit und -missbrauch bestimmten Familien gehäuft vorkommen (Schuckit 1994). Dabei kann diese Häufung in den genetischen Faktoren oder den gemeinsamen Umwelteinflüssen begründet liegen. Bei der Erforschung dieses Zusammenhanges wurde vielfach auf die Zwillingsforschung zurückgegriffen. Maier zog aus unterschiedlichen solcher Zwillingsstudien den Schluss, dass ein geschlechtsunabhängiger, genetischer Einfluss auf Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit belegt werden kann, wobei jedoch auch nichtgenetische Faktoren berücksichtigt werden müssen (Maier 1995).

Um den Zusammenhang zwischen Umwelt- oder Milieufaktoren untersuchen zu können, eignen sich besonders Adoptivstudien, da hier der Einfluss von familiären Umweltbedingungen ohne bestehenden genetischen Zusammenhang untersucht werden kann. Cloniger et al. (1981) fanden, dass unter den männlichen Adoptivpersonen ihrer Studie, die einen Alkoholmissbrauch zeigten, zwei Gruppen zu unterscheiden waren. Die Personen der kleineren Gruppe hatten biologische Eltern mit einer bestehenden Missbrauchsproblematik, wuchsen aber bei Adoptiveltern auf, die nicht an Alkoholismus litten. In dieser Gruppe schienen also genetische Faktoren für den Alkoholismus entscheidend zu sein. Die Personen der anderen, größeren Gruppe hatten biologische Eltern, die nicht an Alkoholismus litten, die Adoptiveltern zeigten jedoch ein solches Trinkverhalten. Diese Beobachtung deutet auf Milieufaktoren ohne genetische Prädisposition hin.

Auch im Tiermodell wurde nach Ursachen einer verstärkten Alkohol und Drogeneinnahme gesucht. Blanchard et al. (1988) fand, dass die Aggressivität bei Ratten ein langzeitstabiles Individualmerkmal ist und dass in Koloniehaltung subordinate Männchen mehr Alkohol zu sich nahmen als dominante. Interpretiert wurde dies als Effekt der unterschiedlichen sozialen Stresssituation.

Wolffgramm und Heyne (1990) konnten nachweisen, dass aggressives Verhalten in einem tetradischen Encounter langzeitstabil ist und mit der sozialen Attraktivität korreliert, die sich darin ausdrückt, dass eine Ratte von ihren Encounterpartnern überdurchschnittlich viele Sozialkontakte empfängt. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich aggressive und nicht-aggressive

Tiere beziehungsweise dominante und subordinate Tiere hinsichtlich ihres Alkoholkonsums unterscheiden. Dies konnte zudem auch in Einzelhaltung nachgewiesen, wo zuvor als dominant charakterisierte Tiere weniger Alkohol aufnahmen als subordinate Tiere dies taten (Wolffgramm & Heyne 1991).

Andere Studien am Tiermodell haben gezeigt, dass es weitere Zusammenhänge gibt zwischen Verhaltens- und endokrinen Merkmalen und dem Einnahmeverhalten von Suchtstoffen. Gingras und Cools (1995) fanden heraus, dass Tiere mit hoher lokomotorischer Aktivität im Versuch mehr Alkohol konsumierten, als solche mit niedriger motorischer Aktivität. Weiterhin gibt es einen Zusammenhang zwischen der Wirkungsintensität und der Ausbildung einer Abhängigkeit. Menschen, die in der Jugend eine low-response zeigen, haben später ein höheres Risiko, alkoholkrank zu werden (Schuckit & Smith 1997).

Bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen individuellen Verhaltensparametern und individuellem Einnahmeverhalten fanden sich in der vorliegenden Studie keine statistisch nachweisbaren Zusammenhänge.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Arbeitshypothesen überprüft:

1. Paracetamol führt im Tiermodell, insbesondere in der Kombination mit Coffein, bei freier Substanzwahl zu einem kontrollierten, flexiblen Einnahmemuster und schließlich zur Ausbildung einer Sucht.
2. Individuelle Verhaltensmerkmale der Tiere lassen Rückschlüsse auf das Einnahmeverhalten zu.
3. Coffein und Paracetamol besitzen psychomotorische Effekte, dabei agieren die Effekte von Coffein und Paracetamol nach akuter Verabreichung nicht-additiv miteinander. Zudem wirkt sich die akute Verabreichung von Paracetamol, Coffein oder einer Kombination beider Substanzen auf das Verhalten der Tiere einerseits und auf das anschließende Konsumverhalten der Tiere andererseits aus.

Ad 1.

Im Verlauf des Langzeit-Trink-Wahlversuchs fanden sich mehrere Indizien für das Vorliegen eines kontrollierten Konsums, entsprechend der zweiten der vier Phasen des Konzeptes des freien wahlweisen Zugriffs auf die Substanzen. Als erstes Indiz zeigte sich, dass Änderungen der Haltungsbedingungen Einfluss auf die freiwillig eingenommenen Tagesdosen hatte. Das zweite Indiz fand sich in der Stabilität des Einnahmeverhaltens, die sich nach der Eingewöhnungsphase einstellte.

Der spontane Anstieg der konsumierten Substanzmenge, wie er in der Phase 3 des oben genannten Konzeptes beschrieben wird, fand sich in der vorliegenden Studie nicht. In der vierten und letzten Phase war ein überschießender Wiedereinstiegswert zu beobachten, der einerseits an den von Sinclair und Senter (1968) beschriebenen Alkohol-Deprivationseffekt erinnert, andererseits aber auch wie ein Einstiegswert substanznaiver Tiere gewertet werden könnte. Nach Vergällung der Substanzlösungen mittels Chinin ging der Konsum auf ein Minimum zurück. Somit kam es nicht zum Kontrollverlust als Nachweis einer Suchtentwicklung.

Ad 2.

Die durch die Aufzeichnung der tetradischen Encounter gewonnenen Kenntnisse über die individuellen Verhaltensmerkmale der Tiere ließen sich in der vorliegenden Arbeit nicht in einen Zusammenhang bringen mit den von ihnen konsumierten Substanzdosen.

Ad 3.

Bei der Verhaltensaufzeichnung nach Akut-Applikation der verschiedenen Substanzlösungen im Akutversuch fanden sich keine eindeutigen Hinweise auf das Vorhandensein psychomotorisch dämpfender Effekte des Paracetamols. Die Beobachtungen aus dem Langzeit-Trink-Wahlversuch lassen aber die Schlussfolgerung zu, dass Paracetamol psychotrope, belohende und wirkungsverstärkende Eigenschaften besitzt

Die motorisch erregenden Eigenschaften des Coffeins konnten nach Akut-Applikation beobachtet und nachgewiesen werden. Die lokomotorische Aktivität nahm hier signifikant zu.

Eine nicht-additive Interaktion der Substanzen konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Bei forcierter Verabreichung von Paracetamol fanden sich keinerlei psychomotorisch dämpfende Eigenschaften. Die Effekte von Coffein und der beiden Kombinationen unterschieden sich nicht signifikant von einander.

Das Konsumverhalten der Tiere wurde für den Fall der hochdosierten unfreiwilligen Verabreichung von Coffein dahingehend beeinflusst, dass die nachfolgende freiwillige Einnahme von Paracetamol signifikant vermindert war.

## **6. Literaturverzeichnis**

Aicher, B., Kraupp, O.: Effectiveness of fixed analgesic combinations exemplified by Thomapyrin. *Wien. Med. Wochenschr.* 108 (1996) 219-233

Alloui, A., Chassaing, C., Schmidt, J., Ardid, D., Dubray, C., Cloarec, A., Eschaliere, A.: Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur J Pharmacol.* 2002 May 17;443(1-3):71-7.

American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III R), Third edition (1987)

Aravich, P.F., Sclafani, A.: Dietary preference behavior in rats fed bitter tasting quinine and sucrose octa acetate adulterated diets. *Physiol Behav* 25 (1980) 157-160

Arnaud, M.J.: The pharmacology of caffeine. *Prog. Drug. Res.* 31 (1987) 273-313

Bernstein, G.A., Carroll, M.E., Thuras, P.D.: Caffeine dependence in teenagers. *Drug Alcohol Depend (Ireland)* 66 (2002) 1-6

Blanchard, R.J., Flannelly, K.J., Blanchard, D.C.: Life-span studies of dominance and aggression in established colonies of laboratory rats. *Physiol Behav (United States)* 43 (1988) 1-7

Booth, D.M.: Anticonvulsant drugs and analeptic agents. *Vet. Pharm. Ther.* 7 (1995) 372-394

Botting, R.M.: Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin. Infect. Dis.* 31 (2000) 202-210

Bromm, B., Forth, W., Richter, E., Scharein, E.: Effects of acetaminophen and antipyrene on non-inflammatory pain and EEG activity. *Pain* 50 (1992) 213-221

Camann, W.R., Murray, R.S., Mushlin, P.S., Lambert, D.H.: Effects of oral caffeine on postdural puncture headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth. Analg.* 70 (1990) 181-184

Carlsson, K.H., Jurna, I.: Central analgesic effect of Paracetamol manifested by depression of nociceptive activity in thalamic neurones of the rat. *Neurosci. Lett.* 77 (1987) 339-343

Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L., Evanson, N.K., Tomsik, J., Elton, T.S., Simmons, D.L.: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 (2002) 13926-13931

Clissold, S.P.: Paracetamol and Phenacetin. *Drugs* 32 (1986) 46-59

Cloninger, C.R., Bohmann, M., Sigvardsson, S.: Inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted men. *Arch. Gen. Psychiatry* 38 (1981) 861-868

Coper, H.: Wechselwirkungen von Psychopharmaka mit anderen Medikamenten. *Der Nervenarzt* 50 (1979) 37-44

Coper, H., Rommelspacher, H., Wolffgramm, J.: The 'point of no return' as a target of experimental research on drug dependence. *Drug. Alcohol. Depend.* 25 (1990) 129-134

Crosnier, J., Jungers, P.: Nephropathies of Phenacetin. *Sem Ther* 42 (1966) 234-237

De Broe, M.E., Elseviers, M.M., Bengtsson, U., Mihatsch, M.J., Mohlzahn, M., Pommer, W., Ritz, E., Schwarz, A.: Analgesic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 11 (1996) 2407-2408

Diamond, S., Balm, T.K., Freitag, F.G.: Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68 (2000) 312-319

DiPetrillo, K., Wood, S., Kostrubsky, V., Chatfield, K., Bement, J., Wrighton, S., Jeffery, E., Sinclair, P., Sinclair, J.: Effect of caffeine on acetaminophen hepatotoxicity in cultured hepatocytes treated with ethanol and isopenthanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 185 (2002) 91-97

Drukker, W., Schwarz, A., Vanherweghem, J.-L.: Analgesic Nephropathie: an underestimated cause of end-stage renal disease. *Int. J. Artif. Organs* 9 (1986) 219-246

Edwards, G.: Nomenclature and classification of drug- and alcohol-related problems. A WHO memorandum. *Bull. World Health Org.* 59 (1987) 387-392

Engelhardt, G., Mauz, A.B., Pairet, M.: Role of caffeine in combined analgesic drugs from the point of view of experimental pharmacology. *Arzneimittelforschung* 47 (1997) 917-927

Ferreira, S.H., Lorenzetti, B.B., Corrèa, F.M.A.: Central and peripheral antialgesic action of aspirin-like-drugs. *Eur. J. Pharmacol.* 53 (1978) 39-48

Flower, R.J., Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 240 (1972) 410-411

Fox, J.M.: No proof for a particular role of combination analgesics causing end-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 11 (1996) 2519-2520

Fritsche, G., Eberl, A., Katsarava, Z., Limmroth, V., Diener, H.C.: Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistenz of drug misuse. *Eur. Neurol.* 45 (2001) 229-235

Gabriel, G.: Der Einfluss des Cannabis-Wirkstoffes  $\delta^9$ -THC auf die orale Selbstverabreichung eines Opiats bei individuell charakterisierten Wistar-Ratten. Diplomarbeit im Fachbereich Biologie der Freien Universität Berlin (1997)

Gingras, M.A., Cools, A.R.: Differential ethanol intake in high and low responders to novelty. *Behav. Pharmacol.* 6 (1995) 718-723

Greene, E.W., Woods, W.E., Tobin, T.: Pharmacology, pharmacokinetics, and behavioral effects of caffeine in horses. *Am. J. Vet. Res.* 44 (1983) 57-63

Hackenthal E.: Wie sinnvoll sind analgetische Kombinationspräparate? *Med. Mo. Pharm.* 7/12 (1984) 354-357

Hartung, R. F.: Analgetische und psychotrope Effekte von Paracetamol, Coffein und deren Kombination bei Ratten nach akuter und chronischer Applikation, Dissertation Berlin (1995)

Helzer, J.E., Canino, G.: Comparison of rates of alcoholism. Oxford University Press (1992)

Henrich, W. L., Agodoa, L.E., Barrett, B., Bennett, W.M., Blantz, R.C., Buckalew, V.M. Jr., D'Agati, V.D., DeBroe, M.E., Duggin, G.G., Eknoyan, G.: National Kidney Foundation Position Paper – Analgesics and the Kidney: Summary and Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation From an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Diseases* 27 (1996) 162-165

Heyne, A.: The development of of opiat addiction in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 53 (1996) 11-25

Hogestatt, E.D., Jonsson, B.A., Ermund, A., Andersson, D.A., Bjork, H., Alexander, J.P., Cravatt, B.F., Basbaum, A.I., Zygmunt, P.M.: Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 280 (36) (2005) 31405-12

Juliano, L.M., Griffiths, R.R.: A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology (Berl)* 176 (2004) 15-27

Kincaid-Smith, P.: Analgesic nephropathy. *Kidney Int.* 13 (1978) 1-4

Klag, M.J., Whelton, P.K., Perneger, T.V.: Analgesics and chronic renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 5 (1996) 236-241

Lane, J.D.: Effects of brief-caffeinated-beverage deprivation on mood, symptoms, and psychomotor performance. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 58 (1997) 203-208

Liebermann, H.R., Wurtman, R.J.: The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacol.* 92 (1987) 78-83

Löffler, G.: *Biochemie und Pathobiochemie (Auf. 7)* 1996

Löscher, W.: Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Parey, Berlin 4 (1999) 6-117

Lohmann, S.M., Miech, R.P.: Theophylline metabolism by the rat liver microsomal system. J. Phar. Exp. Ther. (1975) 213-225

Mackintosh, J.H., Chance, M.R.A., Silverman, A.P.: The contribution of ethological techniques to the study of drug effects. Handbook of Psychopharmacology 7 (1977) 3-35

Maier, W.: Mechanismen der familiären Übertragung von Alkoholabhängigkeit und Alkoholabusus. Z. Klin. Psycho. 24 (1995) 147-158

Migliardi, J.R., Armellino, J.J., Friedman, M., Gillings, D.B., Beaver, W.T.: Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. Clin. Pharmacol. Ther. 56 (1994) 576-586

Mumford, G.K., Holtzman, S.G.: Qualitative differences in the discriminative stimulus effects of low and high doses of caffeine in the rat. J Pharmacol. Exp. Ther. 258 (1991) 857-865

Mutschler, E., Arzneimittelwirkungen, 7. Aufl., (1996) 166-167

Nehlig, A., Debry, G.: Effects of coffee on the central nervous system. In: Debry, G., editor. Coffee and health. London: Libbey (1994) 157-249

Nehlig, A.: Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. Neurosci. Biobehav. Rev. 23 (1999) 563-576

Nielsen, J.C., Bjerring, P., Arendt-Nielsen, L., Petterson, K.J.: Analgesic efficacy of immediate and sustained release paracetamol and plasma concentration of paracetamol. Double blind, placebo-controlled evaluation using painful laser stimulation. Eur.J.Clin.Pharmacol. 42 (1992) 261-264

Ottani, A., Leone, S., Sandrini, M., Ferrari, A., Bertolini, A.: The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. Eur J Pharmacology 531 (1-3) (2006) 280-1

Perneger, T.V., Whelton, P.K., Klag, M.J.: Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, nonsteroidal antiinflammatory drugs. N. Engl. J. Med. 331 (1994) 1711-1712

Pelissier, T., Alloui, A., Paeile, C., Eschalier, A.: Evidence of a central antinociceptive effect of paracetamol involving spinal 5HT3 receptors. Neuroreport. 31 (1995) 1546-1548

Pickering, G., Loriot, M.A., Libert, F., Eschalier, A., Beaune, P., Dubray, C.: Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. Clin.Pharmacol.Ther. 79 (2006) 371-378

- Piguet, V., Desmeules, J.A., Collart, L., Dayer, P.: Which analgesic dosage of paracetamol? *Schwei. Med.Wochenschr.* 124 (1994) 2196-2198
- Piletta, P., Porchet, H.C., Dayer, P.: Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin.Pharm.Ther.* 49 (1991) 350-354
- Pommer, W., Glaeske, G., Molzahn, M.: Analgesic consumption in the Federal Republic of Germany. The extent and the risk groups. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 112 1987 787-790
- Prescott, L.F.: The effects of particle size on the absorption of phenacetin in man: a correlation between plasma concentration of phenacetin and effects on the central nervous system. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11 (1970) 496-504
- Procter, A.W., Greden, J.F.: Caffeine and benzodiazepine use. *Am J Psychiatry* 139 (1982) 132
- Renner, B., Clarke, G., Grattan, G., Beisel, A., Mueller, C., Werner, U., Kobal, G., Brune, K.: Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J.Clin.Pharmacol.* 47 (2007) 715-726
- Satirapoj, B., Lohachit, P., Ruamvang, T.: Therapeutic dose of acetaminophen with fatal hepatic necrosis and acute renal failure. *J.Med.Assoc.Thai* 90 (2007) 1244-1247
- Schneider, R., Aicher, B.: Der Analgetikaverbrauch von 1970 bis 1995 im internationalen Vergleich. *Pharm. Ztg. Nr.33* 144 (1999) 2596-2599
- Schneiderei, M.: Psychotrope Wirkungen von Paracetamol, Coffein und der Kombination aus beiden Substanzen: eine Humanstudie. *Mensch und Buch* (2000)
- Schuckit, M.A.: A clinical model of genetic influences in alcohol dependence. *J. Stud. Alcohol* 55(1) (1994) 5-17
- Schuckit, M.A., Smith, T.L.: Assessing the risk for alcoholism among sons of alcoholics. *J. Stud. Alcohol* 58 (1997) 141-145
- Scott, J.T.: Phenacetin, Aspirin, and the kidney damage. *Am Heart J* 71 (1966) 715-717
- Seegers, A.J., Jager, L.P., Zandberg, P., van Noordwijk, J.: The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of non-narcotic analgesic drug mixtures in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 251 (1981) 237-254
- Serafin, W.E.: Drugs used in the treatment of asthma. *Goodmann & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 9 (1995) 659-682
- Shea, P.E.: Drug- and caffeine-induced headaches. *CMAJ* 157 (1997) 510

- Sinclair, J.D.: Alcohol-deprivation effect in rats genetically selected for their ethanol preference. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 10 (1979) 597-602
- Sinclair, J.D., Senter, R.J.: Development of an alcohol deprivation effect in rats. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 29 (1968) 863-867
- Smit H.J., Rogers, P.J.: Effects of caffeine on mood. *Pharmacopsychologia*, 15 (2002) 231-257
- Strain, E.C., Mumford, G.K., Silverman, K., Griffith, R.R.: Caffeine dependence syndrom. Evidence from histories and experimental evaluations. *Jama* 272 (1994) 1043-1048
- Swierkosz, T.A., Jordan, L., McBride, M., McGough, K., Devlin, J., Botting, R.M.: Actions of Paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med. Sci. Monit.* 8 (2002) 496-503
- Taiwo, Y.O., Levine, J.D.: Direct cutaneous hyperalgesia induced by adenosine. *Neurosci* 38 (1990) 757-762
- Thimm, F., Clausen, A., Todt, D., Wolffgramm, J.: Zeitabhängigkeit in Verhaltensmusterfolgen. *J Comp Physiol* 93 (1974) 55-84
- Wallenstein, M.C.: Differential effects of prostaglandin synthase inhibitors on EEG in rat. *Eur J Pharmacol (Netherlands)* 111 (2) (1985) 201-209
- Ward, N., Whitney, C., Avery, D., Dunner, D.: The analgesic effects of caffeine in headache. *Pain* 44 (1991) 151-155
- Wessinger, W.W.: Approaches to the study of drug interactions in behavioral pharmacology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 10 (1986) 103-113
- Wojcicki, J., Samochowiec, L., Lawczynski, L., Szwed, G., Olszewska, M.: A double-blind comparative evaluation of aspirin, paracetamol and paracetamol + caffeine (final) for their analgesic effectiveness. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)* 25 (1977) 175-179
- Wolffgramm, J.: Free choice ethanol intake of laboratory rats under different social conditions. *Psychopharmacology (Berl)* 101 (1990) 233-239
- Wolffgramm, J.: An ethopharmacological approach to the development of drug addiction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 15 (1991) 515-519
- Wolffgramm, J.: Die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit im Tiermodell. Wechselwirkungen zwischen sozialen Faktoren und Substanzeffekten. Habilitationsschrift Berlin (1991b)
- Wolffgramm, J., Heyne, A.: Social behavior, dominance, and social deprivation of rats determine drug choice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 38 (1991) 389-399

Wolffgramm, J., Mikolaiczuk, C., Coper, H.: Acute and subchronic benzodiazepine-barbiturate-interactions on behaviour and psychological responses of the mouse. *Arch. Pharmacol.* 349 (1994) 279-286

Wolffgramm, J.: The development of alcohol and drug addiction in an experimental animal. *Zeitschrift für Klinische Psychologie* 24/2 (1995) 107-117

Wolffgramm, J., Heyne, A.: From controlled drug intake to loss of control: The irreversible development of drug addiction in the rat. *Behav. Brain Res.* 70 (1995) 77-94

## **7. Danksagung**

Für die sehr gute Betreuung und Geduld bedanke ich mich beim wissenschaftlichen Leiter der Studie, Herrn Prof. Dr. Jochen Wolffgramm, der meine Fortschritte stets mit großem Interesse verfolgte.

Außerdem danke ich den wissenschaftlichen Mitarbeitern Eric Götz für die geleistete Vorarbeit und ganz besonders Gabriel Galli für die tatkräftige und oft verständnisvolle und aufmunternde Unterstützung, Dr. Andrea Heyne, die immer Zeit und unterstützende Worte fand.

Meinen Eltern danke ich herzlich für die stete Motivationserneuerung und dafür, dass ich mich auf sie immer verlassen kann.

Zudem danke ich an dieser Stelle ausdrücklich Christoph Becker, der mir stets eine große Stütze war und Mathis Kückens, der immer ein Ohr in schwierigen Zeiten hat.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unterstützte die Studie finanziell.

Allen danke ich für die Hilfe und ihr Wohlwollen.

## **8. Lebenslauf**

Name: Jörg Clasen

geboren: am 30. Oktober 1970 in Wilhelmshaven  
Familienstand: ledig

Eltern: Dr. med. Diemuth Clasen  
Dr. med. Hans-Werner Clasen

Schulbildung: Grundschule: 1977 – 1980  
Orientierungsstufe: 1980 – 1982  
Gymnasium: 1982 – 1989  
Mai 1989 in Jaderberg  
Bundeswehr: Sanitätsdienst in Leer und Delmenhorst

## **Hochschulausbildung**

1991-1995 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes in Homburg / Saar

1995-1999 Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität in Berlin

1999-2000 Praktisches Jahr in Berlin und Port of Spain (Trinidad & Tobago)

6. Juli 2000 III. Staatsexamen

16. Januar 2003 Approbation als Arzt

## **Berufstätigkeit**

Juli 2001 bis Dezember 2002 Arzt im Praktikum am HELIOS-Klinikum, Berlin-Buch, Neonatologie-Intensivstation, Kinderrheumatologie und Kinderonkologie

August 2003 bis November 2005 Assistenzarzt der Kinderstation der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Niedersächsischen Landeskrankenhauses in Lüneburg

seit Dezember 2005 Assistenzarzt der Kinderstation der Kinder- und Jugendpsychiatrie des katholischen Kinderkrankenhauses Wilhelmstift in Hamburg