

Die Wirkung von Nikotin und Amphetamin auf die subkortikale Selbstreizung der Ratte

H. U. Wanner und K. Bättig

Zusammenfassung

Es wurden 16 Ratten untersucht, welche mit chronischen Elektroden im lateralen Hypothalamus eine hohe Frequenz der Selbstreizung aufwiesen. Der Reizstrom wurde alternierend «optimal» bzw. um 20% niedriger (= «suboptimal») dosiert. Die Selbstreizungsfrequenz bei optimalem Reizstrom (hM) betrug etwa 80–95/min; jene bei suboptimalem Reizstrom (nM) etwa 30–50/min. Die hM wurde weder durch Nikotin noch durch Amphetamin verändert. Die nM wurde durch 1 bzw. 2 mg/kg Amphetamin sowie durch 0,1, 0,25 und 0,5 mg/kg Nikotin in qualitativ gleicher Weise erhöht. Bei der höchsten Dosis Nikotin von 0,5 mg/kg ging der Erhöhung eine kurze Hemmung der Leistung voran. Der Nikotineffekt war von etwa der 5. bis zur 120. Minute nach der Applikation nachweisbar.

Summary

16 rats with chronically implanted hypothalamic electrodes yielding high rates of self-stimulation were used in this experiment. The amount of reward was changed by using alternatively an «optimal» current level and a 20% lower «suboptimal» current level. Self-stimulation frequency varied between 80–95 responses/min. at the optimal stimulation level (hM), and between 30–50 responses/min. at the suboptimal level (nM). Neither amphetamine nor nicotine changed the hM. The nM was increased by 1 respectively 2 mg/kg amphetamine and in a qualitatively very similar way by 0.1, 0.25 and 0.5 mg/kg nicotine. With the highest dose of 0.5 mg/kg nicotine the increase of performance was preceded by a short inhibitory phase. This nicotine effect could be noticed from about the 5th to the 120th minute after application depending on the dose level.

Schon seit Jahrzehnten widmet die klassische Pharmakologie dem Nikotin ein besonderes Interesse. In der Neuzeit hatte die Frage nach der Bedeutung des Nikotins für die Gewohnheit des Rauchens zusätzlich eine größere Aktualität psychopharmakologischer Experimente mit Nikotin zur Folge.

Silvette et al. (1962), *Linuhev und Michelsen* (1965), *Bovet* (1965), *Morrison* (1967) haben – neben anderen Autoren – nachgewiesen, daß Nikotin bei der Ratte zur Stimulation verschiedenartiger Verhaltensleistungen führt. *Morrison* (1967) fand in ihrer Arbeit ferner eine große Ähnlichkeit dieser Stimulation mit der Wirkung von Amphetamin. Diese Ähnlichkeit der Wirkung ist von besonderem Interesse, da die amphetaminbedingte Verhaltensstimulation bisher viel eingehender untersucht wurde als jene von Nikotin.

Der vorliegenden Studie lag der Plan eines solchen Vergleiches zugrunde.

Als Verhaltenstest wurde das Phänomen der subkortikalen Selbststimulation der Ratte gewählt (Stein und Ray, 1960; Olds, 1962; Bättig, 1965).

Amphetamin zeigte in den bisherigen Arbeiten (Bättig, 1963 a; Bättig, 1963 b; Wanner und Bättig, 1965) verschiedenartige Wirkungen auf das Verhalten, von welchen die Leistungsstimulation die auffallendste war. Diese Leistungsstimulation war aber in starkem Maße abhängig von der jeweiligen Ausgangslage des Experimentes. Sie war in jenen Situationen stark, in welchen Ermüdung, schwache Motivation, situationsbedingte Hemmungen usw. dazu führten, daß die Kontrolleistung weit unterhalb der «objektiven» Leistungslimite lag. Wurden diese leistungshemmenden Faktoren jedoch soweit eliminiert, daß die Kontrolleistung einem nicht mehr zu verbessernden Maximum zustrebte, dann konnte Amphetamin keine zusätzliche Leistungsverbesserung mehr herbeiführen, sondern ergab sogar öfters Leistungsverschlechterungen.

Deswegen sollte in dieser Studie der Motivation als einem die Leistung beeinflussenden Faktor ein primäres Interesse zukommen. Bei der vorgesehenen Testleistung sollte als Faktor der Motivation die Stärke der als Belohnung dienenden Hirnreizung variiert werden.

Methoden

Als Versuchstiere dienten 4–6 Monate alte männliche Albinoratten mit je zwei unipolaren chronischen Reizelektroden. Diese wurden mit einem stereotaxischen Gerät unter Pentobarbitalnarkose (50 mg/kg) gesetzt. Beidseits der Elektroden wurden zwei Verankerungsschrauben in das Schädeldach eingeschraubt. Diese und die vorstehenden Elektrodenenden wurden so mit Kunstharz übergossen, daß ein kompakter Sockel entstand, aus welchem nur die Mikro-Stecker der Elektroden herausragten. Als indifferente Elektrode diente ein direkt auf dem Schädeldach liegendes Drähtchen, welches mit den Verankerungsschrauben verlötet war.

Für das Experiment diente ein oben offener Eternitkasten (15 × 25 × 30 cm Höhe), an dessen Innenwand ein Pedal von 4 × 11 cm auf 2 cm Höhe angebracht war. Jedes Treten der Ratte auf dieses Pedal wurde mit einer Reizung von 0,5 Sekunden Dauer (Rechteckimpulse: 100 Hz, 2 ms, 40–120 μ A) «belohnt». Die Parameter dieser Selbstreizung wurden mit einem Kathodenstrahlzillographen kontrolliert. Zum Anlernen wurde jede Ratte an drei Tagen insgesamt 4–6mal zu je 10 Minuten in den Versuchskäfig gesetzt. Dabei wurde der individuelle optimale Reizstrom ermittelt, bei dem eine weitere Reizsteigerung keine weitere Zunahme der Selbstreizung mehr verursachte. Für den pharmakologischen Versuch wurden nur solche Reizstellen benützt, bei denen das Kriterium von 60–90 Selbstreizungen pro Minute erreicht wurde. Wenn dies bei einer Ratte für beide Reizstellen der Fall war, wurde nur eine von den beiden Reizstellen benützt, und zwar jene, welche die größere Zahl von Selbstreizungen ergab.

Eine *pharmakologische* Versuchssitzung setzte sich aus mehreren fünfminütigen Meßperioden zusammen, wobei die «Belohnung» jeweils während den ersten 2,5 Minuten mit dem «optimalen» Reizstrom und während den folgenden 2,5 Minuten bei einem «suboptimalen» Reizstrom mit einem um 20% niedrigeren μA -Stromfluß erfolgte. Als Meßwert wurde die Anzahl der Selbstreizungen pro Zeitabschnitt von 0,5 Minuten auf einen Zähler totalisiert. Die Meßwerte bei optimalem Reizstrom repräsentierten somit die «Leistung bei hoher Motivation» (hM), jene bei suboptimalem Reizstrom die «Leistung bei niedriger Motivation» (nM). Das Intervall zwischen den Versuchssitzungen betrug mindestens einen Tag und höchstens 3 Tage. Die Ratten erhielten die Prüfstoffe eine Minute vor Versuchsbeginn durch intraperitoneale Injektion.

Die *Zeitdauer und Dosenabhängigkeit der Nikotinwirkung* (1. Versuchsreihe) wurden mit 7 Ratten bestimmt. Die Versuchssitzungen bestanden aus sechs Meßperioden, wovon zwei in der 1. bis 10. Minute, zwei in der 61. bis 70. Minute und zwei in der 121. bis 130. Minute nach der Prüfstoffapplikation stattfanden. Dazwischen wurden die Tiere aus dem Versuchskäfig herausgenommen. Alle Tiere erhielten in zufälliger Reihenfolge 0,05, 0,1, 0,25 und 0,5 mg/kg Nikotin (Nicotinum basicum in aqua dest. gelöst) und 0,9% NaCl im Verlaufe von fünf Versuchssitzungen.

Ein *Vergleich der Nikotinwirkung mit der Wirkung von Amphetamin* (2. Versuchsreihe) erfolgte mit 9 Ratten. Hier bestanden die Versuchssitzungen ebenfalls aus je sechs Meßperioden, die aber ohne Pausen direkt aufeinander folgten. Fünf Ratten erhielten im Verlaufe von fünf Versuchssitzungen in zufälliger Reihenfolge je einmal 1 und 2 mg/kg Amphetamin (Amphetaminum sulfuricum), 0,25 und 0,5 mg/kg Nikotin sowie 0,9% NaCl. Drei Ratten erhielten nur die beiden Amphetamindosen und NaCl, eine Ratte nur die Nikotindosis 0,5 mg/kg und NaCl.

Die *statistische Auswertung* der Meßwerte geschah mit der Varianzanalyse (Linder, 1951; Le Roy, 1960). Die Signifikanz zwischen verschiedenen Durchschnitten wurde gemäß dem Verfahren von Duncan (1955) berechnet.

Zur *histologischen* Kontrolle der Reizstellen wurden die Versuchstiere nach beendetem Versuch getötet, mit 0,9% NaCl-Lösung und anschließend mit einer 10% Formalinlösung perfundiert. Die Hirne wurden entfernt, 20 μ dick geschnitten, nach Nissl gefärbt und die Reizstellen in die Tafeln des Atlas von de Groot (1959) eingetragen.

Ergebnisse

Die *Zeitdauer und die Dosenabhängigkeit* der Nikotinwirkung gehen aus den *Abbildungen 1 und 2* hervor. In der ersten der beiden Abbildungen wurden die Effekte der beiden niedrigen Dosen (0,05 und 0,1 mg/kg), in der zweiten Abbil-

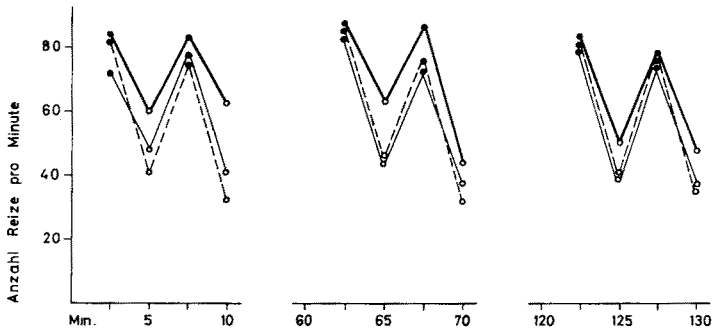


Abbildung 1 Die Wirkung von 0,05 mg/kg und 0,1 mg/kg Nikotin auf die durchschnittliche Selbstreizung bei 7 Ratten.

- - - NaCl 0,9% • optimaler Reizstrom
 ——— Nikotin 0,05 mg/kg ○ suboptimaler Reizstrom
 ——— Nikotin 0,1 mg/kg

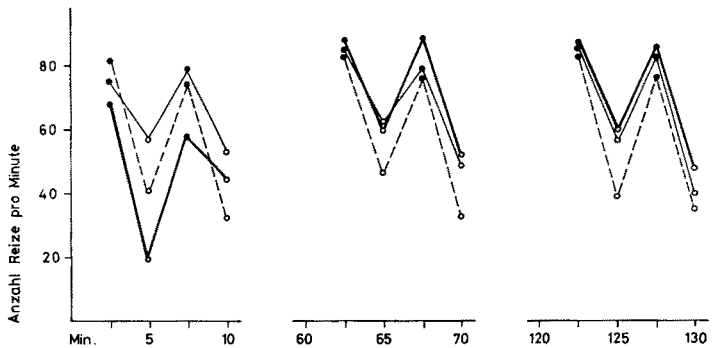


Abbildung 2 Die Wirkung von 0,25 mg/kg und 0,5 mg/kg Nikotin auf die durchschnittliche Selbstreizung bei 7 Ratten.

- - - NaCl 0,9% • optimaler Reizstrom
 ——— Nikotin 0,25 mg/kg ○ suboptimaler Reizstrom
 ——— Nikotin 0,5 mg/kg

dung jene der beiden hohen Dosen (0,25 und 0,5 mg/kg) mit dem Verhalten im Kontrollversuch (0,9% NaCl) verglichen.

Beim optimalen Reizstrom bewegte sich die Selbstreizungsfrequenz (hM) des Kontrollversuches (NaCl) über die ganze Versuchsdauer hinweg im Bereich von 80 bis 90 Selbstreizungen pro Minute. Bei den dazwischenliegenden Perioden mit suboptimalem Reizstrom betrug die Selbstreizungsfrequenz (nM) anfänglich rund 40 pro Minute, um gegen Ende der Versuchssitzung in die Nähe von etwa 30 pro Minute abzusinken.

Die kleinste Nikotindosis (0,05 mg/kg) hat weder die hM noch die nM sichtbar beeinflusst. Die übrigen Nikotindosen führten zwar zu einem Anstieg der nM, veränderten aber die hM nicht; die nM-Zunahme war dabei zum

Teil recht bedeutend. Einzig bei der höchsten Nikotindosis von 0,5 mg/kg trat anfänglich statt der nM-Zunahme eine nM-Abnahme ein.

Einen Einblick in die Signifikanzverhältnisse dieser Befunde gibt die *Tabelle 1*. Hier wurden die durchschnittlichen hM- und nM-Werte für die drei zeitlichen Meßabschnitte (1.–10., 61.–70. und 121.–130. Minute) und für die verschiedenen Behandlungen einander gegenübergestellt. Diese Werte sind in den einzelnen Zeilen nach der Reihenfolge der Leistungsgröße geordnet.

Von den Kontroll-hM-Werten zu den Nikotin-hM-Werten sowie innerhalb dieser bestanden keine signifikanten Differenzen. Der einzige signifikant außerhalb des Bereiches von 80 bis 90 Selbstreizungen pro Minute liegende Wert ergab sich mit dem Rückgang des hM-Wertes auf etwa 65 in den ersten 10 Minuten nach Verabreichung der höchsten Nikotindosis von 0,5 mg/kg. Diese initialen Hemmungen der Leistungen waren begleitet von deutlichen Zeichen motorischer Störungen.

Zeit nach Injektion	Reizstrom	Dosierung (mg/kg) und Anzahl Reize pro Minute				
1.– 10. Min.	optimal	<u>0,5</u> 63,8	<u>0,05</u> 74,7	<u>0,25</u> 77,0	<u>NaCl</u> 77,8	<u>0,1</u> 83,6
	suboptimal	<u>0,5</u> 31,4	<u>NaCl</u> 36,6	<u>0,05</u> 44,1	<u>0,25</u> 55,0	<u>0,1</u> 61,2
61.– 70. Min.	optimal	<u>0,05</u> 79,1	<u>NaCl</u> 79,7	<u>0,25</u> 81,8	<u>0,1</u> 86,6	<u>0,5</u> 88,3
	suboptimal	<u>NaCl</u> 39,6	<u>0,05</u> 40,9	<u>0,1</u> 53,7	<u>0,25</u> 55,1	<u>0,5</u> 56,0
121.–130. Min.	optimal	<u>0,05</u> 76,7	<u>0,1</u> 79,8	<u>NaCl</u> 80,0	<u>0,25</u> 84,2	<u>0,5</u> 87,7
	suboptimal	<u>NaCl</u> 37,2	<u>0,05</u> 38,2	<u>0,25</u> 48,3	<u>0,1</u> 49,2	<u>0,5</u> 53,5

Tabelle 1 Signifikanzen zwischen Zeitabschnitten und Dosenstufen. Die *nicht* gemeinsam unterstrichenen Werte sind voneinander signifikant verschieden ($p < 0,05$).

Die durchschnittlichen nM-Werte lagen durchwegs tiefer als die hM-Werte. Innerhalb der nM-Werte verursachte 0,05 mg/kg Nikotin keine signifikanten Abweichungen von den NaCl-Werten. Gegenüber 0,05 mg/kg und NaCl lagen die 0,1, 0,25 und 0,5 mg/kg nM-Werte signifikant höher, wobei der 0,5 mg/kg Wert für die ersten 10 Minuten wiederum eine Ausnahme darstellte. Die nikotinbedingte nM-Zunahme unterschied sich innerhalb der drei Dosen 0,1, 0,25 und 0,5 mg/kg nicht signifikant von einem Zeitabschnitt zum anderen. Einzig bei der Dosierung von 0,1 mg/kg war der nM-Wert der 1. bis 10. Minute signifikant höher als jener für die 121. bis 130. Minute nach der Applikation.

Das Ergebnis des Vergleichs der *Nikotinwirkungen mit den Amphetamin-*

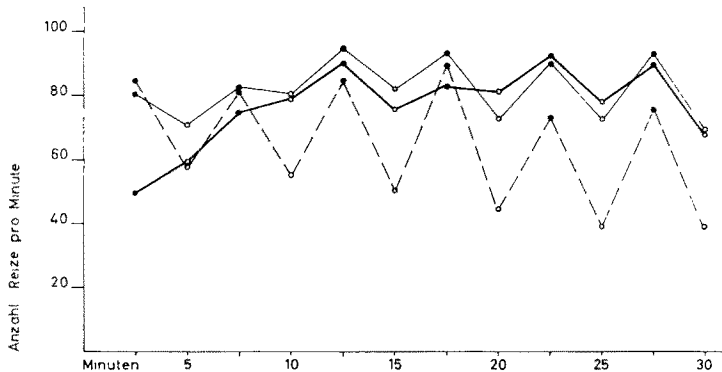


Abbildung 3 Die Wirkung von Nikotin auf die durchschnittliche Frequenz der Selbstreizung von 9 Ratten.

- - - NaCl 0,9% • optimaler Reizstrom
 ——— Nikotin 0,25 mg/kg ◦ suboptimaler Reizstrom
 ——— Nikotin 0,5 mg/kg

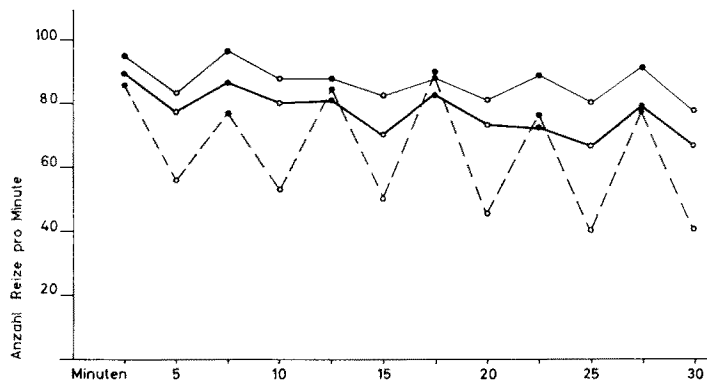


Abbildung 4 Die Wirkung von Amphetamin auf die durchschnittliche Frequenz der Selbstreizung von 9 Ratten.

- - - NaCl 0,9% • optimaler Reizstrom
 ——— Amphetamin 1 mg/kg ◦ suboptimaler Reizstrom
 ——— Amphetamin 2 mg/kg

wirkungen geht aus den Kurven der *Abbildungen 3 und 4* hervor. *Abbildung 3* zeigt die Leistungen im Kontrollversuch und im Nikotinversuch, *Abbildung 4* jene im Kontrollversuch und im Amphetaminversuch. Das Bild der Wirkung von Nikotin blieb im wesentlichen dasselbe wie in der 1. Versuchsreihe; die Wirkung von Amphetamin war derjenigen von Nikotin sehr ähnlich.

Weder Amphetamin noch Nikotin haben die hM sichtlich verändert, mit Ausnahme von 0,5 mg/kg Nikotin, welches einen deutlichen hM-Rückgang in den ersten Minuten verursachte, wie bei der gleichen Dosis in der 1. Versuchsreihe. Bei den nM-Werten sieht man für beide Stoffe einen deutlichen Anstieg gegenüber den NaCl-Werten.

Reizstrom	Prüfstoff (A = Amphetamin, N = Nikotin), Dosierung (mg/kg) und Anzahl Reize pro Minute				
	optimal	<u>N 0,5</u> 80,2	<u>A 2,0</u> 82,1	<u>NaCl</u> 82,2	<u>N 0,25</u> 87,2
suboptimal	<u>NaCl</u> 44,8	<u>A 2,0</u> 72,7	<u>N 0,5</u> 73,8	<u>N 0,25</u> 75,4	<u>A 1,0</u> 82,4

Tabelle 2 Vergleich der Signifikanzverhältnisse bei Nikotin und Amphetamin. Die *nicht* gemeinsam unterstrichenen Werte unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,05$).

In der *Tabelle 2* sind die wichtigsten Signifikanzverhältnisse der 2. Versuchsreihe aufgeführt.

Zwischen den hM-Werten aller Behandlungsarten bestanden keine signifikanten Unterschiede. Unter den nM-Werten war jener für die NaCl-Behandlung signifikant niedriger als die Werte der beiden Nikotin- und Amphetaminbehandlungen.

Im Unterschied zur 1. Versuchsreihe fällt auf, daß der pharmakologisch bedingte Anstieg der nM-Werte größer ist und daß bei 0,5 mg/kg Nikotin der hM-Wert nicht signifikant erniedrigt war. Dies ist mit großer Sicherheit auf den Unterschied der zeitlichen Bedingungen zwischen den beiden Versuchsreihen zurückzuführen. In der 1. Versuchsreihe wurden die Durchschnitte für die drei 10-Minuten-Abschnitte separat berechnet und in der zweiten nicht. Dies geschah, weil die drei 10-Minuten-Abschnitte in der 1. Versuchsreihe durch einstündige Pausen getrennt waren, während sie in der 2. Versuchsreihe unmittelbar aufeinander folgten. Da die 2. Versuchsreihe durchschnittlich die größeren Werte ergab als die 1. Versuchsreihe, kann man sagen, daß der Zeitpunkt des optimalen Wirkeffektes für Nikotin zwischen der 11. und 60. Minute liegen dürfte.

Die *histologische Lokalisierung* der Reizstellen ist in der *Abbildung 5* dargestellt. Es sind nicht alle 32 Reizstellen der 16 Versuchstiere aus der Darstellung ersichtlich, da die Lokalisation einiger Reizstellen sich völlig deckte. Ferner sind die Reizstellen jener Tiere nicht eingetragen, welche das Anlernkriterium nicht erreichten und deswegen nicht in den pharmakologischen Versuch gelangten. Die aktiven Reizstellen liegen durchwegs in dem erwarteten Gebiet, nämlich in einer Zone, die sich dem Verlaufe des medial forebrain bundle folgend nahezu durch die ganze Länge des lateralen Hypothalamus hinzieht.

Diskussion

In den vorliegenden Versuchsreihen wurde der Einfluß von Nikotin und Amphetamin auf die Leistungen bei einer hohen Motivation (hM) und einer niedrigen Motivation (nM) bei der Selbststimulation von Ratten durch chronische

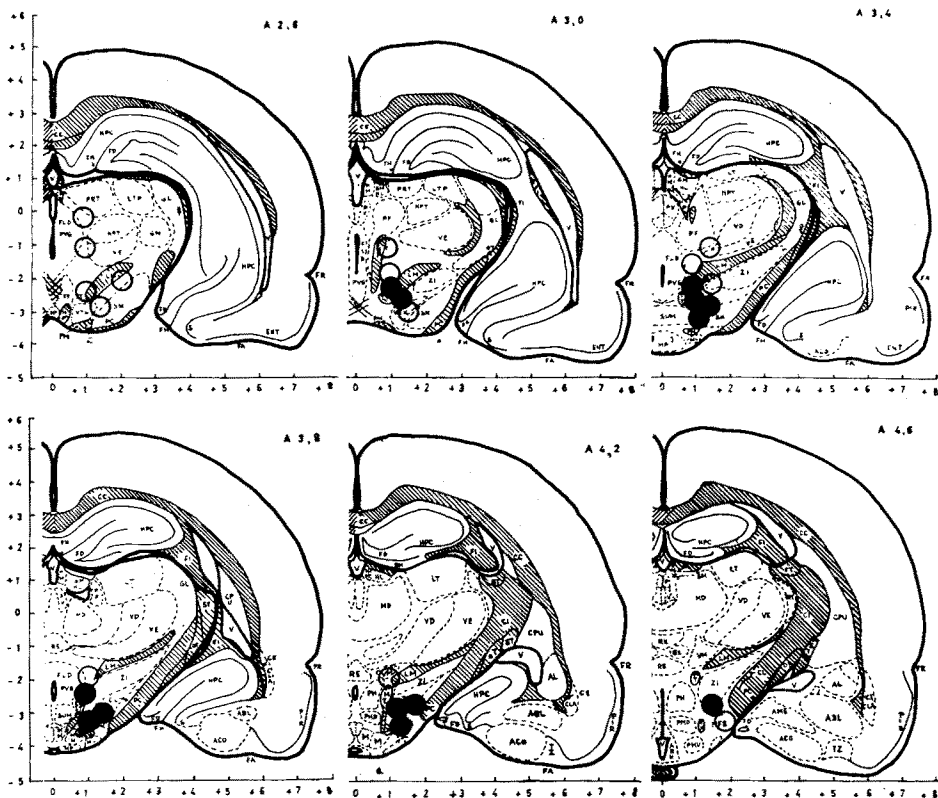


Abbildung 5 Lage der Reizstellen auf den Tafeln des Hirnatlas von *de Groot* (1959).

- = > 60 Selbstreizungen pro Minute
- = < 60 Selbstreizungen pro Minute

Hirnelektroden untersucht. Ein hM-Wert repräsentierte die Frequenz des Pedaltretens der Ratten bei einem «optimalen» Reizstrom; ein nM-Wert repräsentierte die Frequenz des Pedaltretens, die bei einem um 20% niedrigeren «suboptimalen» Reizstrom eintrat.

Generell veränderten Nikotin und Amphetamin die hM-Werte nicht, erhöhten aber die nM-Werte. Die Ausnahme bildete die höchste Nikotindosis von 0,5 mg/kg, welche in den ersten 5 bis 10 Minuten eine gegenteilige Wirkung auf die nM- und hM-Werte hatte. Eine Verbesserung der nM-Werte trat bei den Dosierungen von 0,1, 0,25 und 0,5 mg/kg auf. Bei diesen Dosen haben auch *Lunichiev* und *Michelson* (1965) sowie auch *Morrison* (1967) Leistungsverbesserungen in futtermotivierten Testen beobachtet, wobei bei den hohen Dosen ebenfalls initiale Unterdrückungen der Reaktionen auftraten.

Die Zeitdauer der nM-Verbesserung kann auf Grund der vorliegenden Resultate nur geschätzt werden. Die maximale Wirkung dürfte zwischen der 10.

und 60. Minute nach der Applikation liegen; bei allen drei wirksamen Dosen (0,1, 0,25 und 0,5 mg/kg) war jedoch eine nM-Zunahme noch nach 2 Stunden nachweisbar. Bei 0,25 und 0,5 mg/kg waren die beobachteten Zunahmen während der ganzen Versuchsdauer nahezu gleich groß, während bei 0,1 mg/kg zu Beginn die Wirkung stärker war als am Ende der Versuchssitzung. Ähnliche Schlüsse über die Zeitdauer der Wirkung zog *Morrison* (1967).

Der direkte Vergleich von Nikotin und Amphetamin zeigt eine auffallende Ähnlichkeit der beobachteten Wirkungen. Auch Amphetamin verursachte signifikante nM-Zunahmen, welche bei den beiden geprüften Dosen (1 und 2 mg/kg) nahezu gleich groß waren. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Stoffen bestand jedoch darin, daß eine Verdoppelung der Dosen bei Nikotin (von 0,25 auf 0,5 mg/kg) in den allerersten Minuten nach der Applikation intoxikationsähnliche Zustände mit motorischen Störungen und Leistungsabnahmen verursachte, während bei einer Verdoppelung der Amphetamin-dosen (von 1 auf 2 mg/kg) noch keine Zeichen einer Leistungsabnahme auftraten. Der Bereich der stimulierenden Dosen des Nikotins dürfte somit näher beim toxischen Dosenbereich liegen als jener von Amphetamin. Ähnlichkeiten zwischen den Wirkungen von Nikotin und Amphetamin beobachtete auch *Bovet* (1965) bei der bedingten Fluchtreaktion.

In früheren Untersuchungen mit verschiedenartigen Verhaltenstesten (*Bät-tig*, 1963a; 1963b) ergab sich die Arbeitshypothese, daß eines der wichtigsten, wenn nicht das zentrale Charakteristikum von Amphetamin darin bestünde, daß es suboptimale Leistungen auf das Niveau optimaler Leistungen bringen könne, während es andererseits optimale Leistungen kaum oder nur unwesentlich verbessern oder gar verschlechtern würde. Auf den Menschen übertragen würde dies bedeuten, daß der Stoff es ermöglichen würde, die Leistung über die «subjektive Leistungslimite» hinaus bis auf die «objektive Leistungslimite» zu steigern und damit jene Leistungsbegrenzungen zu überwinden, die in Form von Ermüdung, zeitweisem Interesse- und Motivationsmangel usw. auftreten.

Der in dieser Untersuchung mit Amphetamin beobachtete Effekt ließe sich ebenfalls mit dieser Hypothese deuten. Unter Amphetamineinwirkung stieg die Leistung bei der schwachen Motivation eines suboptimalen Reizstromes auf ein Leistungsniveau, das sonst nur mit der starken Motivation eines optimalen Reizstromes erreicht werden konnte.

Ob diese Deutung analog auch für Nikotin diskutierbar wäre, läßt sich auf Grund der hier vorliegenden Resultate vorerst nur vermuten. Diese Vermutung würde weiter an Gewicht gewinnen, wenn es möglich wäre, die bisher gefundenen Parallelen zwischen der Nikotin- und der Amphetaminwirkung auch in anderen Verhaltensexperimenten nachzuweisen, die früher mit Amphetamin durchgeführt wurden.

Weiterreichende prinzipielle Probleme werfen diese Resultate im Hinblick auf ihre Relevanz zum Nikotingenuß beim Rauchen auf. Es stellt sich vorerst

die Frage nach der Vergleichbarkeit der Dosen im Tierversuch und beim Tabakkonsum des Menschen. Als Optimaldosis im Tierversuch erwies sich die Menge von 0,1 bzw. 0,25 mg/kg. Bei einem Durchschnittsgewicht von 70 kg des Erwachsenen würde dies beim Menschen einer Menge von 7 bis 15 mg Nikotin entsprechen. Der Rauch einer ganzen Zigarette bietet eine Nikotinmenge von etwa 1 bis 2 mg an. Von dieser Menge wird als grobe Annahme rund die Hälfte resorbiert. Trotzdem zeigt diese Überlegung, daß die Hypothese der Vergleichbarkeit der Dosierung im Tierversuch mit dem menschlichen Konsum beim Rauchen diskutierbar ist. Ferner prüften *Armitage et al.* (1968) bei der Ratte mit einem Skinner-Test eine den menschlichen Konditionen mehr angenäherte repetitive Dosis von 2 µg/kg alle 30 Sekunden (mit i.v.-Dauerkatheter). Sie fanden dabei sehr ähnliche Leistungssteigerungen wie nach der einmaligen Gabe von 0,1 mg/kg.

Zur Frage der Relevanz der hier beobachteten nikotinbedingten Leistungssteigerungen für das Raucherbedürfnis des Menschen müßte außer diesen Überlegungen noch feststehen, daß die beim Rauchen aufgenommene Nikotinmenge ähnliche stimulierende Wirkungen wie im Tierversuch hat und daß diese ihrerseits einen entscheidenden Teil der Motivation zum Rauchen darstellen würden.

Literaturverzeichnis

- Armitage A. K., Hall G. H. and Morrison C. F.*: Pharmacological basis for the tobacco smoking habit. *Nature*, **217**, 331–334 (1968).
- Bättig K.*: Die Wirkung von Training und Amphetamin auf Ausdauer und Geschwindigkeit der Schwimmleistung der Ratte. *Psychopharmacologia* **4**, 15–27 (1963a).
- Bättig K.*: Action de l'amphétamine sur l'endurance, la fatigue, l'inhibition, la curiosité et l'appétit chez le rat. *Méd. et Hyg. (Genève)* **21**, 673–675 (1963b).
- Bättig K.*: Belohnungseffekte und vegetative Effekte der Reizung dienzephaler Strukturen bei der Ratte. *Helv. Physiol. Acta* **23**, C 11–C 13 (1965).
- Bovet D.*: Action of nicotine on conditioned behavior in naïve and pretrained rats. In «Tobacco Alkaloids and Related Compounds», 125–136, Pergamon Press, Oxford 1965.
- Duncan D. B.*: Multiple Range and Multiple F-tests. *Biometrics* **11**, 1–42 (1955).
- de Groot J.*: The rat forebrain in stereotaxic coordinates. *Verh. Kon. Ned. Akad. Wetenschappen*, N.V. Noord-Hollandsche Uitgevers Maatschappij, Amsterdam 1959.
- Linder A.*: Planen und Auswerten von Versuchen. Verlag Birkhäuser, Basel und Stuttgart 1953.
- Linuchev M. N. and Michelson M. J.*: The action of nicotine on the rate of elaboration of food motor conditioned reflexes in rats of different ages. *Activitas nervosa superior* **7**, 25–30 (1965).
- Morrison C. F.*: Effects of nicotine on operant behaviour of rats. *Int. J. Neuropharmacol.* **6**, 229–240 (1967).
- Olds J.*: Hypothalamic substrates of reward. *Physiol. Rev.* **42**, 554–604 (1962).
- Le Roy H. L.*: Testverhältnisse beim a. b. c.- und a. b. c. d.-Faktorenversuch. *Schweiz. Landw. Forschung* **3**, 223–234 (1964).
- Silvette H., Hoff E. C., Larson P. S. and Haag H. B.*: The actions of nicotine on central nervous system functions. *Pharmacol. Rev.* **14**, 137–173 (1962).
- Stein L. and Ray O. S.*: Brain stimulation reward "thresholds" self-determined in rats. *Psychopharmacologia* **1**, 251–256 (1960).
- Wanner H. U. and Bättig K.*: Pharmakologische Wirkungen auf die Laufleistung der Ratte bei verschiedener Leistungsbelohnung und verschiedener Leistungsanforderung. *Psychopharmacologia* **7**, 182–202 (1965).

Adresse der Autoren: Dr. H. U. Wanner und Prof. Dr. K. Bättig, Institut für Hygiene und Arbeitsphysiologie ETH, Clausiusstraße 25, 8006 Zürich