

Der Einfluss von Cortisolspiegel und experimentellem Stress
auf subjektive Befindlichkeit und Rauchverlangen
bei nikotindeprivierten Rauchern

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus- Liebig- Universität Gießen

Vorgelegt von: Mattias Alexander Kaiser
Aus: Leonberg

Gießen 2011

Aus dem Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaft
der Justus- Liebig- Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. M. Knauff,
Abteilung für Differentielle Psychologie,
Prof. Dr. Dr. Petra Netter

Gutachter: Frau Prof. Dr. Dr. Netter

Gutachter: Frau Prof. Dr. Deinzer

Tag der Disputation: 12.08.2011

Meiner lieben Mutter gewidmet,
die die Fertigstellung der Arbeit
aufgrund schwerer Krankheit nicht erleben durfte

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	10
Einleitung	12
1. THEORETISCHER TEIL	15
1.1. Stress	15
1.1.1. Definition von Stress	15
1.1.2. Stressoren	20
1.2. Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse	23
1.2.1. Hypothalamus und CRH	24
1.2.2. Hypophyse und ACTH	30
1.2.3. Nebennierenrinde, Synthese, Abbau und Stoffwechselwirkungen der Glucocorticoide	33
1.2.4. Steuerung der HPA- Achse	39
1.2.5. Hemmbarkeit der HPA- Achse	40
1.3. Nikotin	42
1.3.1. Pharmakologie des Nikotins	42
1.3.2. Rezeptoren	45
1.3.3. Periphere Wirkungen des Nikotins	52
1.3.4. Zentrale Wirkungen des Nikotins	54
1.3.4.1. Biochemische Effekte des Nikotins	55
1.3.4.2. Einfluss von Nikotin auf die Vigilanz	58
1.3.4.3. Einfluss von Nikotin auf die Befindlichkeit	60
1.3.5. Abhängigkeit von Nikotin	62
1.3.6. Nikotin und Stress	64
1.4. Dopaminsystem	67
1.4.1. Dopaminsystem und Rezeptoren	67
1.4.2. Mesolimbisches System und Substanzmissbrauch	75
1.4.3. Mesolimbisches System und Nikotin	81
1.4.4. Einfluss von Stress auf das mesolimbische System	83

1.5. Ableitung der Fragestellungen und Hypothesen	87
1.5.1. Deprivationsphase: Einfluss der Cortisolsuppression auf Plasmacortisolspiegel, Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Deprivationsphase (Hypothesen 1- 3)	88
1.5.2. Stressphase: Der Einfluss von Stress und Nikotindeprivation auf Cortisolspiegel, Befindlichkeit und Rauchverlangen ohne medikamentöse Cortisolsuppression (Hypothesen 4- 6)	89
1.5.3. Stressphase: Die Interaktion von Metyrapon und Stress auf Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen nach Deprivation (Hypothesen 7- 9)	90
1.5.4. Rauchphase: Einfluss der Cortisolsuppression auf Nikotinwirkung bzgl. Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Non-Stress- Gruppe (Hypothesen 10- 12)	91
1.5.5. Rauchphase: Einfluss von Stress auf Nikotinwirkung bzgl. Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Placebogruppe (Hypothesen 13- 15)	91
1.5.6. Rauchphase: Die Interaktion von Metyrapon und Stress auf Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen nach Nikotinkonsum (Hypothesen 16- 18)	92
1.5.7. Rauchphase: Bewertung der Zigarette durch die Probanden anhand der visuellen Analogskala; Einfluss von Stress bzw. Cortisolblockade auf die Bewertung des Nikotinkonsums (Hypothesen 19- 21)	93
2. MATERIAL UND METHODEN	96
2.1. Stichprobe	96
2.2. Versuchsplan	96
2.3. Abhängige Variablen	97
2.3.1. Erfassung der Befindlichkeit: BSKE	97
2.3.2. Erfassung des Rauchverlangens: QSU	98
2.3.3. Rauchbedürfnis: Computerspiel „Craver“	99
2.3.4. Rauchbedürfnis: TPF	100

2.3.5. Bewertung der Zigarette: visuelle Analogskala	100
2.3.6. Cortisol	101
2.3.6.1. Entnahme der Proben	101
2.3.6.2. Bestimmung der Proben	102
2.4. Unabhängige Variablen	102
2.4.1. Hemmung der Cortisolsynthese	102
2.4.2. Stress	105
2.5. Versuchsablauf	106
2.6. Statistische Auswertung	111
3. ERGEBNISSE	118
A. Deskriptiver Überblick	118
1. Darstellung der Cortisolverläufe (Messzeitpunkt 1-6)	118
2. Verlauf der Befindlichkeit (BSKE Messzeitpunkt 1-5)	119
3. Verlauf des Rauchverlangens (QSU Messzeitpunkt 1- 5)	122
B. Auswertungen zu den Hypothesen	125
1. Deprivationsphase: Veränderung des Cortisols, der Befindlichkeit und des Rauchverlangens in der Deprivationsphase	125
1.1. Effektivität der Cortisol suppression unter Deprivation (Hypothese 1)	125
1.2. Veränderung der Befindlichkeit unter Deprivation durch die Cortisol suppression (Hypothese 2)	128
1.3. Veränderung des Rauchverlangens unter Deprivation durch die Cortisol suppression (Hypothese 3)	133
2. Stressphase: Der Einfluss von Stress unter Nikotindeprivation auf Cortisolspiegel, Befindlichkeit und Rauchverlangen ohne medikamentöse Cortisol suppression	136

2.1. Veränderung des Plasmacortisolspiegels durch die experimentelle Bedingung Stress (Hypothese 4)	136
2.2. Veränderung der Befindlichkeit durch die experimentelle Bedingung Stress (Hypothese 5)	138
2.3. Einfluss der experimentellen Bedingung Stress auf das Rauchverlangen (Hypothese 6)	143
3. Stressphase: Die Interaktion von Metyrapon und Stress auf Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen nach Deprivation	145
3.1. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress unter Deprivation in Bezug auf den Plasmacortisolspiegel (Hypothese 7)	145
3.2. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress unter Deprivation in Bezug auf die Befindlichkeit, (Hypothese 8)	148
3.3. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress in Bezug auf das Rauchverlangen (Hypothese 9)	153
4. Rauchphase: Einfluss der Cortisolsuppression auf Nikotinwirkung bzgl. Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Non-Stress- Gruppe	155
4.1. Effektivität der Cortisolsuppression in der Rauchphase (Hypothese 10)	155
4.2. Veränderung der Befindlichkeit nach Nikotinapplikation durch die Cortisolblockade (Hypothese 11)	158
4.3. Veränderung des Rauchverlangens nach Nikotinapplikation durch die Cortisolsuppression (Hypothese 12)	163
5. Rauchphase: Einfluss von Stress auf Nikotinwirkung bzgl. Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Placebogruppe	165
5.1. Effekt von Stress nach Nikotinapplikation auf den Plasmacortisolspiegel (Hypothese 13)	165
5.2. Veränderung der Befindlichkeit durch Nikotinapplikation nach Stress (Hypothese 14)	167
5.3. Veränderung des Rauchverlangens durch Nikotinapplikation	

nach Stress (Hypothese 15)	172
6. Rauchphase: Die Interaktion von Metyrapon und Stress auf Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen nach Nikotinapplikation	174
6.1. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress in der Rauchphase auf den Plasmacortisolspiegel (Hypothese 16)	174
6.2. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress in der Rauchphase auf die Befindlichkeit (Hypothese 17)	177
6.3. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress auf das Rauchverlangen in der Rauchphase (Hypothese 18)	182
7. Rauchphase: Bewertung der Zigarette durch die Probanden anhand der visuellen Analogskala; Einfluss von Stress und Cortisolblockade auf die Bewertung des Nikotinkonsums	184
7.1. Effekt der Cortisolblockade auf die Zigarettenbewertung (Hypothese 19)	185
7.2. Effekt der experimentellen Bedingung Stress auf die Zigarettenbewertung (Hypothese 20)	187
7.3. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress auf die Zigarettenbewertung (Hypothese 21)	188
4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	199
4.1. Begründung der zentralen Fragestellungen	199
4.2. Prüfung der Voraussetzungen	201
4.2.1. Wirksamkeit der Cortisolsynthesehemmung	201
4.2.2. Wirksamkeit des Stressors	203
4.3. Diskussion der Ergebnisse zu den einzelnen Hypothesen	207
4.3.1. Unterschiedliche Entwicklung der Befindlichkeit unter Deprivation in Abhängigkeit der Höhe des Cortisolspiegels bei nikotinabhängigen	

Rauchern	207
4.3.2. Unterschiedliche Entwicklung des Rauchverlangens unter Deprivation in Abhängigkeit von der Höhe des Cortisolspiegels bei nikotinabhängigen Rauchern	209
4.3.3. Unterschiedliche Entwicklung der Befindlichkeit unter der experimentellen Bedingung Stress ohne und mit Einfluss der Medikation	211
4.3.4. Unterschiedliche Entwicklung des Rauchverlangens unter der experimentellen Bedingung Stress ohne und mit Einfluss der Medikation	215
4.3.5. Unterschiedliche Entwicklung der Befindlichkeit in der Rauchphase in der Stress- und Medikamentengruppe, Interaktion von Stress und Medikation	218
4.3.6. Unterschiedliche Entwicklung des Rauchverlangens in der Rauchphase in der Stress- und Medikamentengruppe, Interaktion von Stress und Medikation	222
4.3.7. Unterschiedliche Zigarettenbewertung in der Stress- und Medikamentengruppe, Interaktion von Stress und Medikation auf die Zigarettenbewertung	224
5. Zusammenfassung	226
6. Summary	229
7. Ausblick	232
8. Literaturverzeichnis	233
9. Anhang	262
10. Danksagung	287
11. Lebenslauf	288
12. Eidesstattliche Erklärung	291

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
BSKE	Befindlichkeitsskalierung nach Kategorien und Eigenschaftswörtern Faktor 1: Psychische/ physische Erregung Faktor 2: Negativer Affekt/ Missstimmung Faktor 3: Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit Faktor 4: Müdigkeit/ Energielosigkeit
cAMP	cyclisches 3',5'- Adenosinmonophosphat
CB	Cannabinoidrezeptor
COMT	Catechol- O- Methyltransferase
CRF	CRH, Corticotropin- Releasing- Hormon
CRH	Corticotropin- Releasing- Hormon
DNA	DNS, Desoxyribonukleinsäure
DOPAC	Dihydroxyphenylethylamin
ELISA	Enzyme- Linked Immunosorbent Assay
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
FSQ	Feeling state questionnaire
GABA	Gammaaminobuttersäure
GH	Growth hormone, Wachstumshormon, STH, Somatotropes Hormon
HPA- Achse	Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse
HVA	Homovanillinsäure
KG	Körpergewicht
L- DOPA	Dihydroxyphenylalanin
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
mAChR	Muscarinerge Acetylcholinrezeptor
MSH	Melanozyten-Stimulierendes Hormon
MW	Molecular weight, Molekulargewicht
Nacc	Nucleus accumbens
nAChR	Nikotinerger Acetylcholinrezeptor
NO	Stickoxid
NO ₂	Stickstoffdioxid

POMC	Proopiomelanocortin
POMS	Profile of mood status
QSU	Questionnaire on Smoking Urges
STAI	State and Trait Anxiety Inventory
StAR	Steroidogenic acute regulatory protein
TPF	Tätigkeitspräferenz- Fragebogen
TSH	Thyrotropin, Thyroideastimulierendes Hormon
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
VIP	Vasoaktives intestinales Polypeptid
VSA	Visuelle Analogskala
VTA	Area ventralis tegmentalis

Einleitung

Tabakrauch steht – an den durch ihn nachweislichen erzeugten Schäden gemessen - von allen den Menschen beeinflussenden Umweltgiften an erster Stelle. Diese Spitzenposition hat er jedoch erst seit relativ kurzer Zeit inne. (Dekant, Vamvakas 2001). Allein in den USA werden dem Tabakkonsum 400.000 Todesfälle zugeschrieben, die medizinischen Kosten belaufen sich auf 50 Millionen US\$ (Epping- Jordan, Watkins, Koob& Markou 1998).

Die eigentliche Geschichte des Tabaks beginnt weitaus früher. Den ersten Kontakt mit der Tabakpflanze machten die Menschen als sie vor ca. 18000 Jahren von Asien über die Behringsee nach Amerika auswanderten. Man nimmt an, dass Tabak seit ca. 5000- 3000 vor Christus durch den Menschen angebaut wird (Dekant, Vamvakas 2001).

Der Tabak wurde auf alle erdenklichen Arten und zu allen erdenklichen Gelegenheiten eingenommen, wobei sich das Rauchen aus dem zuvor praktizierten Schnupfen von Tabak entwickelt hat. Neben diesen Praktiken wurde er auch gekaut, als Tee getrunken oder auch die Haut damit eingerieben.

Die ursprünglichste Form des Rauchens war das Pfeiferauchen oder die gerollte Form, also als Zigarre.

Der Tabak wurde durch Christoph Columbus und dessen Mannschaft nach Europa gebracht, fand aber in Spanien aufgrund der Inquisition zunächst keine Freunde, da er von dieser verurteilt wurde. Ironischerweise wurde der Tabak aufgrund seiner ihm zugeschriebenen medizinischen Eigenschaften dann doch salonfähig, war aber zunächst den Reichen vorbehalten. Zwei seiner ihm zuerst zugeschriebenen Eigenschaften waren die Fähigkeit Krebs vorzubeugen und zu heilen, mit der Konsequenz, dass viele gesunde Leute das Rauchen deshalb begannen (Musk& de Klerk 2003).

Tabak wird heute zum größten Teil als Zigarette konsumiert. Zigaretten wurden erstmals 1850 in England verkauft und traten nicht zuletzt aufgrund des ersten Weltkriegs ihren Siegeszug über die ganze Welt an. Der Rauch von Pfeifen und Zigarren wird weniger inhaliert, das Nikotin mehr über die Mundschleimhaut aufgenommen. Der Zigarettenrauch, der weniger konzentriert ist, muss, um seine Wirkung zu entfalten, inhaliert werden. Auf diesem Weg steht der Aufnahme des Nikotins eine weitaus größere Fläche, nämlich die Alveolarfläche der Lunge zur

Verfügung, was den schnellen und dramatischen Effekt eines Lungenzuges erklärt und die abhängigmachende Wirkung noch verstärkt (Musk& de Klerk 2003). Zum anderen wird auf diesem Weg die Leber umgangen und mit jedem Zug durchströmt das Nikotin in relativ hohen Konzentrationen das linke Herz und das Gehirn (Dekant, Vamvakas 2001).

Ein Anstieg der Lungenkrebsrate wurde erstmals 1920 und 1930 durch niedergelassene Ärzte und Pathologen bemerkt. Die erste Studie, die Rauchen und Lungenkrebs in Verbindung brachte, wurde 1950 veröffentlicht. Weitere Studien folgten, die Rauchen auch als Ursache weiterer Erkrankungen wie chronischen Lungenerkrankungen und Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems aufzeigten (Musk& de Klerk 2003).

Obwohl Rauchen inzwischen klar als Ursache für eine Vielzahl von Erkrankungen identifiziert wurde, nahm und nimmt die Zahl der Tabakkonsumenten zu, ein Zeichen für die starke abhängigkeiterzeugende Potenz des Hauptwirkstoffes des Tabaks, des Nikotins.

Weltweit rauchen ca. 70% der männlichen und 34% der weiblichen Erdbevölkerung, wobei die Zahl der letzteren kontinuierlich zunimmt (Dekant, Vamvakas 2001).

Die Anzahl der auf Tabakkonsum zurückzuführenden prämaternen Todesfälle im Jahr 2000 schätzen Ezzati& Lopez (2000) auf insgesamt weltweit 4,83 Millionen. Die größte Zahl bilden die Todesfälle aufgrund von Herz- Kreislauserkrankungen mit 1,69 Millionen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen waren Ursache für 0,97 Millionen, Lungenkrebs für 0,85 Millionen Todesfälle.

Die meisten Raucher möchten das Rauchen aufgrund der gesundheitlichen Folgen aufgeben. Die Rückfallquote, insbesondere bei Entzug ohne Substitution durch Nikotinplaster oder ähnliche Hilfsmittel, ist hoch. Eine Studie von Jorenby et al. 1999 zeigt diesen Sachverhalt sehr deutlich. Patienten, die mit dem Rauchen aufhören wollten, wurde entweder ein Antidepressivum (Bupropion), Nikotinplaster, beides, oder Placebo verabreicht. Die Placebogruppe in dieser Studie schnitt mit nur 15,6 % abstinenten Rauchern nach 12 Monaten am schlechtesten ab. Bupropion ist zur Raucherentwöhnung zugelassen und in Deutschland unter dem Namen Zyban[®] erhältlich. In einer Metaanalyse von 31 Studien zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Bupropion der Anteil von Patienten, die nach der Behandlung mindestens sechs Monate lang nicht rauchten, mit 19% fast doppelt so hoch war, wie der von 10,3% unter einer Placebo-Behandlung. Bupropion ist im direkten Vergleich

ebenso wirksam wie Nikotinpflaster. Nikotinpflaster zusätzlich zu Bupropion verbesserten die Abstinenzrate nicht. Insgesamt bewegen sich die Rückfallquoten in einem Bereich von 83%- 89% je nach Art der Behandlung bzw. des Entzugs (Miller, Ratner& Johnson 2003).

Bupropion kann zu Verminderung des Appetites und zu Gewichtsverlust führen, ist aber zu diesem Zweck nicht zugelassen. In einer herstellerfinanzierten 48-wöchigen Studie verloren die mit Bupropion behandelten Patienten etwas mehr Gewicht (bis 5,1%) als diejenigen, die ein Scheinmedikament (Placebo) einnahmen.

Auch durch das Rauchen bereits eingetretene Schäden ändern bei einem grossen Teil der Patienten wenig an deren Gewohnheit. So beginnen ca. 30% der vor der Diagnose Krebs rauchenden Patienten nach der Operation wieder zu rauchen (Schnoll et al. 2003).

Die genauen Suchtmechanismen, die bei Nikotinabhängigkeit zum Tragen kommen, werden weiterhin intensiv beforscht. Offensichtlich ist nicht nur die abhängigkeiterzeugende Wirkung des Nikotins, sondern – wie Vorgängerstudien nahe legen - auch bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, ebenso genetische Determinanten und auch die HPA- Achse, Stressempfindlichkeit und Stressexposition des Individuums für die Entwicklung einer Nikotinabhängigkeit mit verantwortlich.

Diese Studie soll zum besseren Verständnis der Mechanismen, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer Nikotinsucht notwendig sind, beitragen.

1. THEORETISCHER TEIL

1.1. Stress

1.1.1. Definition von Stress

Selye (1976, zitiert nach Carrasco & Van de Kar, 2003) definierte Stress als die unspezifische Antwort des Körpers auf eine wie auch immer geartete Beanspruchung und betonte die Rolle einer integrativen Antwort aller Organsysteme.

Janke & Wolffgramm 1995 definierten Stress als ein somatisch-psychisches Geschehen, das durch seine Stärke und/oder Dauer von einer intraindividuell bestimmten Normlage (Gleichgewichtszustand/ Homöostase) abweicht und das in der Regel durch bestimmte äußere und innere Reizbedingungen (Stressoren) ausgelöst wird. Die Abweichung wird mit der Mobilisierung von psychischen und somatischen Regulationsvorgängen beantwortet, die darauf abzielen, den Ausgangszustand wiederherzustellen oder einen neuen Zustand zu erreichen.

Als Stress werden demnach nach beiden Definitionen alle inneren und äußeren Reizereignisse bezeichnet, die eine adaptive Reaktion erfordern. Der Organismus interpretiert die auf ihn einwirkenden Reize und ihre Auswirkungen für die jeweilige Situation und bewertet sie entweder positiv oder negativ. Sowohl die positive als auch die Negative Bewertung erfordern eine Anpassung des Organismus.

Selye führte 1936 das allgemeine Adaptationssyndrom als Modell ein, das die biologische Reaktion auf lange andauernden, unverminderten Stress beschreibt. Es teilt sich in drei aufeinander folgenden Phasen auf:

Die Phase 1 umfasst die Alarmreaktion, das autonome Nervensystem wird aktiviert. Während der Alarmreaktion veranlasst das Gehirn die schlagartige Freisetzung von Katecholaminen, welche Herzschlag, Körperkraft (Muskeltonus) und Atmungsfrequenz erhöht. Diese bereitgestellte Kraftreserve liefert die Energie für überlebenssicherndes Verhalten, das der Stresssituation angemessen ist, archaisch ausgedrückt also Kampf oder Flucht. Zusätzlich erfolgt bereits in dieser ersten Phase die Aktivierung der HPA- Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse) mit Ausschüttung von Cortisol, das den Blutzuckerspiegel durch Proteolyse, Lipolyse und Mobilisierung von Glycogen in der Leber sowie Gluconeogenese erhöht. Die Phase 2 umfasst die Adaptationsmechanismen, der Körper passt sich im Rahmen seiner Möglichkeiten

dem Stress an. Bei einer Dauerbelastung tritt die Aktivierung der HPA- Achse und damit die Ausschüttung von Gluko- sowie Mineralokorticoiden in den Vordergrund, stoffwechsellanregende Hormone, wie Cortisol, werden vermehrt ausgeschüttet, da das Adrenalin zwar sofort, aber nur kurz wirksam ist. Zu lang andauernder Stress kann zu Schäden oder Zusammenbruch des Organismus, entzündlichen Reaktionen wie gastrointestinale Ulcera sowie Atrophie des Thymus führen. Falls diese Adaptationsmechanismen sich als nicht ausreichend erweisen, der Stressor weiter bestehen bleibt oder die Adaptationsmechanismen erschöpft sind, folgt Phase 3, die Phase der Erschöpfung. Der Körper erleidet irreparable Schäden oder der Organismus stirbt (Selye, 1950 zitiert nach Davison, Neale& Hautzinger, 2007 a). Es folgten weitere Definitionsversuche. Die reaktionsbasierte Definition von Stress definiert Stress als eine Reaktion des Körpers auf bestimmte Umweltbedingungen anhand von Kriterien wie z.B. elektrischer Leitfähigkeit der Haut oder Hormonkonzentrationen. Die Unzulänglichkeit dieser Definition zeigt sich darin, dass diese Kriterien nicht stressspezifisch sind, gleiche Reaktionen treten auch bei Ereignissen auf, die nicht als Stress empfunden werden. Die reizbasierte Definition sieht Stress als unangenehmen Reiz, wie z. B. Elektroschocks, wobei der Reiz oder die Situation als umso belastender empfunden werden, je stärker die drei Eigenschaften Neuheit, Ungewissheit und Unkontrollierbarkeit erfüllt sind. Beide Definitionen sind insofern problematisch, als eine allgemeingültige Definition eines Stressors nicht möglich ist (Davison, Neale& Hautzinger, 2007 a) zu viele individuelle Faktoren spielen eine Rolle.

Diesem Umstand trägt ein weiteres Stressmodell Rechnung, das transaktionale Stressmodell, benannt nach dem Psychologen Richard Lazarus. In diesem Modell wird nicht von für alle Individuen gleichwertigen Stressoren ausgegangen sondern die interindividuellen Unterschiede bzgl. Wahrnehmung und Beurteilung eines Stressors sowie die interindividuell verschiedenen Lösungsmöglichkeiten zur Bewältigung der Stresssituation spielen die zentrale Rolle, also die Interaktion von Stresssituation und Individuum. (Lazarus& Folkman 1984 a). Demnach werden Stressoren nach Lazarus interindividuell unterschiedlich bezüglich ihrer Bedrohung beurteilt. Nicht die Intensität eines Reizes macht diesen zum stressbehafteten Reiz, sondern die subjektive Wahrnehmung des Reizes und insbesondere dessen Bewertung durch das Individuum. In die Bewertung fließen vielfältige individuelle Aspekte mit ein, wie Erfahrung des Individuums mit diesen bzw. ähnlich gearteten

Bedrohungen, Charakter, Bildung, Intelligenz und Belastbarkeit. Zentrales Element des Stressmodells ist die Bewertung der Stresssituation, die zwischen Wahrnehmung und Reaktion auf den Stressor erfolgt (Lazarus & Folkman 1984 a).

Die Bewertung der Situation gliedert sich nach Lazarus in drei Stufen, der Primärbewertung (primary appraisal), in der der Reiz wahrgenommen und bezüglich seiner Gefährlichkeit eingestuft wird, der Reiz kann in dieser Phase als positiv, irrelevant oder gefährlich und damit als stressend eingestuft werden. Die Bewertung eines als stressend empfundenen Reizes kann als Herausforderung, Bedrohung oder als Schädigung/ Verlust abgestuft werden.

Nach erfolgter Primärbewertung folgt die Sekundärbewertung (secondary appraisal), in der das Individuum abschätzt, ob es in der Lage ist, die Situation zu meistern. Falls dies nicht möglich ist, wird eine Stressreaktion ausgelöst und Strategien entworfen, um die Situation zu meistern, bzw. zumindest zu bewältigen oder ihr zu entgehen.

Die Bewältigungsstrategie ist wiederum von der Stresssituation, von der Persönlichkeitsstruktur, dem Erfahrungsschatz des Individuums und auch von anderen Faktoren wie z.B. Bildung und Intelligenz und Religion abhängig. Der Umgang und die Bewältigungsversuche- bzw. strategien sind interindividuell verschieden und demnach ist auch deren Erfolg interindividuell verschieden.

(Lazarus & Folkman 1984 b). Der Vorgang der Bewältigung wird Coping genannt.

Coping definiert sich als die Art und Weise, wie Menschen versuchen, ein Problem zu bewältigen oder mit den damit verbundenen Emotionen umzugehen (Davison, Neale und Hautzinger (2007 b).

Nach Lazarus reagiert ein Individuum also nicht immer gleich auf einen Reiz, sondern es handelt sich um einen Lernprozess, Bewältigungsstrategien können sich als erfolgreich erweisen und werden demnach öfter angewandt oder eben auch erfolglos bleiben, so dass eine neue Strategie entwickelt werden muss. Dieser Lernprozess und die Beurteilung des Erfolgs/ Misserfolgs einer Bewältigungsstrategie stellt die dritte Stufe der Bewertung, das Reappraisal (Neubewertung) dar. Aufgrund der veränderten Bedingungen wird die ursprüngliche Situation noch einmal bewertet, eine dynamische Anpassung an die neue Situation erfolgt. War die Bewältigungsstrategie der Stresssituation erfolgreich, lernt das Individuum, wie es mit dieser oder einer ähnlich gearteten Bedrohung umgehen kann, demnach stellt sich die ursprünglich bedrohliche Situation eventuell nur noch als Herausforderung dar. Der umgekehrte Weg ist jedoch ebenfalls möglich, wenn eine bedrohliche Situation ursprünglich fälschlicherweise als Herausforderung

angesehen wurde und sich dann als echte Bedrohung darstellt (Lazarus& Folkman 1984 b).

Lazarus unterscheidet grundlegend zwei Arten der Stressbewältigung (Coping):

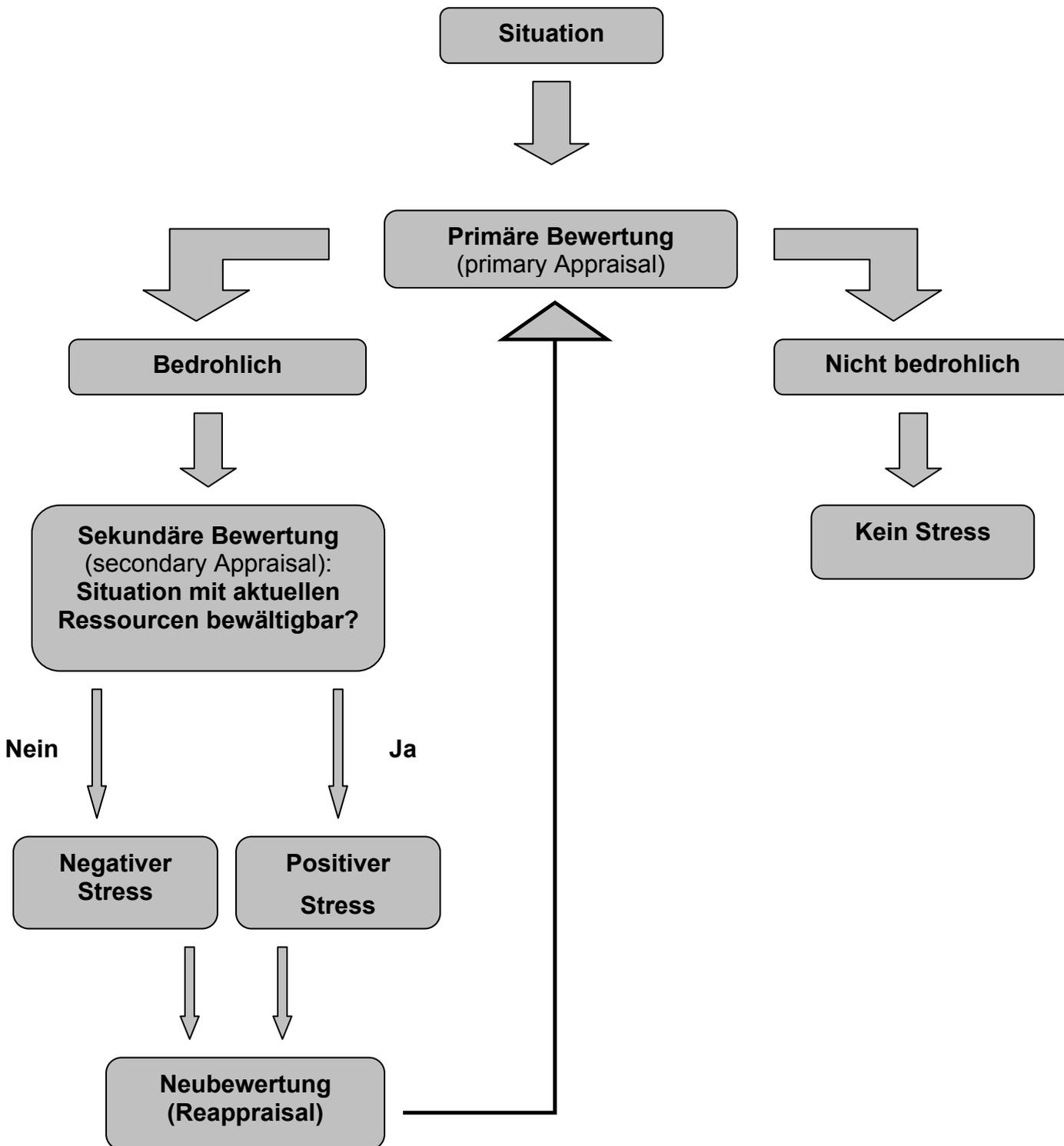
1. Das problemorientierte Coping: Dieses umfasst direkte Handlungen, die zur Lösung eines Problems führen, oder die Suche nach Informationen, die für die Lösung wichtig sein könnten.
2. Das emotionsorientierte Coping: Ziel des emotionsorientierten Copings ist, die durch den Stress entstandenen emotionalen Reaktionen abzubauen beispielsweise durch Ablenkung, Entspannung oder Unterstützung.
(Davison, Neale& Hauntzinger 2007 b).

Eine Sonderform, die Lazarus erwähnt und die in seinem Modell eine wichtige Rolle spielt ist das *defensive reappraisal*, das im Grunde auch eine Art des Copings darstellt und eine meist positive Neubewertung der Stresssituation ist, nach der o.g. Copingstrategien erneut angewendet werden (Lazarus& Folkman 1984 c).

Die Bewältigung einer Belastungssituation ist nicht isoliert als Anwendung einer Strategie zu sehen, sondern als eine Kombination aus allen drei Copingstrategien. Unten stehendes Flussdiagramm verdeutlicht vereinfacht und schematisch den Ablauf der Stressbewältigung nach Lazarus & Folkman.

Jeder Mensch empfindet Ereignisse oder Konditionen als unterschiedlich belastend, d.h. jeder Mensch wertet Stressoren anders. Van de Kar& Blair (1999) definieren Stressoren auf das Individuum zentriert als Bedingungen oder Reiz, die den Organismus bedrohen, oder als Bedrohung empfunden werden. Im Grunde genommen sehen sie also jeden inneren oder äußeren negativen oder als negativ empfundenen Reiz als möglichen Stressor an. Sowohl äußere negativ belegte Belastungen als auch innere - wie z.B. bei einem Menschen, der unter einer Phobie leidet - können nach dieser Definition ein Stressor sein, sie schließt die interindividuell unterschiedliche Bewertung eines Stressors in die Definition ein und scheint damit die zutreffendste.

Abbildung 1.1.1.: Vereinfachtes Flussdiagramm des Stressbewältigungsmodells nach Lazarus & Folkman (1984)



Die grundlegende physiologische Reaktion des Organismus auf einen als Stressor empfundenen Reiz ist wiederum interindividuell gleich, nur je nach Bewertung unterscheidet sie sich in ihrer Stärke. Der Organismus reagiert in Form der physiologischen Stressreaktion, die zwei Systeme aktiviert: das sympathische Nervensystem und die HPA- Achse. Das sympathische Nervensystem regelt die kurzfristige Antwort auf einen Stressreiz, die HPA- Achse antwortet auf einen länger bestehenden Stressor. Einige physiologischen Veränderungen sind 1) die Mobilisation von Energie, um die Gehirn- und Muskelfunktion aufrecht zu erhalten, 2) erhöhte zerebrale Durchblutung und Glukoseutilisation, 3) geschärfte und fokussierte Aufmerksamkeit in Bezug auf die Bedrohung, 4) erhöhte Atemfrequenz und erhöhte Herzrate/ Blutdruck, 5) Modulation der Immunantwort, 6) Unterdrückung der Sexualität (Wingfield& Sapolsky 2003, Carrasco& Van de Kar 2003).

Sinn und Zweck der Stressreaktion ist die Vorbereitung des Organismus auf feindliche Bedingungen, um die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erhöhen, eine sinnvolle Reaktion, die nach einer erfolgreichen Flucht bzw. einem erfolgreichen Kampf wieder beendet wird (Wuttke 1990).

Wird die Stressreaktion nicht beendet sondern dauert über einen längeren Zeitraum an, so kommt es zu der bereits 1950 von Selye beschriebenen Erschöpfungsphase, der Organismus nimmt Schaden oder stirbt an der Reaktion des eigenen Körpers auf den Stressreiz.

1.1.2. Stressoren

Wie oben angeführt gibt es verschiedene Versuche, den Begriff Stress allgemeingültig zu definieren, da eine Stressreaktion stimulus- und persönlichkeitsgebunden ist. Eine allgemeingültige Definition bieten Van de Kar& Blair (1999), sie definieren einen Stressor als Bedingung, die den Organismus bedroht, oder zumindest als Bedrohung empfunden wird, diese Definition schließt also die interindividuell unterschiedliche Bewertung eines Stressors mit ein. Van de Kar& Blair (1999) teilen Stressoren in drei Kategorien ein: a) äußere Bedingungen, die Schmerz oder Unwohlsein hervorrufen, b) Störungen der Homöostase und c) erlernte oder assoziierte Reaktionen auf bevorstehende Gefahren, Schmerz oder Unwohlsein.

Eine heute nach wie vor gültige und bekannte Klassifikation von Stressoren stammt von Janke 1974, der Stressoren in fünf Gruppen einteilt: Äußere Stressoren/ Aufmerksamkeitsstressoren (z. B. Licht, Lärm, sensorische Deprivation, Kälte), Reize, die zur Deprivation primärer Bedürfnisse führen (z. B. Schlafentzug, Nahrungsentzug, Liebesentzug), Soziale Stressoren (z.B. soziale Isolation, Density= Überbevölkerung/ Platzmangel), Konflikte (z. B. Entscheidungskonflikte, Zukunftsungewissheit, interpersonelle Konflikte) und Leistungsstressoren (z. B. Prüfungsstress, Unterforderung).

In dieser Studie wurden zwei Stressoren benutzt, um bei den Probanden unter experimentellen Bedingungen eine Stressreaktion hervorzurufen: es handelt sich um die Stressoren "mental arithmetic" und "public speaking", also nach der Klassifikation von Janke eine Leistungsstressor (mental arithmetic), der durch den zweiten, einen sozialen Stressor (public speaking) verstärkt wurde. Drei Eigenschaften eines Stressors bestimmen seine Potenz, eine experimentelle Stressinduktion hervorzurufen: Unkontrollierbarkeit, Unbekanntheit und hohe Selbstwertrelevanz (Kirschbaum, Pirke& Hellhammer, 1993).

"Mental arithmetic" und "public speaking" werden aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit in experimentellen Studien gerne benutzt, um eine physiologische Stressreaktion hervorzurufen. Diese Reaktion schlägt sich in erhöhter Herzrate und Blutdruck (Al'Absi, Bongard, Buchanan, Pincomb, Licinio& Lovallo 1997), erhöhtem CRH, ACTH, Glukocorticoid- und Mineralocorticoidspiegel (Kudielka, Buske-Kirschbaum, Hellhammer& Kirschbaum 2004), erhöhtem Adrenalin- und Noradrenalin- sowie Prolaktinspiegel (Gerra et al. 2001) und GH- Spiegel (Kirschbaum, Pirke& Hellhammer 1993) nieder. Die Messung des Cortisols im Speichel bietet hierbei den Vorteil, dass die Probenentnahme sich stressfrei gestaltet und auch Kleinkinder oder Neugeborene in die Studien mit einbezogen werden können (Kirschbaum& Hellhammer 1994).

Die Bedingung "public speaking"- also das Halten einer öffentlichen Rede ohne Vorbereitung- lässt sich auf verschiedene Weise erzeugen, alle verschiedenen Wege erzeugen eine physiologische Stressreaktion. Es kann sich um ein real existierendes Publikum handeln, das Publikum kann durch eine Videoeinspielung simuliert werden oder "Öffentlichkeit" wird durch eine Videokamera simuliert, der Proband wird also beim Halten der Rede auf Video aufgezeichnet (Erdmann& Voigt 1995). Die

Wirksamkeit des Stressors "public speaking" durch Aufzeichnung des Probanden mit einer Kamera konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden (Graeff, Parente, Del-Ben & Guimares 2003; Hetem, deSouza, Guimares, Zuardi & Graeff 1996). Das Publikum hat bei diesem Stressor großen Einfluss. Eine Rede, die vor einer Expertenversammlung gehalten werden muss, erhöht die Stressreaktion, ebenso erhöht ein negatives Feedback die Reaktion (Hilmert, Christenfeld & Kulik 2002) und das unabhängig davon, ob der Redner unter normalen Bedingungen Angst vor öffentlichen Reden hat oder nicht (Pertaub, Slater & Barker 2001). Weiterhin scheint das Geschlecht zwar eine Rolle zu spielen, die Persönlichkeitsstruktur hingegen nicht (Fichera & Andreassi 2000).

"Public speaking" scheint im Vergleich zu der Bedingung "mental arithmetic" - einer Rechenaufgabe, die ohne Hilfsmittel gelöst werden muss - zumindest bei wiederholter Anwendung eine stabilere Erhöhung der Herzrate zu verursachen, eine Erhöhung des Cortisol- und ACTH- Spiegels verursachten beide Stressoren. Die Erhöhungen waren beim "public speaking" jedoch ausgeprägter. Negative Stimmungslagen wurden durch beide Stressoren ausgelöst (Al'Absi, Bongard, Buchanan, Pincomb, Licinio & Lovallo 1997).

Die Wirksamkeit der Bedingung "mental arithmetic" wurde ebenfalls durch Kirschbaum, Pirke & Hellhammer 1993 gezeigt. Eine Kombination beider Bedingungen - also Rechnen vor einem Publikum - ist ebenfalls möglich. Die Auswirkungen von geistiger Anstrengung und Kontrollierbarkeit der Situation auf die durch eine Rechenaufgabe ausgelöste Stressreaktion untersuchten Peters et al. (1998) an 96 gesunden männlichen Probanden. Die Probanden hatten die Möglichkeit, durch besseres Abschneiden bei den Rechentests die weiteren Testbedingungen mitzubestimmen. Es konnte gezeigt werden, dass geistige Anstrengung zu hohen Herzraten, Blutdruckerhöhungen und gesteigerten Noradrenalinlevels führte, Unkontrollierbarkeit der Situation steigerte den Cortisolspiegel, Blutdruck und ebenfalls den Noradrenalinlevel.

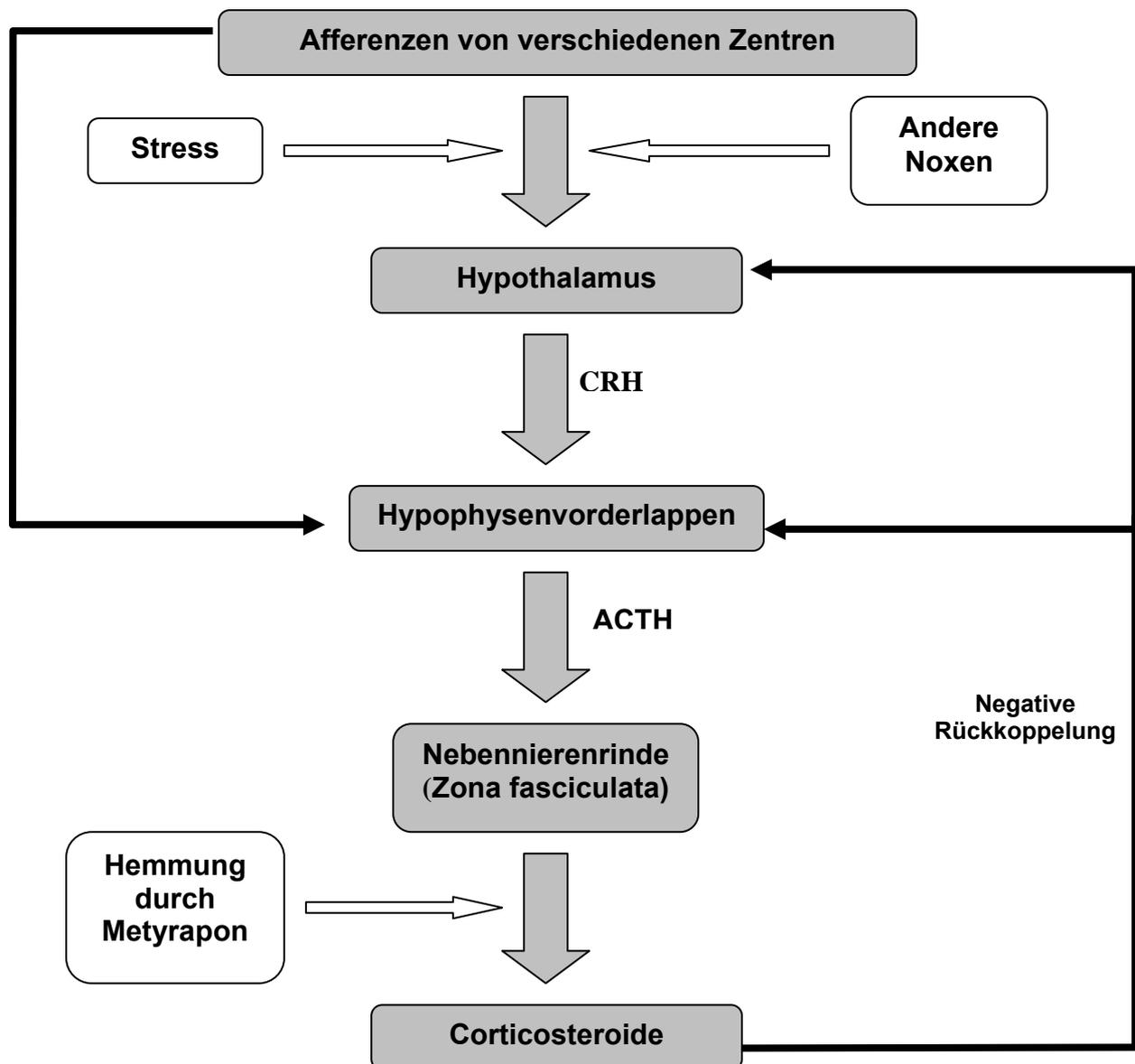
1.2. Die Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden - Achse (HPA- Achse)

Die Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrindenachse stellt ein wichtiges Hormonsystem des menschlichen Körpers zur Aufrechterhaltung der Homöostase

dar. Ein Ausfall der HPA- Achse führt unbehandelt in kurzer Zeit zum Tode. Sie umfasst Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung des Elektrolythaushaltes über die Mineralocorticoide als auch Regulationsmechanismen, die es dem Menschen ermöglichen, in einer feindlichen Umgebung zu überleben, bzw. die Wahrscheinlichkeit des Überlebens zu erhöhen. Diese Regulationsmechanismen werden als Stressantwort zusammengefasst. Sie beinhaltet komplexe Adaptionsmechanismen des Körpers mit Änderungen des Verhaltens, der vegetativen Funktionen und Sekretion von verschiedenen Hormonen. Die Regulationsmechanismen und die Antwort des Organismus auf einen Stressor ist sehr komplex. Eine entscheidende Rolle zur Vermittlung der Effekte von Stress auf den menschlichen Organismus spielt die HPA- Achse sowohl durch Ausschüttung von Glucocorticoiden als auch Mineralocorticoiden, wie z.B. beim Stress durch Blutverlust (Wuttke 1990).

Im folgenden Teil soll versucht werden, sich im Wesentlichen auf die Funktion der Glucocorticoide und damit auf die Zona fasciculata zu konzentrieren, in welcher Cortisol produziert wird. In Abbildung 1.2. wird schematisch die Regulation der HPA- Achse dargestellt (nach Kreutzig 2002 a).

Abbildung 1.2. : Regulation der HPA- Achse



Die o.g. Stationen der HPA- Achse sollen mit den zugehörigen Hormonen und deren Funktionen im folgenden Kapitel im Einzelnen näher beschrieben werden.

1.2.1. Hypothalamus und CRH

Oberste Instanz der HPA- Achse stellt der Hypothalamus dar. Bei den Wirbeltieren ist der Hypothalamus das wichtigste Hirngebiet zur Regelung des inneren Milieus.

Entwicklungsgeschichtlich gesehen handelt es sich um einen alten Teil des Gehirn, der im Aufbau im Gegensatz zu anderen Hirngebieten wie z.B. dem Neocortex, relativ konstant geblieben ist. Eine Entfernung des Hypothalamus ist aufgrund seiner vielfältigen Aufgaben mit dem Leben nicht vereinbar, während ein großhirnloses Tier relativ leicht am Leben zu erhalten ist (Jänig 1990 a).

Die Aufgaben des Hypothalamus sind komplex. Er spielt in sämtlichen neuronalen Mechanismen, die die Homöostase, Verteidigung und Reproduktion betreffen, eine wichtige Rolle und sichert so das Überleben des Individuums wie auch der gesamten Spezies (Risold, Thompson & Swanson 1996).

Der Hypothalamus besteht aus der kernreichen grauen Substanz in der Wandung und dem Boden des dritten Ventrikels unterhalb des Sulcus hypothalamicus zusammen mit dem Infundibulum und den Corpora mamillaria. Er hat ein Gewicht von ca. fünf Gramm und geht nach ventral über das Infundibulum in die Neurohypophyse über, rostral in den olfaktorisch- limbischen Anteil des Frontalhirns (Gruber 1985).

Topografisch liegt der Hypothalamus unterhalb des Thalamus und wird caudal vom Mesencephalon, rostral von der Lamina terminalis, der Commissura anterior und dem Chiasma opticum begrenzt, die dorsale Begrenzung bilden die Corpora mamillaria, die kraniale der Sulcus hypothalamicus. Lateral liegen die Tractus optici, die Capsulae internae und subthalamische Strukturen (Jänig 1990 a, Gruber 1985).

Man kann den Hypothalamus grob schematisch in eine mediale und eine laterale Zone einteilen, wobei der Übergang fließend ist. Die laterale Zone zeichnet sich durch einen etwas höheren Gehalt an markhaltigen Fasern aus, diese verlaufen vor allem in Längsrichtung, Kerngebiete können hier nicht unterschieden werden. Die wichtigste Bahn, die den lateralen Hypothalamus durchzieht stellt das mediale Vorderhirnbündel dar. Im medialen Teil lassen sich mehr oder weniger deutliche Nuclei abgrenzen, die wiederum in eine vordere, mittlere und hintere Kerngruppe unterteilt werden.

Die wichtigsten Kerne der vorderen Kerngruppe sind der Nucleus praeopticus, Nucleus supraopticus und der Nucleus paraventricularis. Die beiden letzteren Kerne stehen mit der Neurohypophyse in Verbindung und bilden die Hormone Adiuretin und Oxytocin, die über das Infundibulum in die Neurohypophyse transportiert werden.

Die wichtigsten Kerne der mittleren Kerngruppe sind der Nucleus infundibularis, die Nuclei tuberales, der Nucleus ventromedialis sowie der Nucleus lateralis, zu der hinteren Kerngruppe zählen die Nuclei mamillares sowie der Nucleus posterior (Gruber 1985, Duus 1990a).

Die Steuerung der Adenohypophyse erfolgt über stimulierende und inhibierende Releasinghormone. Die Bildung dieser Hormone erfolgt in Nervenzellen, deren Neurone in die Eminentia mediana, also die Vorderseite des Hypophysenstiels projizieren. Diese Hormone werden über den Portalkreislauf zur Adenohypophyse transportiert. Die Kerngebiete, die hormonproduzierende Neuronen enthalten, werden die hypophysiotrope Zone der Hypothalamus genannt (Jänig 1990a).

Die hypothalamischen Neuronen, die für die Biosynthese des CRH verantwortlich sind, liegen vor allem im Bereich des Nucleus paraventricularis (Turnbull & Rivier 1999).

Die afferenten und efferenten Verbindungen des Hypothalamus sind ebenso komplex wie seine Aufgaben. Damit der Hypothalamus seine Funktion als wichtigstes Koordinationszentrum sämtlicher vegetativer Vorgänge wahrnehmen kann, sind Verbindungen mit allen Teilen des Nervensystems erforderlich. Den Hypothalamus erreichen zur Erfüllung seiner Aufgaben sowohl nervale als auch humorale Afferenzen, ebenso gibt er auch nervale und humorale Efferenzen ab.

Der Hypothalamus erhält visuelle, olfaktorische, gustatorische, viszerale, humorale, somatosensorische und auditorische Afferenzen. Die viszeralen Afferenzen müssen weiter unterteilt werden in sensorische Afferenzen, die den Hypothalamus direkt über nervale Impulse über aufsteigende Fasern des Hirnstamms und des Rückenmarks erreichen, wie z.B. Geschmacksempfindungen und solche Informationen, die den Hypothalamus nach Passage der Blut-Hirn-Schranke direkt erreichen, wie z.B. der Blutzuckerspiegel. Auch die Nahrungsaufnahme wird vom Hypothalamus gesteuert. In Tierversuchen konnte durch Schädigung verschiedener Gebiete im Tuberbereich Sättigung oder auch Fresssucht ausgelöst werden (Risold, Thompson & Swanson 1997).

Die engen Verbindungen von Hypothalamus und limbischem System erklären die bei jedem Menschen vorhandene Verbindung von starker affektiver Erregung mit Tachykardie, Blutdruckerhöhung, Erröten, Schwitzen usw. Ebenso können Schmerz

oder negative Emotionen über die HPA- Achse zur Steigerung der Cortisolausschüttung und damit zum Vollbild der Stressreaktion führen (Duus 1990 b).

Durch Reizexperimente im Bereich des Hypothalamus konnten beim Tier verschiedene komplexe Reaktionen ausgelöst werden, die der Selbsterhaltung des Individuums bzw. der Spezies dienen. So implantierten Ranson (1934) und Hess (1954) Drahtelektroden in verschiedene hypothalamische Kerngebiete von Katzen. Durch elektrische Reizung konnten sie nicht nur eine einzelne isolierte Reaktion auslösen, sondern geordnete Verhaltensabläufe. So zeigten die Katzen bei Reizung einen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, Aufstellen der Körperhaare, vermehrte Schweißbildung, Pupillenerweiterung und Krümmen des Rückens, vermehrten Muskeltonus, also im Grunde Bereitschaft zum Kampf oder zur Flucht. An humoraler Antwort zeigten die Tiere einen Anstieg der Releasingfaktoren (Krott, Poremba & Rauch 1990).

Eine Beeinflussung der HPA- Achse über das Immunsystem scheint erwiesen (Turnbull & Rivier 1999). Einige Immunmediatoren wie Interleukine und TNF wirken auf Ebene des Hypothalamus und der Hypophyse und vermögen die Sekretion von CRH und ACTH sowohl zu steigern als auch zu senken, wobei der Großteil eine Steigerung bewirkt. Durch den daraus resultierenden erhöhten Cortisolspiegel wird die körpereigene Abwehrreaktion geschwächt und damit wahrscheinlich eine überschießende Reaktion gehemmt.

Die HPA- Achse scheint durch weitere Neurotransmitter auf hypothalamischer Ebene beeinflussbar zu sein. In Zellkulturen konnten Calogero, Bernardini, Gold & Chrousos (1988) die Stimulation der hypothalamischen CRH- Sekretion durch 5-Hydroxytryptamin, Acetylcholin, Norepinephrin, Epinephrin und Dopamin zeigen. Die Aktivierung des γ - Aminobutyrat/ Benzodiazepinsystems scheint dagegen die Ansprechbarkeit der CRH- Neuronen herabzusetzen.

Über die Rolle des CRH und des ACTH wird in den nächsten Abschnitten ausführlicher berichtet.

Die Regulation der Hypophyse und damit der HPA- Achse erfolgt über das Corticotropin- Releasing- Hormon (CRH, im englischen Sprachgebrauch CRF). Beim CRH handelt es sich um ein Polypeptid, bestehend aus 41 Aminosäuren, dessen C-

terminales Ende amidiert ist. Wie andere Releasinghormone auch, entsteht CRH durch proteolytische Prozessierung eines Prä- Prohormons, das aus 196 Aminosäuren besteht und strukturelle Ähnlichkeit mit Proopiomelanocortin sowie Arginin- Vasopressin- Neurophysin- II- Vorstufen zeigt. Diese Ähnlichkeit spricht für eine gemeinsame phylogenetische Vorstufe (Petrides 1990).

Im Hypothalamus liegen CRH- produzierende Neurone in der parvozellulären Region des Nucleus paraventricularis. Die Produktion von CRH ist jedoch nicht nur auf den Hypothalamus beschränkt, weitere CRH- produzierende Neuronen liegen im Bereich des Cortex, Amygdala und Hippocampus sowie in der Peripherie, namentlich in der Nebenniere, den Testes, Plazenta, Eingeweide, Milz, Thymus und in der Haut (Carrasco, Van de Kar 2002).

Die Expression und Sekretion von CRH wird von verschiedenen Zentren und Neurotransmittern beeinflusst. Die Expression von CRH unterliegt der Kontrolle durch biogene Amine (Norepinephrin, Serotonin und Acetylcholin), Glucocorticoide, Stimulatoren der Proteinkinase A und C, Zytokine und auch gasförmigen Neurotransmittern (Stickstoff und Kohlenstoffmonoxid). Weiterhin scheinen GABA, Angiotensin, ANP, Substanz P und Neuropeptid Y ebenfalls einen Einfluss auf die hypothalamische Expression von CRH zu haben (Kasckow, Aguilera, Mulchahey, Sheriff, Herma 2003, Calogero, Gallucci, Chrousos & Gold 1988).

Kokain und Amphetamin scheinen die hypothalamische CRH- Sekretion zumindest in vitro zu stimulieren (Calogero, Gallucci, Kling, Chrousos, Gold 1989).

Die basale CRH- Sekretion unterliegt einem circadianen Rhythmus, wobei höchste Spiegel in den frühen Morgenstunden erreicht werden. Dieser Rhythmus scheint alle biologischen und physiologischen Rhythmen zu betreffen und seinen Ursprung in den suprachiasmatischen Kernen zu haben. Bei Abwesenheit der Kerne ist kein Rhythmus generierbar (Turek 1985). Durch Transplantation von fetalem Gewebe, das die suprachiasmatischen Kerne enthält, konnte bei älteren Tieren der circadiane Rhythmus von CRH und POMC mRNA wiederhergestellt werden (Cai, Scarbrough, Hinkle, Wise 1997).

Das in den Neuronen des Nucleus paraventricularis gebildete CRH wird durch das portale Gefäßsystem zur Adenohypophyse transportiert und fördert Bildung und Sekretion von Corticotropin (ACTH), auf die zweite Instanz der HPA- Achse wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

Durch die Hypophyse steht das zentrale Nervensystem mit dem endokrinen System in Verbindung. Sie teilt sich in zwei Abschnitte auf, die Adeno- und die Neurohypophyse, die Vorder- und Hinterlappen bilden. Die Adenohypophyse geht aus einer Ausstülpung des Ektoderms der Mundbucht, die Neurohypophyse bildet sich aus einer Ausstülpung des Zwischenhirnbodens. Zwischen Neuro- und Adenohypophyse findet sich der Hypophysenzwischenlappen, bestehend aus einer dünnen Zellschicht. Beim Menschen scheint der Hypophysenzwischenlappen keine Bedeutung zu haben, da im Zusammenhang mit ihm keine pathologischen Zustände bekannt sind.

Topographisch kann die Hypophyse in einen kleineren proximalen, suprasellären Teil und einen größeren distalen, intrasellären Teil unterteilt werden, der die Fossa hypophysialis (Sella turcica) ausfüllt (Gruber 1985).

Die Neurohypophyse stellt eine Ansammlung von Axonendigungen dar, deren Zellkörper in verschiedenen Kerngebieten des Hypothalamus liegen. Bei der Adenohypophyse handelt es sich um ein Konglomerat hormonproduzierender Zellen, sie besitzt keine zentralnervöse Innervation, sondern wird in ihrer Funktion ausschließlich über die Neurohormone des Hypothalamus reguliert. Diesen Umstand zeigt auch die Blutversorgung der Adenohypophyse. Zuführende Gefäße sind die Arteria hypophysialis superior und inferior, die um den proximalen Teil des Infundibulums einen arteriellen Ring bilden. Von diesem Ring zweigen kleine Arterien durch den adenohypophysären Belag in das Infundibulum ab und splittern in Spezialgefäße auf. Um diese Kapillaren bilden die Nervenendigungen der Neurohypophyse zusammen mit den Pituizyten die sog. perikapilläre Verdichtungszone. Die rückläufigen Schenkel der o.g. Arterien bilden das Kapillarnetz der Adenohypophyse. Ebenso bilden die unteren Hypophysenarterien mit einigen Zweigen im Bereich der Pars intermedia der Neurohypophyse Spezialgefäße, deren Blut ebenfalls über die Adenohypophyse abfließt. Die Blutversorgung der Adenohypophyse erfolgt also ausschließlich über die Neurohypophyse, eine direkte Blutversorgung aus dem arteriellen System erfolgt nicht (Fleischhauer 1985 a, Gruber 1985).

Die Hormone der Adenohypophyse lassen sich in glandotrope Hormone, also Hormone mit Wirkung auf endokrine Drüsen, wie TSH oder ACTH, und nichtglandotrope Hormone wie z.B. Prolactin, einteilen. Die Neurohypophyse gibt

zwei Hormone ohne Zwischenschaltung in die Blutbahn ab, das ADH und das Oxytocin.

Die Ausschüttung der erstgenannten Hormone wird über die Releasing- oder Inhibiting- Hormone gesteuert, die über die folgende Bahn transportiert werden: Der Tractus tuberoinfundibularis besteht aus dünnen Nervenfasern, die in den Tuberkernen, dem Nucleus ventromedialis, dorsomedialis und infundibularis ihren Ursprung haben. Diese ziehen in den Hypophysenstiel und geben ihre Substanzen in die Spezialgefäße ab (Gruber 1985).

Die zweite Verbindung von Hypophyse und Hypothalamus bilden die Tractus supraopticohypophysialis et paraventriculohypophysialis aus den gleichnamigen Kernen. Diese Kerne produzieren selbst Hormone (ADH und Oxytocin) und geben diese nach axonalem Transport an kolbenförmigen Endigungen der Axone in die Blutbahn ab. Den Kapillarwänden fehlt an ihren Kontaktstellen mit den Axonen die Gliazellschicht, an diesen Stellen tritt das Neurosekret direkt in den Körperkreislauf über (Gruber 1985).

Die Bildung der CRH erfolgt ebenfalls im Nucleus paraventricularis, in dessen vorderem Teil (Vale, Vaughan, Smith, Yamamoto, Rivier, Rivier 1983).

Das daraufhin ausgeschüttete ACTH unterliegt nicht nur der Steuerung durch CRH, sondern auch vielen anderen Einflüssen.

1.2.2. Hypophyse und ACTH

Das ACTH wird in den basophilen Zellen der Hypophyse synthetisiert. Die Biosynthese erfolgt ebenso wie beim CRH über eine Vorstufe, ein hochmolekulares Prohormon, das Proopiomelanocortin (POMC). Aus diesem Polyprotein mit dem Molekulargewicht von 31000 Da entsteht ACTH durch Proteolyse in zwei Regionen. Das fertiggestellte ACTH hat eine Länge von 39 Aminosäure, 24 davon sind für die biologische Aktivität des Hormons verantwortlich. Neben den Informationen für ACTH enthält das Prohormon außerdem u.a. noch die Informationen für β - Endorphin, β - Lipotropin und α - MSH (Melanozyten-Stimulierendes Hormon) (Petrides 1990). Die Ausschüttung von ACTH findet gemeinsam mit den anderen durch Proteolyse entstandenen Hormonen statt, deren Wirkung scheint jedoch keine wichtige Rolle zu spielen. Die Wirkung des α - MSH offenbart sich durch die typische verstärkte

Pigmentierung der Haut bei einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison). Aufgrund des Ausfalls der Nebennierenrinde z.B. durch eine Autoimmunadrenalitis, die in 80% der Fälle vorliegt, kommt es durch das fehlende negative Feedback der Glucocorticoide auf die Hypophyse zur vermehrten Ausschüttung von ACTH und damit auch von α -MSH. Diese stimuliert die Melanozyten, es kommt zu der o.g. vermehrten Pigmentierung der belichteten Hautareale, auch an ungewöhnlichen Stellen wie z. B. den Handinnenflächen (Lohr & Keppler 2000 a).

Hauptsekretionsreiz für die Ausschüttung von ACTH ist das hypothalamische CRH im Rahmen einer Stressantwort, das erstmals durch Vale, Spiess, J. Rivier & C. Rivier 1981 beschrieben wurde. CRH stellt allerdings nicht das einzige Peptid dar, das eine Sekretion von ACTH auslöst. Vale et al. stellten 1983 fest, dass die Wirkung des CRH durch Gabe von weiteren Sekretoren wie Vasopressin, Oxytocin, Epinephrin, Norepinephrin und Angiotensin II in vitro potenziert werden kann. Ebenso zeigten sie, dass die Wirkung des CRH auf ACTH-produzierende Zellen durch vorgehende Gabe von Glucocorticoiden antagonisiert werden kann (Vale, Vaughan, Smith, Yamamoto, J. Rivier, C. Rivier 1983). Weitere die Sekretion von ACTH in Zellkulturen steigernde Stoffe scheinen Cholecystokinin, VIP und andere zu sein (Antoni 1986).

Ein logischer Schluss wäre, dass die exzessive Ausschüttung von ACTH wie sie sich z. B. bei Depressiven findet, sich auf einen oder mehrere dieser Faktoren zurückführen lässt.

Fehm & Born (1989) konnten die Stimulation der ACTH-Sekretion durch Oxytocin oder Angiotensin II beim Menschen nicht bestätigen. Hingegen konnten Späth-Schwalbe, Piroth, Pietrowsky, Born & Fehm (1988) zeigen, dass Cholecystokinin beim Mensch eine sehr viel stärkere Antwort hervorruft, wie CRH selbst. 1 μ g des Cholecystokininersatzstoffes Ceruletide erwies sich als ebenso potent wie 50 μ g humanes CRH.

Die Glucocorticoide der Nebenniere vermögen durch ihr negatives Feedback die Ausschüttung von ACTH zu vermindern. Hierbei scheint es zwei hemmende Mechanismen zu geben wie Fehm und Born 1989 zeigen konnten. In dieser Studie wurde Patienten mit Nebenniereninsuffizienz Cortisol verabreicht. Nach Verabreichen

des Cortisols kam es ohne Latenzzeit zu einem Abfall der Sekretion von ACTH abhängig vom Anstieg des Cortisollevels. Der zweite Abfall der Sekretion von ACTH trat nach ca. 30 Minuten ein, der Grad der Inhibition war in diesem Fall proportional zur Höhe der verabreichten Cortisoldosis. Ein erstes schnelles und dem Anstieg proportionales Feedback und ein verzögertes, dem Spiegel proportional konnten auch Dallman & Yates 1969 nachweisen.

Glucocorticoidrezeptoren sind auf der ACTH- bildenden Zelle der Hypophyse nachweisbar (Alexis, Stylianopoulou, Kitraki, Sekeris 1983), der Effekt von stimulierenden Faktoren ist durch Cortison fast komplett antagonisierbar (Vale, Vaughan, Smith, Yamamoto, J. Rivier, C. Rivier, 1983).

Eine Erklärung für das negative Feedback auf molekularbiologischer Ebene liefert eine Studie von Bruhn, Sutton, Rivier & Vale (1984). Unter kontinuierlicher intravenöser Infusion von CRH konnte in dieser Studie im Tierversuch eine Steigerung der Transkription von mRNA, die POMC kodiert, von 50- 100% beobachtet werden. Die Gabe von Dexamethason hatte den gegenteiligen Effekt. Diese Effekte konnten nur in den POMC- produzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens nachgewiesen werden. Die Zerstörung des Nucleus paraventricularis hatte eine Reduktion des Plasma- ACTHs zur Folge. Die o.g. langsame Hemmung der Sekretion von ACTH könnte diesem Mechanismus unterliegen.

Die Ausschüttung von ACTH unterliegt ebenso wie die Ausschüttung von CRH einem circadianen Rhythmus, wobei ein Maximum in den frühen Morgenstunden zu verzeichnen ist. Die Ausschüttung erfolgt hierbei nicht kontinuierlich sondern in mehreren Schüben, der Mensch sezerniert ca. sieben bis zehn mal innerhalb von 24 Stunden ACTH. Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Schüben ist in den frühen Morgenstunden geringer. Da Cortisol eine relativ lange Halbwertszeit hat, kumuliert es am Morgen (Petrides 1990). Die Sekretion von Cortisol nach Gabe von ACTH scheint je nach Tageszeit zu variieren. Schulte, Chrousos, Oldfield, Gold, Cutler & Loriaux (1985) konnten eine unterschiedlich hohe Sekretion von Cortisol nach Gabe von CRH morgens und abends beobachten. Die ACTH- Spiegel hingegen unterschieden sich nicht. Neuere Studien (Sage, Maurel & Bosler 2001) zeigen einen Zusammenhang der unterschiedlich starken Antwort auf ACTH- Gabe

mit dem Nucleus suprachiasmaticus. Bei Vorliegen einer Läsion in diesem Bereich fiel die Cortisolantwort auf ACTH- Gabe zu unterschiedlichen Zeiten gleich aus. Effektororgan des ACTH ist die Nebennierenrinde, diese wird im folgenden Abschnitt genauer dargestellt.

1.2.3. Nebennierenrinde, Synthese, Abbau und Stoffwechselwirkungen der Glucocorticoide

Die Nebennieren des Menschen sind paarige Organe. Sie sitzen, von der fettgewebigen Kapsel der Nieren umgeben, beidseits dem oberen Nierenpol auf. Beide Hinterseiten (Facies posterior) liegen dem Zwerchfell an. Die rechte Nebenniere hat ein dreieckiges Aussehen, die Vorderseite (Facies anterior) ist gegen die Leber gerichtet, der linken Nebenniere fehlt die Dreiecksform, sie ist mit ihrer Vorderseite gegen Bursa omentalis und Magen hinterwand gerichtet. Die Nebennieren wiegen beim gesunden Menschen jeweils ca. 4- 4,2 Gramm. Grob orientierend lassen sich die Nebennieren in Nebennierenrinde und -mark einteilen. Die äußere Rinde geht phylogenetisch aus dem Interrenalorgan der niederen Wirbeltiere hervor und produziert Steroidhormone, also Glucocorticoide, Mineralocorticoide und zu einem geringen Teil auch Androgene. Das Nebennierenmark hingegen geht aus dem Adrenalorgan hervor und bildet Katecholamine, die es in bestimmter Zusammensetzung ausschüttet (Fleischhauer, 1985 b). Beim Menschen setzt sich das Gemisch aus ca. 80% Adrenalin und ca. 20% Noradrenalin zusammen. Bei anderen Säugetieren verhält sich diese Mischung anders, so setzt sich das Gemisch beim Wal zu ca. 70- 80% Noradrenalin und nur 20- 30% Adrenalin (Jänig 1990b).

Die Nebennierenrinde ist für den Menschen lebenswichtig. Akute Insuffizienz führt zu dem schweren Krankheitsbild des Morbus Addison mit den vier Leitsymptomen Schwäche, Adynamie, Hyperpigmentierung und Gewichtsverlust mit Dehydratation und arterieller Hypotonie, woraus sich unschwer erkennen lässt, dass die Nebennierenrinde alle lebenswichtigen Funktionen mit beeinflusst. Die Steigerung dieses Krankheitsbildes stellt die Addison- Krise dar. Sie entwickelt sich erst nach Zerstörung von etwa 90% der Nebennierenrinde und tritt in den meisten Fällen als

Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz auf , z. B. im Rahmen einer Operation (Lohr& Keppler 2000 a).

Während die Nebennierenrinde lebensnotwendig ist und sowohl Über- als auch Unterfunktion lebensgefährliche Krankheiten verursachen, ist kein klinisches Krankheitsbild im Zusammenhang mit einer Unterfunktion des Nebennierenmarkes bekannt. Der Körper scheint dessen Funktion zumindest unter normalen Bedingungen kompensieren zu können, Tiere mit chirurgisch entferntem Nebennierenmark konnten sich jedoch nicht mehr an Extremsituationen adaptieren (Jänig 1990 b).

Überfunktionen des Nebennierenmarks verursachen hingegen ebenfalls ein ernsthaftes Krankheitsbild, das z. B. bei Vorliegen eines adrenalen Phäochromozytoms auftritt und sich durch Hypertonus, Hypermetabolismus mit Gewichtsverlust und Hyperglykämie mit Glukosurie auszeichnet (Lohr& Keppler 2000 b).

Die für den Menschen so lebenswichtige Nebennierenrinde lässt sich in drei Schichten aufteilen: Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis.

Die Zona glomerulosa liegt unmittelbar unter der Organkapsel, bestehend aus relativ kleinen Zellen mit wenig endoplasmatischem Retikulum, vereinzelt Lysosomen und Fettkörperchen, gefolgt von der Zona fasciculata, die beim gesunden Erwachsenen ca. 70% des Gesamtvolumens der Nebenniere ausmacht. Die Zellen der Zona fasciculata sind größer als die der Zona glomerulosa und zeichnen sich durch ihren hohen Gehalt an Fetttropfen sowie eine andere Ultrastruktur der Mitochondrien als die der Zona glomerulosa aus. Die Zellstränge der Zona fasciculata werden von weiten Gefäßsinus begleitet, die ein Porenendothel besitzen. Von außen nach innen wird die Zona fasciculata von der Zona reticularis gefolgt, deren Zellen wiederum kleiner sind, weniger Fett enthalten, dafür aber mehr Lysosomen und ein dichtes endoplasmatisches Reticulum besitzen (Fleischhauer 1985 b).

Die Zona glomerulosa gilt als Hauptbildungsort der Mineralocorticoide, die Zona fasciculata produziert hauptsächlich Glucocorticoide, die Zona reticularis Androgene.

Potentester Aktivator der Sekretion und Biosynthese von Steroidhormonen in der Zona fasciculata ist das adrenocorticotrope Hormon (ACTH). Durch die Bindung des

ACTH an seinen spezifischen Rezeptor wird die Adenylatcyclase in der Nebennierenrindenzelle aktiviert, cAMP wird synthetisiert. Die Erhöhung der intracellulären cAMP-Konzentration führt zur Aktivierung einer cyclo-AMP-abhängigen Proteinkinase. Diese Proteinkinase phosphoryliert und aktiviert dadurch eine Cholesterinhydrolase, die die Umwandlung von Cholesterinestern in freies Cholesterin katalysiert. Durch dieses Enzym wird das in den Lipidvakuolen der Zellen der Zona fasciculata gespeicherte Cholesterin mobilisiert oder neues Cholesterin aus Acetyl-CoA unter der Einwirkung der HMG-CoA-Reduktase synthetisiert. Das freie Cholesterin kann nur an ein Trägerprotein gebunden die Mitochondrienmembran passieren, das steroidogenic acute regulatory protein (StAR), dessen Transkription in der akuten Stimulation der Nebennierenrindenzellen ebenfalls gesteigert wird (Sewer & Waterman 2003). Unter chronischer Stimulation durch ACTH antworten die Zellen durch Vermehrung der LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche (Petrides 1990), außerdem werden unter chronischer Stimulation alle an der Biosynthese beteiligten Hormone vermehrt transkribiert (LeHoux, Fleury & Ducharme 1998) sowie vermehrt Zellen zur Synthese von Steroidhormonen rekrutiert. Dies scheint zum Teil auf gesteigerte Mitose als auch auf Rekrutierung von Zellen der Zona glomerulosa zurückzuführen zu sein, die den Phänotyp einer Zelle der Zona fasciculata annehmen und Steroide synthetisieren (Arola, Heikkila, Voutilainen & Kahri, 1993; Vazir, Whitehouse, Vinson & Mccredie, 1981).

Nach Aufnahme des Cholesterins in die Mitochondrien erfolgt nur der erste Schritt zum Pregnenolon, also der gemeinsamen Vorstufe aller Steroidhormone dort, alle weiteren Schritte laufen wiederum im Cytosol, genauer am endoplasmatischen Retikulum ab. Es folgt die weitere enzymatische Prozessierung, der letzte Schritt, die Umwandlung von 11-Desoxycortisol in Cortisol, erfolgt wiederum im Mitochondrium, von wo das Cortisol in das Cytosol und dann in die Blutbahn gelangt. (Sewer & Waterman 2003).

Die oben angesprochenen Veränderungen lassen sich auch makro- und mikroskopisch beobachten. Längere Einwirkung von ACTH führt zu der progressiven Transformation der Nebennierenrinde, die sich durch Hyperplasie mit Verwischen der Zonengrenzen sowie Hypertrophie mit vermehrter Einlagerung von Lipiden, Verdickung der Rinde und Gewichtszunahme des gesamten Organs auszeichnet (Fleischhauer 1985 b).

Für den Menschen wichtigster Vertreter der Gruppe der Glucocorticoide ist das Cortisol, das wie im vorangehenden Kapitel beschrieben in der Nebennierenrinde unter dem Einfluss von ACTH synthetisiert und ausgeschüttet wird. Pro Tag werden in der Zona fasciculata ca. 5- 30 mg Cortisol synthetisiert, der radioimmunologisch bestimmte Plasmacortisolspiegel beträgt beim gesunden Menschen unter unbelasteten Bedingungen ca. 12- 25 $\mu\text{g}/100\text{ml}$. Dieser Wert gilt für die morgendliche Nüchternblutabnahme (Dörner 1999).

Die Cortisolausschüttung unterliegt abhängig von der ACTH- Ausschüttung einem circadianen Rhythmus mit maximaler Plasmakonzentration in den frühen Morgenstunden und minimaler Plasmakonzentration am frühen Abend.

Nach Sekretion des Cortisols aus den Zellen der Zona fasciculata erfolgt die Bindung an ein α - Globulin- Transportprotein, das Transcortin. Bei sehr hoher Cortisolkonzentration erfolgt außerdem die Bindung an Albumin.

Nach Aufnahme in die Zielzelle durch Diffusion erfolgt die Bindung des Cortisols an ein spezifisches Rezeptorprotein, wodurch es zu einer Konformationsänderung und damit zur Aktivierung des Hormonrezeptorkomplexes kommt. Dieser Komplex wird in den Zellkern aufgenommen, bindet an hochaffine DNA- Regionen, die Transkription spezifischer Gene wird geändert (Petrides 1990). Neben dieser, über intrazelluläre Rezeptoren vermittelten, langsamen Antwort scheint außerdem zumindest bei Nervenzellen noch eine direkte membranbezogene Wirkung des Cortisols zu existieren. Chen, Hua, Wang, Wu, Gu & Xing (1991) konnten an Ganglienzellen durch die Applikation von Cortisol und Corticosteron innerhalb von zwei Minuten eine Hyperpolarisation auslösen, die durch Dexamethason nicht auslösbar war. In vivo konnten sie durch Gabe von Cortisol an Neuronen des Nucleus paraventricularis zum größten Teil eine Inhibition, durch Dexamethason eine Exzitation auslösen. Zwei Rezeptortypen für Corticosteroide können unterschieden werden. Es handelt sich um die Rezeptortypen I und II. Rezeptortyp I, auch Mineralocorticoidrezeptor genannt, hat eine hohe Affinität zu Corticosteron, Cortisol und Aldosteron, Rezeptortyp II (Glucocorticoidrezeptor) hat seine höchste Affinität zu dem synthetischen Steroid Dexamethason, die Affinität zu natürlichen Steroiden ist eine Zehnerpotenz geringer. Andere Steroide binden ebenfalls an den Rezeptortyp I, lösen jedoch keine der glucocorticoidartigen Wirkungen aus (Lupien & McEwen 1996).

Glucocorticoidrezeptoren finden sich im ZNS in der Großhirnrinde, im olfaktorischen Cortex, im Hippocampus, in der Amygdala, der Septumregion, dem dorsalen Thalamus, der Kleinhirnrinde, dem Locus coeruleus und den dorsalen Raphekernen. Die Mineralocorticoidrezeptoren finden sich im limbischen System, im Hypothalamus und in den circumventriculären Kernen (Kawata, Yur, Ozawa, Nishi, Ito, Hu, Lu & Yoshida (1998).

Der Abbau des Cortisols findet durch enzymatische Hydroxylierung sowohl des Rings als auch der Ketogruppen statt. Die daraus entstandenen Tetrahydrofolverbindungen werden zu Glucuronid- oder Sulfateestern umgewandelt. Die freien und konjugierten Glucocorticoide werden über die Gallenflüssigkeit in den Darm sezerniert, wo sie einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen und zum Teil reabsorbiert werden, der größte Teil wird jedoch über die Niere ausgeschieden (Petrides 1990).

Die fast ubiquitäre Verteilung von Cortisolrezeptoren zeigt die komplexen Wirkungen des Hormons.

Cortisol hat bedeutenden Einfluss als Regulator des Intermediärstoffwechsels und als Modulator des Immunsystems sowohl unter Normalbedingungen als auch im Rahmen einer Stressantwort. Die Wirkungen des Cortisols auf den Intermediärstoffwechsel sind synergistisch mit Glucagon und Katecholaminen, antagonistisch zum Insulin. Cortisol stimuliert die Gluconeogenese der Leber, in erster Linie über Proteinabbau in der Muskulatur (proteinkatabole Wirkung) und Hemmung der Proteinbiosynthese (antianabole Wirkung), vermindert die Glucoseutilisation in den Körperzellen und erschwert die Glucoseaufnahme in die Zellen.

Ebenso wie in den Glucosestoffwechsel greift Cortisol auch durch Freisetzung von Glycerin und freien Fettsäuren aus den Adipozyten in den Fettstoffwechsel ein. Ziel beider Wirkungen ist die Erhöhung des Blutzuckerspiegels, um so schnelle Energiereserven für ZNS und Muskulatur im Rahmen eines evtl. notwendig werdenden Kampfes oder einer Flucht bereitzustellen. Cortisol hat einen im Rahmen einer Stressantwort sehr wichtigen permissiven Effekt auf die Wirkung der Katecholamine. Zum einen wird die Wirkung der Katecholamine auf den Glucosestoffwechsel verstärkt. Zum anderen verstärkt Cortisol die Wirkung der Katecholamine an der glatten Gefäßmuskulatur, am Herzen und an der Lunge, woraus als indirekte, aber keineswegs immer erfolgende Wirkung von Cortisol eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur in Haut und Darm, eine erhöhte Perfusion von ZNS

und Muskulatur, ein erhöhtes Herzzeitvolumen und durch die Verengung der Peripherie ein erhöhter Blutrückfluss sowie eine gesteigerte Respiration resultieren (Wuttke 1990, Carrasco & Van de Kar 2003).

Auf das Immunsystem wirkt Cortisol antiphlogistisch und antiproliferativ, indem es die unspezifische und spezifische Abwehr und die Proliferation der T- Lymphozyten hemmt. Diese Wirkung des Cortisols macht man sich im klinischen Alltag zunutze, wenn eine überschießende Entzündungs- oder Abwehrreaktion dem Organismus schaden könnte.

Cortisol wirkt außerdem auf die Kollagensynthese und auf die Proliferation von Fibroblasten hemmend, die Thrombozytenzahl wird hingegen gesteigert (Mutschler, Geisslinger, Kroemer, Schäfer-Korting 2001).

Die Wirkungen des Cortisols auf das ZNS sind komplex und zeigen sich bei verschiedenen Krankheitsbildern wie dem Morbus Cushing und Morbus Addison, aber auch im Rahmen einer Depression oder einer schizophrenen Psychose. So konnten Forget, Lacroix, Somma & Cohen (2000) an 19 Patienten mit Hypercortisolämie aufgrund eines M. Cushing signifikante Unterschiede zu normalen Kontrollpatienten in verschiedenen kognitiven Funktionen feststellen, gemessen wurden diese Funktionen vor (Forget et al. 2000) und ein Jahr nach (Forget, Lacroix & Cohen, 2002) chirurgischer Therapie. Der Verlust mancher kognitiver Funktionen scheint also dauerhaft zu sein. Gemessen wurden u. a. Aufmerksamkeit, Erinnerungsvermögen, Wortfluss und argumentative Fähigkeiten. Die Patienten mit M. Cushing zeigten in fast allen Tests schlechtere Ergebnisse.

Die Ergebnisse im Tierversuch in Bezug auf kognitive Leistungen sind nicht eindeutig und hängen von Art, Dauer und Zeitpunkt des im Rahmen der Studie verabreichten Antagonisten oder Agonisten ab (Lupien & McEwen 1996). Der Hauptangriffsort für Steroide scheint jedoch der Hippokampus zu sein. De Kloet, Oitzl & Joels (1999) führen diese variierenden Ergebnisse auf die unterschiedliche Verteilung von Mineralo- und Glucocorticoidrezeptoren und deren unterschiedliche Affinität zu natürlichen Steroiden, sowie auf die unterschiedlich hohe Cortisolausschüttung in Stresssituationen zurück.

Eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen wurde auch bei depressiven Patienten mit erhöhtem Cortisolspiegel gefunden. Ein Zusammenhang zwischen Stimmungsstörungen, Störungen der kognitiven Fähigkeiten und erhöhtem

Cortisolspiegel wurde im Rahmen einer Doppelblindstudie durch Wolkowitz (1994) gezeigt. Ähnliche Beobachtungen in Bezug auf die Stimmungsstörungen wurden durch Chrousos, Kattah, Beck, Cleary, Keltner & Brodsky (1993) im Rahmen der Therapie einer Optikusneuritis aufgezeichnet. Roy-Byrne, Weingartner, Bierner, Thompson & Post (1986), sowie Weingartner, Cohen, Murphy, Martello & Gerdt (1981) stellten eine Einschränkung der kognitiven Funktionen bei Depressiven fest. Eine Studie von Wolkowitz, Reus, Weingartner, Thompson, Breier, Doran, Rubinow & Pickar (1990) legt die Vermutung nahe, dass depressive Patienten, deren Cortisolspiegel nicht durch Dexamethason unterdrückbar ist, stärkere Einschränkungen in ihren kognitiven Fähigkeiten haben als andere.

1.2.4. Die Steuerung der HPA- Achse

Wie in den vorangehenden Kapiteln bereits beschrieben, wird die HPA- Achse abgesehen von ihrer circadianen Aktivierung, insbesondere durch Stress aktiviert und dient der Vorbereitung des Organismus auf diesen. Die Terminierung und Begrenzung der Stressreaktion ist durch das negative Feedback der Glucocorticoide gegeben (DeKloet, Oitzl & Joels, 1999).

Stressoren können sich hierbei ganz unterschiedlich darstellen. Je nach Art des Stressors werden trotz ähnlicher Antwort des Organismus unterschiedliche neuronale Regelkreise und Transmittersysteme zur Beantwortung des Stressreizes aktiviert (Van de Kar & Blair 1999).

Die Aktivierung der HPA- Achse umfasst als ersten Schritt die Aktivierung der CRH-bildenden hypothalamischen Neuronen im Bereich des Nucleus paraventricularis, deren Neuronen wiederum die Freisetzung von ACTH aus den POMC- Zellen der Hypophyse durch vermehrte Transkription bewirken (Bruhn, Sutton, Rivier & Vale, 1984). Ein weiterer Stimulator der ACTH- Sekretion ist das Arginin- Vasopressin, das in verschiedenen hypothalamischen Kernen, darunter auch dem Nucleus supraopticus, dem Nucleus paraventricularis (magnozelluläre Region) und dem Nucleus supra-chiasmaticus gefunden wird. Es scheint selbst nur ein schwacher Stimulator zu sein, wirkt aber mit CRH bezüglich der ACTH- Sekretion synergistisch (Watanabe & Orth, 1988). ACTH fördert die Freisetzung und Bildung insbesondere von Glucocorticoiden in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Sowohl ACTH

als auch Cortisol bewirken eine negative Rückkoppelung auf die CRH-produzierenden Neuronen des Hypothalamus, Cortisol bewirkt zwei Arten der Inhibition der ACTH- Sekretion. Zum einen erfolgt die Hemmung schnell innerhalb von Sekunden abhängig vom Anstieg des Cortisolplasmaspiegels und zum anderen langsam, abhängig von der Höhe des Plasmaspiegels (Fehm& Born 1989).

Der Nucleus paraventricularis lässt sich in acht Einheiten aufteilen (Swanson& Sawchenko 1983). Der größte Teil der CRH- produzierenden Neurone liegt in der parvzellulären Region. Vasopressin und Oxytocin- produzierende Neuronen liegen in der magnozellularen Region. Auf Transmitterebene ist durch verschiedene Studien gezeigt worden, dass Serotonin und Acetylcholin sowie Dopamin und Noradrenalin stimulierende, GABA und opioide Peptide eine inhibierende Wirkung auf die CRH-bildenden Neuronen haben (Calogero, Gallucci, Chrousos& Gold 1988; Carrasco& Van de Kar 2003).

Der Nucleus paraventricularis erhält sensorische Afferenzen aus dem limbischen System über die Stria terminalis, aus den zentralen Mandelkernen sowie von den katecholaminergen Kernen des Hirnstamms, bei einem Teil hiervon handelt es sich um Kollateralen der Afferenzen zu den zentralen Mandelkernen (Petrov, Jhamandas& Krukoff 1994a; Petrov, Krukoff& Jhamandas 1994b). Da die Mandelkerne eine zentrale Rolle im Verhalten und in den autonomen und den endokrinen Regulationsmechanismen des Organismus spielen, wird insbesondere der amygdalo- hypothalamischen Verbindung eine wichtige Rolle in der adrenocorticalen Antwort auf somatosensorische Reize zugesprochen (Carrasco& Van de Kar 2003).

1.2.5. Hemmbarkeit der HPA- Achse

Da der Organismus die Reaktion auf Stressoren in mehreren Ebenen realisiert, ist die physiologische Reaktion auf Stressoren auch auf verschiedenen Ebenen hemmbar. Die physiologische Reaktion auf anhaltenden Stress wird durch die HPA-Achse vermittelt.

Oberste Ebene bilden die dem Hypothalamus übergeordneten Zentren. Der Hypothalamus dient als integrative Station verschiedenster Reize sowohl aus der

Peripherie als auch vom ZNS. Er stellt eine Umschaltstation der Psyche auf die Physis und umgekehrt dar.

Direkte pharmakologische hemmende Stoffe sind auf der hypothalamischen Ebene noch nicht identifiziert worden. Benzodiazepine scheinen jedoch die Sekretion von CRH durch die hypothalamischen Neuronen im Nucleus paraventricularis zu inhibieren. Gram & Christensen (1986) konnten bei depressiven Patienten nach Gabe von Oxazepam einen erniedrigten Plasmacortisolspiegel am Nachmittag feststellen. Eine daraufhin durchgeführte Studie mit freiwilligen Probanden bestätigte eine dosisabhängige Erniedrigung des Plasmacortisolspiegels durch Oxazepam. Eine weitere mit 28 depressiven Patienten durchgeführte Studie zeigte eine signifikante Erniedrigung des nachmittäglichen Cortisolspiegels.

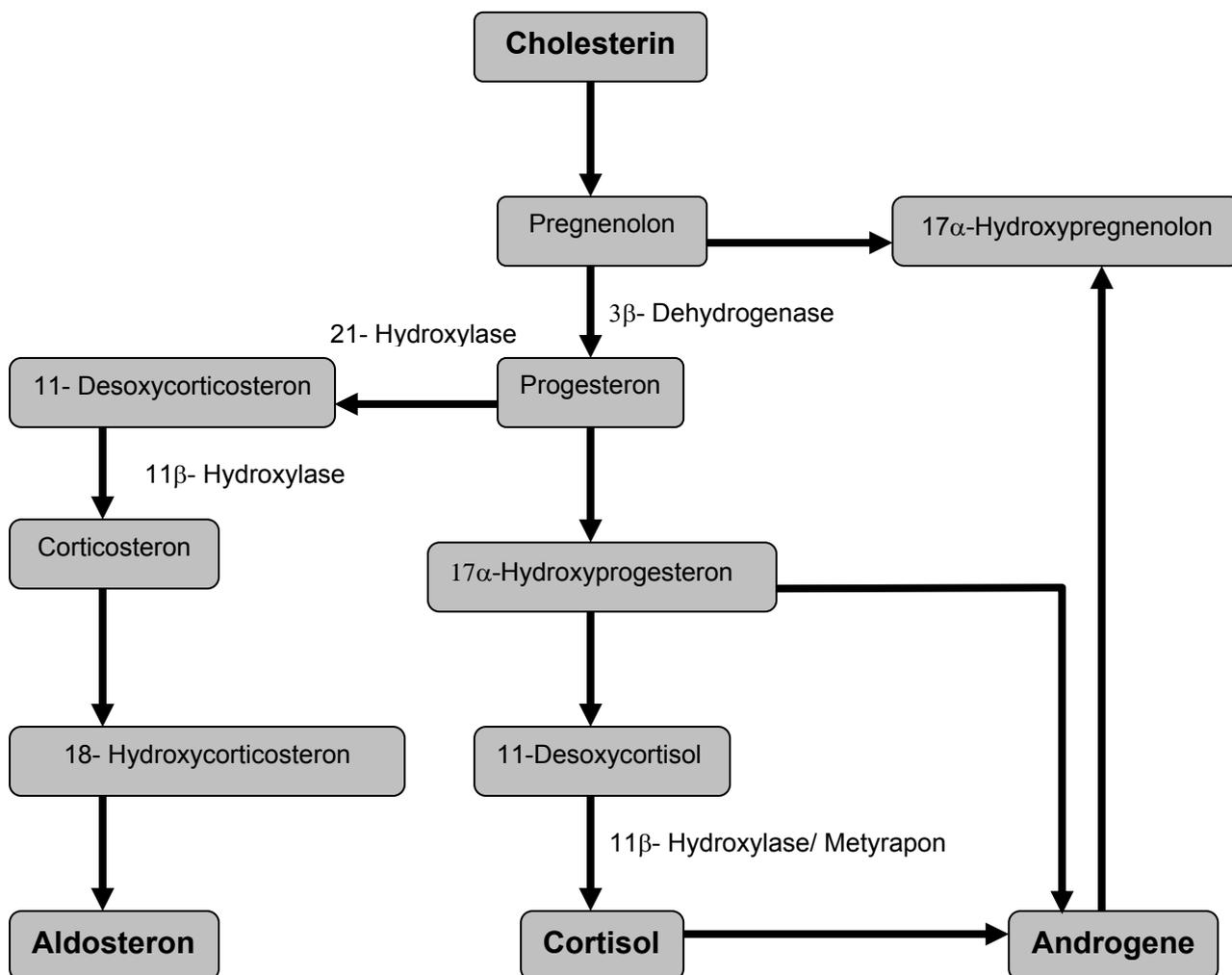
Die Autoren stellen die Vermutung auf, dass dieser Effekt durch CRH- Sekretion inhibierende Neuronen des Hypothalamus vermittelt wird. Herman & Cullinan (1997) bestätigen die Inhibition der CRH- Ausschüttung durch intrahypothalamische GABA-erge Neuronen.

Eine weitere Möglichkeit der Inhibition stellt die Gabe von synthetischen Glucocorticoiden dar, die Fehm, Voigt, Kummer, Lang & Pfeiffer 1979 nachweisen konnten. Synthetische Glucocorticoide hemmen ebenso wie die natürlichen Glucocorticoide die HPA- Achse sowohl auf hypothalamischer als auch hypophysärer Ebene.

Die Hemmung der HPA- Achse auf Ebene der Glucocorticoidsynthese, also auf der Ebene des Effektororgans ist durch den Inhibitor der 11 β - Hydroxylase Metyrapon möglich. Da die Hemmung der Cortisol synthese durch Metyrapon die Grundlage dieser Studie bildet, wird es im zweiten Teil dieser Arbeit unter Material und Methoden ausführlicher behandelt.

Die Biosynthese des Cortisols mit Vorstufen zeigt die folgende Abbildung (nach Kreutzig 2002 b).

Abbildung 1.2.5. : Schematische Darstellung der Cortisolbiosynthese



1.3. Nikotin

1.3.1. Pharmakologie des Nikotins

Die Besonderheit des heute üblichen Konsums von Tabak ist die Art der Einnahme durch Inhalation und damit verbunden die fast vollständige Absorption des Nikotins, die natürlich auch die Abhängigkeitsentwicklung durch schnelles Anfluten des Wirkstoffs beeinflusst.

Zigarettenrauch enthält neben dem Nikotin noch weitaus mehr zum Teil hochtoxische Stoffe, darunter ca. 40 verschiedene Kanzerogene wie z.B. Benzpyren und weitere verwandte polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine, aromatische Amine und Schwermetalle. Durch die unvollständige Verbrennung beim Rauchen einer Zigarette entstehen freie Sauerstoffradikale, anders genannt reaktive Sauerstoffspezies (ROS). Hierbei handelt es sich um sehr reaktionsfreudige Moleküle, die durch Oxidation verschiedenste Zellstrukturen wie DNA, RNA und Zellmembran schädigen können (Horn, Lindenmeier, Moc, Grillhösl, Berghold, Schneider, Münster 2003 a). Aufgrund des daraus entstehenden oxidativen Stresses haben Raucher niedrigere Vitamin E- Konzentrationen in der Bronchiallavage und insgesamt niedrigere Vitamin C- Konzentrationen im Blutplasma (Dekant, Vamvakas 2001). Vitamin C und Vitamin E fungieren im menschlichen Körper als Antioxidantien, also starke Reduktionsmittel. Ascorbinsäure bildet mit Dehydroaskorbinsäure ein Redoxpaar, kann als Reaktionspartner für freie Radikale dienen und so die Zellstrukturen schützen. Ebenso bildet Vitamin E als Tocochinon mit Reduktion zu Tocopherol ein Redoxpaar und hat neben anderen Aufgaben auch eine Funktion als Antioxidans (Horn, Lindenmeier, Moc, Grillhösl, Berghold, Schneider, Münster 2003 b).

Die abhängigmachende sowie die psychische und physische Wirkungen des Zigarettenrauches sind auf das Nikotin zurückzuführen (Benowitz 1992, Dani, Ji & Zhou 2001). Neben der Wirkung des Nikotins haben aber auch andere im Zigarettenrauch enthaltenen Gase Wirkungen auf das ZNS und Peripherie, die durchaus auch als angenehm empfunden werden können, wie Kohlenmonoxid, NO und NO₂ (Dekant, Vamvakas 2001).

Die Besonderheit des Zigarettenrauchens besteht wie bereits oben angemerkt in der Inhalation des Rauches. Der Raucher hat die Möglichkeit, durch verschiedene Inhalationstiefe und verschiedene Verweildauer des Rauches in der Lunge seine aufgenommene Dosis selbst zu bestimmen (Benowitz 1990). Bei der Einnahme von Schnupf- oder Kautabak ebenso wie beim Rauchen von Zigarren oder Pfeife wird das Nikotin über die Schleimhäute aufgenommen, die Aufnahme geschieht also weniger schnell, weniger komplett und der Wirkstoff flutet weitaus weniger rasch im Gehirn an. Bei Inhalation des Rauches einer Zigarette dagegen steht zur Aufnahme des Wirkstoffes eine sehr große Fläche, nämlich die Alveolarfläche der Lunge zur

Verfügung. Dementsprechend hoch ist die Resorptionsrate. Zudem wird auf diesem Weg der First-Pass-Effekt durch die Leber umgangen. Es werden also sehr hohe Wirkstoffkonzentrationen im Herzen und insbesondere im Gehirn erreicht und der Wirkstoff flutet aufgrund der großen Resorptionsfläche sehr schnell an (Musk & De Klerk 2003). Daraus resultiert die intensive pharmakologische Wirkung, die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung des Gehirns wie bei einem langsamen Anstieg des Wirkstoffes scheidet aus (Porchet, Benowitz, Sheiner & Copeland 1987). Der Wirkstoff erreicht im arteriellen System eine weitaus höhere Konzentration als im venösen System. Arteriell Blut enthält die sechs- bis zehnfache Konzentration an Nikotin. (Henningfield, Stapleton, Benowitz, Grayson & London 1993).

Nikotin ist ein tertiäres Amin, bestehend aus einem Pyridin und einem Pyrrolidinring. Das S-Enantiomer, das der Hauptwirkstoff des Tabaks, bzw. des Tabakrauchs ist, bindet selektiv an die nikotinergeren Acetylcholinrezeptoren (nAChR). Das R-Enantiomer ist im Tabakrauch nur in geringen Mengen vorhanden, da es ein schwacher Agonist an den nAChR ist, wird es in pharmakologischen Studien verwendet (Benowitz 1996). Das Alkaloid Nikotin liegt bei Raumtemperatur in flüssiger Form vor, ebenso wie z.B. das Coniin, das den giftigen Wirkstoff des Schierlings bildet. Der pKa-Wert des Nikotins beträgt 7,9, bei Vorliegen eines pH-Wertes, der dem des Blutes entspricht, liegt also ca. $\frac{1}{4}$ als nichtionisierte und damit gut lipidlösliche Base vor. Dies erklärt die gute Passierbarkeit der Blut-Hirn-Schranke (Starke 2001).

Durch die Art der Nikotinaufnahme und die leichte Passierbarkeit der Blut-Hirn-Schranke entfaltet Nikotin seine zentrale Wirkung bereits nach 10-19 Sekunden (Benowitz 1996). Nach der oben beschriebenen schnellen Anflutung des Wirkstoffs kommt es zu einer Umverteilung des Wirkstoffs in den peripheren Geweben. Die Halbwertszeit des Nikotins beträgt ca. 2-3 Stunden, was die hohe Rauchfrequenz des Nikotinabhängigen erklärt. Die komplette Elimination des Nikotins dauert dennoch mindestens 20 Stunden, dies resultiert wahrscheinlich aus der langsamen Rückdiffusion des Nikotins aus den peripheren Geweben.

Nikotin wird zu ca. 90% durch die Leber metabolisiert, nur maximal 10% werden unverändert renal ausgeschieden (Benowitz 1996; Dekant, Vamvakas 2001). Hauptmetabolit des Nikotins ist das Cotinin, 70%-80% des Nikotins werden zu Cotinin metabolisiert, das nach Glukuronidierung zum größten Teil renal eliminiert

wird (Benowitz 1996). Die Halbwertszeit des Cotinins ist weitaus länger als die des Nikotins und beträgt ca. 16 Stunden. Dies impliziert, dass die Cotininplasmaspiegel etwa 15 mal höher sind als die Plasmaspiegel des Nikotins. Cotinin hat keine Wirkung auf die nikotinergeren Acetylcholinrezeptoren, scheint aber über u.g. Wege in den Stoffwechsel einzugreifen. Barbieri, York, Cherry & Ryan (1987) konnten zeigen, dass Cotinin ein Enzym der Cortisolsynthese, die mitochondriale 11β -Hydroxylase, ebenso wie der in dieser Studie verwendete Stoff Metyrapon kompetitiv hemmt. Weiterhin scheint Cotinin einen inhibitorischen Einfluss auf die Testosteronsynthese (Yeh, Barbieri & Friedmann 1989) sowie auf den Serotoninstoffwechsel zu haben (Fuxe, Everitt & Hokfelt 1979).

Die Vermutung, dass Cotinin die Entzugssymptomatik von Nikotin mildern könnte, konnten Hatsukami et al. 1998 widerlegen, zeigten aber auch, dass Cotinin den mildernden Effekt von Nikotinplastern antagonisieren kann.

1.3.2. Rezeptoren

Die komplexen Wirkungen des Nikotins erklären sich durch die große Verteilung der nikotinergeren Acetylcholinrezeptoren (nAChR), die sowohl in der Peripherie (neuromuskuläre Endplatte, autonome Ganglien) als auch im ZNS zu finden sind. Die Übertragung von prä- auf postganglionäre Neurone geschieht sowohl im sympathischen als auch im parasympathischen System über nAChR. Dies erklärt die zum Teil gegensätzlichen Wirkungen des Nikotins auf die Effektororgane. So kann Nikotin z.B. je nach Dosierung zu einer Beschleunigung als auch zu einer Verlangsamung des Herzschlags führen (Starke 2001), auf die Wirkungen im einzelnen wird in den nächsten beiden Kapiteln eingegangen.

Die nAChR bilden neben den muscarinergen Acetylcholinrezeptoren (mAChR) eine Untergruppe der Acetylcholinrezeptoren. Nikotin imitiert als Agonist an den nAChR die Wirkung des natürlichen Transmitters Acetylcholin, die mAChR haben ihren Namen dagegen vom Muskarin, einem Gift des Fliegenpilzes. nAChR finden sich sowohl prä- als auch postsynaptisch (Buisson & Bertrand 2002).

Der nAChR hat ein Molekulargewicht von ca. 300.000 MW. Der Aufbau der verschiedenen nAChR ist in seiner Grundstruktur ähnlich, die verschiedenen Rezeptortypen unterscheiden sich jedoch stark in ihrer Affinität zu verschiedenen Antagonisten und Agonisten. Es handelt sich jeweils um ein Hetero- oder

Homopentamer, das sich aus verschiedenen Untereinheiten zusammensetzt. Der nAChR verfügt über zwei Bindungsstellen für ACh, die an den Zwischenstücken der Untereinheiten liegen, die Untereinheiten formen zusammen einen transmembranären Ionenkanal. Alle nAChR-Untereinheiten teilen ein gemeinsames hydrophathisches Profil mit zwei hydrophilen und vier hydrophoben Domänen (M1-M4), die jeweils ca. 20 Aminosäuren lang sind. Die N-terminale hydrophile Domäne bildet mit mehreren Windungen die Bindungsstelle für ACh, die stark variable c-terminale hydrophile Domäne bildet die Verankerung im Cytoplasma. Das transmembranäre Segment M2 bildet den Ionenkanal (Changeux et al. 1998).

Inzwischen sind zwölf verschiedene Untereinheiten für die neuronalen nAChR bekannt: es existieren neun α -Untereinheiten ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) sowie drei β -Untereinheiten ($\beta 2$ - $\beta 4$) (De Biasi 2002). Die muskulären nAChR setzen sich hingegen aus den Untereinheiten $\alpha 1$, $\beta 1$, δ , ϵ und γ zusammen. (Dani 2001). Die verschiedenen Kombinationen von α - und β -Untereinheiten der neuronalen nAChR formen zusammen Heterooligomere, die über bestimmte pharmakologische und physiologische Eigenschaften verfügen. Die Permeabilität für Kationen, die Schnelligkeit der Aktivierung, die Intensität der Depolarisation, die Größe der Depolarisation variieren je nach Zusammensetzung und Untereinheiten des Rezeptors (Changeux et al. 1998, Dani 2001). Weiterhin ist auch die Bildung von Homooligomeren möglich, die sich aus den Untereinheiten $\alpha 7$ - $\alpha 9$ zusammensetzen. NACHR des ZNS enthalten zum größten Teil die heteromeren Untereinheiten $\alpha 4\beta 2$ sowie die homomeren Untereinheiten $\alpha 7$. In autonomen Ganglien hingegen werden die Untereinheiten $\alpha 3$ und $\alpha 4$ am stärksten exprimiert, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\beta 2$ werden jedoch ebenfalls transkribiert (De Biasi 2002).

Zunächst soll die Funktion der zentralen nAChR kurz beleuchtet werden.

Das cholinerge System, zu dem die nAChR gehören, bildet eine breitgefächerte Innervation praktisch des gesamten Gehirns, wobei nur eine geringe Anzahl cholinergischer Neurone die einzelnen Bereiche erreichen (Kasa 1986; Woolf 1991, zitiert nach Dani 2001). Demnach moduliert die Aktivierung cholinergischer Neurone eine große Bandbreite von Verhaltensweisen. So kann durch Aktivierung von nAChR durch Nikotin eine Erhöhung des Aktivitätszustandes (Arousal), Erhöhung der Aufmerksamkeit, Euphorie, Verminderung von Müdigkeit, Verminderung von Angst, Verminderung von Schmerz ausgelöst, sowie kognitive Funktionen beeinflusst

werden (Adler et al. 1999; Everitt und Robins 1997; Levin 1992; Marubio et al. 1999; Rose und Levin 1991; zitiert nach Dani 2001).

Obwohl cholinerge Neuronen vom Rückenmark über Hirnstamm bis zum basalen Telencephalon verteilt sind, lassen sich zwei Hauptprojektionen identifizieren. Ein cholinerges System entspringt aus Neuronen des pedunculopontinen Tegmentums sowie des laterodorsalen pontinen Tegmentums, innerviert ausgedehnt den Thalamus sowie das Mittelhirn und bildet absteigende Innervation zum Hirnstamm. Das Zweite entspringt im Bereich des basalen Frontalhirns und bildet breitgefächerte Projektionen zum Cortex sowie zum Hippocampus. Generell bilden die in ihrer Zahl geringen cholinergen Neuronen breitgefächerte Innervationen verschiedenster Gehirnareale, so dass diese trotz ihrer geringen Zahl große neuronale Strukturen beeinflussen können (Dani 2001).

Die Hauptfunktion der nAChR ist die Beeinflussung der Freisetzung von Neurotransmittern. nAChR finden sich präsynaptisch, präterminal und zur direkten, schnellen synaptischen Übertragung.

Als präsynaptische Rezeptoren können die nAChR die Freisetzung nahezu jedes Neurotransmitters erhöhen, konkret konnte die Freisetzung von ACh, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Glutamat und GABA durch die Gabe nikotinerger Agonisten erhöht werden, in vielen Untersuchungen konnte diese Funktion durch die Manipulation von $\alpha 7$ - enthaltenden Rezeptoren ausgelöst werden (Albuquerque et al. 1997; Alkondon et al. 1997; Gray et al. 1996; Guo et al. 1998; Jones et al. 1999; Li et al. 1998, McGhee et al. 1995; McGhee und Role 1995; Radcliffe und Dani 1998; Radcliffe et al. 1999; Role und Berg 1996; Wonnacott 1997; zitiert nach Dani 2001). So konnte in Schnitten des Hippocampus von Ratten durch die Stimulation von $\alpha 7$ - enthaltenden präsynaptischen nAChR die Ausschüttung von Glutamat sowie GABA erhöht werden (Albuquerque et al. 1997; Gray et al. 1996; Radcliffe et al. 1999, zitiert nach Dani 2001).

Die präterminalen nAChR sind in der Lage, die Axonmembran lokal zu depolarisieren, demnach die regionale Erregbarkeit zu beeinflussen und so ebenfalls die Ausschüttung von Neurotransmittern sowie die lokale Erregbarkeit zu modifizieren. Durch die regionale Depolarisation im präterminalen Axon wird ein Aktionspotential ausgelöst bzw. unterbunden. Demnach sind die präterminalen nAChR in der Lage, die neuronale Erregungsausbreitung zu beeinflussen (Dani 2001).

NACHR konnten zusätzlich als Rezeptoren im synaptischen Spalt zur direkten, schnellen synaptischen Übertragung nachgewiesen werden. Alkondon et al. 1998; Frazier et al. 1998 sowie Hefft et al. 1999; zitiert nach Dani 2001 fanden NACHR im Hippocampus als Übertragungsweg auf GABAerge Interneuronen. Hierbei konnte durch Stimulation der nAChR sowohl eine Aktivitätszunahme der pyramidalen Neurone als auch eine Inhibition erreicht werden, so dass nAChR die rhythmische Aktivität im Hippocampus modulieren und somit kognitive Funktionen wie Lernen und Erinnerung beeinflussen können.

Zusätzlich scheinen die nAChR in der Entwicklung des Gehirns sowie in der neuronalen Plastizität eine Rolle zu spielen, da die Dichte der Rezeptoren im Laufe der Gehirnentwicklung variiert (Dani 2001).

Zusammenfassend scheinen nAChR durch die breite Projektion cholinergischer Bahnen die neuronale Erregbarkeit großer Bereiche zu modulieren, die direkte nikotinerge Übertragung ist in der Lage, die Signalübertragung einer Vielzahl von Synapsen gleichzeitig zu beeinflussen, ebenso die präterminalen Rezeptoren. Weiterhin sind die präterminalen und präsynaptischen Rezeptoren in der Lage, die Freisetzung von Neurotransmittern modulierend zu beeinflussen.

Unter dem Begriff autonomes Nervensystem werden die Teile des Nervensystems zusammengefasst, die Eingeweide, Drüsen, glatte Muskulatur aber auch Knochenmark und Fettgewebe innervieren. Das autonome Nervensystem bildet efferente Leitungsbahnen zum ZNS, afferente Leitungsbahnen, die das autonome Nervensystem steuernd und modulierend beeinflussen werden vom ZNS gebildet. Im Gegensatz zum cerebrospinalen Nervensystem enthält das autonome Nervensystem wichtige Regulationszentren in Gestalt von Ganglien bzw. Nervenplexus, die außerhalb des zentralen Nervensystems liegen. Sympathische und parasympathische Neuronenketten unterscheiden sich insofern, als das postganglionäre sympathische Neuron adrenerg ist, während das parasympathische sowohl prä- als auch postganglionär cholinerg ist. NACHR sind die Hauptmediatoren der schnellen synaptischen Übertragung in den Ganglien, demnach also Schlüsselmoleküle der Verarbeitung neuraler Informationen im autonomen Nervensystem. NACHR haben demnach breitgefächerte Funktionen im autonomen Nervensystem.

Am Herzen erfolgt sowohl die para- als auch die sympathische Innervation über schnelle synaptische Übertragung, die durch nAChR vermittelt wird. Die postganglionären sympathischen Leitungsbahnen entspringen vor allem aus dem Ganglion stellatum sowie in geringerem Maß aus dem mittleren und oberen Zervikalganglion. Die parasymphathischen postganglionären Neurone liegen im Herzen in den intrinsischen Ganglien. Die α_3 - Rezeptoruntereinheit wird in hohem Maß in allen autonomen Ganglien des Herzens exprimiert. Die Kombination mit weiteren Rezeptoruntereinheiten hängt von der Lokalisation des Ganglions sowie der Spezies ab. So wurde bei Ratten die Kombination mit der β_4 Untereinheit als maßgeblich für den positiv chronotropen Effekt des Nikotins nachgewiesen (Ji et al. 2002; zitiert nach De Biasi 2002). Eine weitere sowohl in sympathischen als auch parasymphathischen Ganglien des Herzens exprimierte Untereinheit ist die α_7 -Rezeptoruntereinheit, wobei in Neuronen von Ratten zwei verschiedene funktionelle Untereinheiten des α_7 - nAChR gefunden werden konnten wobei eine Untereinheit die negativ chronotropen Effekte des Nikotins vermittelte sowie die baroreflexvermittelte sympathische Aktivierung mit Anstieg der Herzrate.

Das autonome Nervensystem der Eingeweide wird über den submukösen Plexus sowie den Plexus myentericus innerviert, die übergeordnete Steuerung erfolgt über Sympathicus und Parasympathicus sowie das ZNS. Neuronale nAChR übermitteln die schnelle synaptische Übertragung der parasymphathischen und sympathischen Ganglien, wodurch peristaltische Reflexe initiiert und moduliert werden, die Sekretion von Gastrin, Magensäure, Somatostatin und von Flüssigkeit sowie die Motilität der Darmwand beeinflusst werden. nAChR wurden sowohl an prä- als auch postsynaptischen Neuronenendungen der enteralen Neuronen gefunden. Als präsynaptische Rezeptoren beeinflussen nAChR die Freisetzung von Neurotransmittern wie Substanz P und Neurokinin A (Schneider und Galligan 2000, zitiert nach DeBiasi 2002), als postsynaptische Rezeptoren beeinflussen sie die schnellen postsynaptischen Potentiale.

Ebenso wie der Verdauungstrakt unterliegt auch der Urogenitaltrakt der Kontrolle des autonomen Nervensystems. Die Innervation erfolgt parasymphathisch über Sacralnerven, sympathisch über hypogastrische Nerven. nAChR spielen eine Schlüsselrolle in der Kontrolle der Funktion der Harnblase als Mediator der schnellen synaptischen Überleitung von prä- auf postganglionäre Neurone der Harnblase. Über den molekularen Aufbau der nAChR ist noch keine sichere Aussage möglich, in

Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die $\alpha 3$ sowie die $\beta 2$ und $\beta 4$ Untereinheiten eine wichtige Rolle in der Funktion der Blase spielen. So konnte bei Mäusezuchtstrecken mit fehlenden o.g. Untereinheiten eine nach wenigen Tagen tödliche Blasenüberfüllung bzw. eine Überlaufinkontinenz, Urosepsis und Ausbildung von Blasensteinen festgestellt werden (Xu et al. 1999, DeBiasi et al. 2000, zitiert nach De Biasi 2002). Durch Nikotin konnte aufgrund der fehlenden Rezeptoren keine Entleerung der Blase ausgelöst werden.

Die verschiedenen Eigenschaften der Rezeptoren zeigen sich, wie weiter oben bereits angesprochen, zusätzlich in der pharmakologischen Beeinflussbarkeit der verschiedenen Rezeptortypen und man macht sie sich in der täglichen medizinischen Praxis zunutze. Aufgrund der verschiedenen Antagonisten lässt sich außerdem eine weitere Einteilung der nAChR vornehmen: Man unterscheidet aufgrund der molekularen Struktur zwei Arten von Rezeptoren: den C6 und den C10- Rezeptor. So zeigt sich Hexamethonium, ein Ganglienblocker und ebenso wie Nikotin eine quaternäre Ammoniumverbindung als potentes Antihypertensivum. Hexamethonium antagonisiert den zentral und peripher vorkommenden C6- Rezeptor und bewirkt auf ganglionärer Ebene sowohl eine Blockade sympathischer als auch parasympathischer Effekte. So bewirkt es z.B. eine generelle Tonusabnahme im Gastrointestinaltrakt aber auch eine Förderung der Durchblutung durch Abnahme des Gefäßtonus auf sympathischer Seite sowie eine Drosselung der Schweißsekretion (Starke 2001). Decamethonium (Synacur®) antagonisiert den C10- Rezeptor und stammt aus der derselben Serie von Methonium- Verbindungen. Es wirkt aufgrund der Spezifität der nAChR überwiegend an der Muskelendplatte. Da es kein Antidot gibt, ist es in Deutschland aus dem Handel genommen worden. Weitere selektive kompetitive Antagonisten an der Muskelendplatte sind die heute im klinischen Alltag in fast jeder Narkose verwendeten nicht- depolarisierenden Muskelrelaxantien. Das einzige depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin (Lysthenon®) ist aufgrund der Möglichkeit des Auftretens einer malignen Hyperthermie nur noch sehr selten im Gebrauch, da inzwischen neuere kurzwirkende Relaxantien ohne dieses unerwünschte Risiko entwickelt wurden. Die homooligomeren neuronalen $\alpha 7$ nAChR, die vorwiegend im ZNS vorkommen, lassen sich durch α - bungarotoxin, einem Schlangengift, sowie durch Mecamylcamin hemmen (Dani 2001).

Unter physiologischen Bedingungen dient ACh als Agonist der nAChR. Einer der am frühesten untersuchten ligandengesteuerten Ionenkanäle war der nAChR der Muskelendplatte. In Abwesenheit des Agonisten befindet sich der Ionenkanal im geschlossenen, nichtleitenden Zustand, dem Ruhezustand. Bindung von ACh stabilisiert den Kanal in der offenen Konformation für einige Millisekunden, Kationen- v.a. Kalium- und Natriumionen- strömen ein und bewirken die Depolarisation der Membran sowie ein intrazelluläres ionisches Signal. Nach Hydrolyse oder Abdiffusion des Agonisten kehrt der Rezeptor in die Ruhephase zurück. Während anhaltender Erregung des Rezeptors nimmt die durch den Agonisten hervorgerufene Antwort stetig ab, bis der Rezeptor einen unerregbaren Refraktärzustand annimmt. Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass die Aktivität der neuronalen nAChR unter ständiger Applikation von Nikotin, wie sie Raucher praktizieren abnimmt. (Buisson& Bertrand 2002). Das Gegenteil scheint jedoch der Fall zu sein. Nikotin scheint zumindest in den neuronalen $\alpha 4\beta 2$ - Subtypen eine funktionelle Sensibilisierung zu verursachen. Nach Exposition gegenüber Nikotin zeigten menschliche Zellen wie auch Zellen der Ratte, die den neuronalen $\alpha 4\beta 2$ - Rezeptor exprimierten, eine verstärkte Depolarisierung nach Applikation von ACh sowie einen langsameren Übergang in die Refraktärphase. Weiterhin scheint längere Exposition der Zellen gegenüber Nikotin die Anzahl der hochaffinen Rezeptoren zu erhöhen. Ähnliches gilt auch für den zentralen $\alpha 7$ - Rezeptor, bei dem sich jedoch keine Veränderung des Übergangs in die Refraktärphase zeigte (Dani 2001). Dieses Verhalten könnte eine Erklärung für die positiven Verstärkereffekte via mesolimbische dopaminerge Neuronen bieten, die nach Erregung ihrer $\alpha 4\beta 2$ - Rezeptoren Dopamin freisetzen. Zu einer ähnlichen Hypothese gelangten auch Dani& Heinemann (1996). Auf die Interaktion mit dem mesolimbischen System wird später detailliert eingegangen. Ungewöhnlicherweise hat eine chronische Exposition gegenüber Nikotin außerdem eine Zunahme von Nikotinrezeptoren zur Folge (Dani& Heinemann 1996).

1.3.3. Periphere Wirkungen von Nikotin

Wie bereits beschrieben, lässt sich die Wirkung des Nikotins durch die Verteilung der nAChR voraussagen. In diesem Kapitel sollen nur die peripheren Wirkungen im Sinne der Wirkungen auf die Organsysteme beschrieben werden, die zentralen Wirkungen, insbesondere die Effekte im Gehirn folgen im nächsten Kapitel.

Nikotin dient als Agonist im sympathischen und im parasympathischen Nervensystem, da in beiden Systemen die Informationsübertragung von prä- auf postganglionäres Neuron über nAChR erfolgt. Damit ist dem Nikotin die Beeinflussung des gesamten vegetativen Nervensystems möglich, was teilweise dosisabhängig gegensätzliche Effekte verursacht, niedrige Dosen aktivieren die Ganglien, hohe Dosen dagegen blockieren die Ganglien nach initialer Aktivierung. Die peripheren Effekte des Nikotins lassen unter regelmäßiger Applikation von geringen Dosen nach, die zentralen Effekte hingegen bleiben stabil. Eine mögliche Erklärung hierfür ist wiederum die Art der Applikation, da bei Inhalation des Nikotins höchste Konzentrationen nur in Herz, Lunge und insbesondere auch Gehirn erreicht werden. Aufgabe des vegetativen Nervensystems ist die Aufrechterhaltung sämtlicher Stoffwechselfvorgänge und der Homöostase, also die Funktionen von Herz- Kreislaufsystem, Lunge, Gastrointestinaltrakt und Urogenitaltrakt. Wie bereits im Kapitel über die nAChR beschrieben, finden sich durch Nikotin stimulierbare Rezeptoren sowohl im zentralen als auch im autonomen Nervensystem. Aufgrund dessen hat Nikotin Einfluss auf sämtliche Stoffwechselfvorgänge des Körpers (Burgis 2005, Starke 2001).

Die dem Rauchen zuzuschreibenden häufigsten Todesursachen sind nach wie vor Herz- Kreislauferkrankungen. Deshalb soll im Folgenden zunächst repräsentativ die Wirkung von Nikotin auf diese Systeme beschrieben werden.

Am Herz- Kreislaufsystem bewirkt Nikotin durch Stimulation sympathischer Neuronen eine Zunahme der Herzrate sowie eine vorübergehende Erhöhung des Blutdrucks. Die die Blutdruckerhöhung verursachende Vasokonstriktion betrifft die Hautgefäße und Koronarien, Muskelgefäße werden im Gegenteil erweitert. Diese Effekte sind zum Teil durch direkte sympathische Stimulation des Herzens bzw. der Gefäßmuskulatur, zum Teil aber auch durch Stimulation des Nebennierenmarks mit durch den Sympathicus erhöhter Sekretion von Katecholaminen zu erklären (Burgis 2005, Starke 2001). Zudem stimuliert Nikotin auch die peripheren Chemo- und Barorezeptoren, wobei der Glomus caroticum der auf niedrige Nikotinspiegel am

sensibelsten reagierende Chemorezeptor zu sein scheint (Benowitz 1996). Fernandez, Larrain & Zapata (2002) konnten zeigen, dass nach Nikotinapplikation eine vorübergehender Anstieg des Herzzeitvolumens, Blutdrucks sowie eine Hyperventilation auslösbar war. Diese Effekte konnten durch eine bilaterale Vagotomie sowie Denervierung des Glomus caroticum und des Arcus aortae antagonisiert werden. Demnach scheinen diese Effekte Reflexantworten auf die Stimulation von peripheren arteriellen Chemorezeptoren und Barorezeptoren bzw. pulmonalen vagalen Afferenzen zu sein. Der Effekt des Nikotins auf Herz-Kreislaufsystem scheint wie alle peripheren Effekte des Nikotins der Tachyphylaxie zu unterliegen. Perkins, Epstein, Stiller, Marks & Jakob (1989) konnten zeigen, dass die Beeinflussung der Herzrate durch hohe Nikotindosen bei starken Rauchern (> 20 Zigaretten/ Tag) geringer ausfällt als bei schwachen Rauchern. Trotz Toleranzeffekt kommt es, wie die Mortalitätsstatistiken zeigen, über längere Frist zu einer Erhöhung des Blutdrucks durch Nikotin, bereits atherosklerotisch veränderte Koronarien beantworten Nikotinapplikation trotz des durch die Nikotinwirkung ausgelösten vermehrten Sauerstoffbedarfs fatalerweise mit einer weiteren Konstriktion (Quillen, Rossen, Oskarsson, Minor, Lopez & Winniford 1993).

Eine wichtige periphere Wirkung des Nikotins, die durchaus auch den Wert eines positiven Verstärkers besitzt, ist die Wirkung des Rauchens auf das Körpergewicht. Auf sie soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

In einer groß angelegten Studie konnten Williamson, Madans, Anda, Kleinman, Giovino & Byers 1991 die Gewichtszunahme bei Exrauchern konkretisieren. Die durchschnittliche Gewichtszunahme der männlichen Exraucher betrug 2,8 Kg, die der Frauen 3,8 Kg. Größere Gewichtszunahmen über 13 Kg kamen bei 9,8% der Männer und 13,4% der Frauen vor. Das Gewicht der Exraucher näherte sich über den gemessenen Zeitraum dem der Nichtraucher an.

Die drohende Gewichtszunahme stellt für viele Raucher ein ernsthaftes Problem dar, Rauchen wird als Mittel zur Appetitkontrolle angesehen (Pomerleau, Zucker & Stewart 2001).

Perkins et al. (1991) konnten eine Verminderung von Appetit und eine Steigerung des Sättigungsgefühls nach Nahrungsaufnahme trotz verminderter Kalorienzahl gegenüber der Kontrollgruppe zeigen. Die Gefahr einer Gewichtszunahme scheint unter Entzugstherapie mit dem Antidepressivum Bupropion gemindert zu sein (Jorenby 2002).

Nikotin scheint zudem den Grundumsatz des gesamten Organismus zu steigern, indem es das sympathische Nervensystem aktiviert und durch die Freisetzung von Katecholaminen die Lipolyse anregt. Die Steigerung der Grundumsatzrate ohne körperliche Belastung erscheint allerdings klein, um die 10% der Ausgangslage und außerdem aufgrund der kurzen Halbwertszeit auf ca. 30 min begrenzt. Perkins (1992) führt die Steigerung des Grundumsatzes auf die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und die Aktivierung der HPA- Achse zurück. Bei Rauchern ist der Umsatz von freien Fettsäuren erhöht, die hepatische Lipidneogenese niedrig (Hellerstein et al. 1994).

Kershbaum, Pappajohn, Bellet, Hirabayashi & Shafiiha (1968) konnten eine Steigerung der Plasmakonzentration des Cortisol- Metaboliten 11-Hydroxycorticosteroid nach starkem Rauchen nachweisen. Im selben Versuch konnte an Hunden eine Steigerung der Plasmakonzentration von Corticosteroiden um 64%, bei Ratten um 58% nach intravenöser Gabe von Nikotin (0,9 mg/ Kg Körpergewicht) gezeigt werden.

Dieser Effekt des Nikotins ließ sich bei der isolierten Nebennierenrinde jedoch nicht nachweisen, ebenso antagonisierte eine Hypophysektomie diesen Effekt.

Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass es sich hierbei um einen zentral vermittelten Effekt handelt. Im nächsten Kapitel wird darauf näher eingegangen.

Die Wirkung des Nikotins ist dosisabhängig, bei geringer Dosierung kommt es zu einer Erregung durch Depolarisation der autonomen Ganglien, bei hoher Dosierung zu einer Ganglienblockade durch Dauerdepolarisation. Tabelle 1.3.3. zeigt eine Zusammenfassung der Wirkungen des Nikotins (nach Burgis 2005).

1.3.4. Zentrale Wirkungen von Nikotin

Die zentralen Wirkungen des Nikotins sind ebenso wie die peripheren sehr komplex.

Die zentralen Effekte sollen hier getrennt nach biochemischen und psychischen Effekten dargestellt werden. Die psychischen Effekte wiederum werden getrennt nach Einfluss von Nikotin auf die Vigilanz und nach Einfluss von Nikotin auf die Befindlichkeit dargestellt. Die der Abhängigkeit zugrunde liegenden Effekte des Nikotins sind insbesondere die im mesolimbischen dopaminergen System. Diese werden im Kapitel „Abhängigkeit von Nikotin“ behandelt.

Zuerst soll auf die biochemischen Effekte des Nikotins näher eingegangen werden.

Tabelle 1.3.3. Zusammenfassung der Wirkungen des Nikotins (nach Burgis 2005)

Angriffsort	Mechanismus	Wirkung
Glomus caroticum	Erregung	Steigerung Atemfrequenz
Sensible Nervenenden	Erregung	Steigerung Sensibilität
Chemorezeptoren	Erregung Brechzentrum	Erbrechen
Ganglien	Parasympathicuserregung	Verstärkung Darmmotorik, Sekretion
Ganglien	Sympathicuserregung	Steigerung Herzfrequenz
Nebennierenmark	Adrenalinfreisetzung	Steigerung Lipolyse und Glycogenabbau
Barorezeptoren	Stimulation	Steigerung Herzfrequenz, Vasokonstriktion
Hypophysenhinterlappen	ADH- Freisetzung	Verminderung Diurese
Motorische Endplatten	Erregung	Muskelkontraktion

1.3.4.1. Biochemische Effekte des Nikotins

Eine gerade für diese Studie wichtige Wirkung von Nikotin ist die Aktivitätssteigerung der HPA- Achse. Wie im vorhergehenden Kapitel bereits angesprochen, löst die Gabe von Nikotin einen Anstieg des Plasmacortisols und seiner Metaboliten aus (Kershbaum et al. 1968, Kirschbaum, Wüst& Strasburger 1992). Es scheint sich hierbei um einen zentralen Effekt des Nikotins zu handeln. Die Gabe von Cytisin, das periphere nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR) ebenso stark wie Nikotin selbst anspricht, löst zentral keine Effekte aus, da es die Blut-Hirn- Schranke nicht passieren kann. Die zentrale Wirkung des Nikotins dagegen konnte durch die Gabe des Antagonisten Mecamylamin in geringer Dosis und durch den Antagonisten Hexamethonium in hoher Dosis aufgehoben werden (Romano, Goldstein & Jewell 1981). Die Erhöhung des Plasmacortisols ließ sich in einer Studie von Seyler, Fertig, Pomerleau, Hunt& Parker (1984) nur in 5 von 11 Fällen durch eine Erhöhung des ACTH- Spiegels erklären, in den anderen Fällen blieb der ACTH- Spiegel im

Normbereich. Die Probanden, die eine Erhöhung des ACTH- Spiegels zeigten, berichteten sämtlich über Übelkeit und zeigten auch entsprechende Symptome wie Blässe, Schwitzen und Tachycardie. Die Autoren ziehen den Schluss, dass die durch das Nikotin verursachte Übelkeit die Cortisol- und ACTH- Sekretion stimuliert.

Matta, Beyer, McAllen & Sharp (1987) konnten die ACTH- Antwort auf Nikotin weiter differenzieren. Eine Wirkung von Nikotin auf die POMC- Zellen konnte in vitro nicht nachgewiesen werden und hatte auch keinen Einfluss auf die Wirkung von CRH. Die intraventrikuläre Applikation von Nikotin rief hingegen eine signifikante Erhöhung des ACTH- Spiegels hervor, wobei die Applikation in die hypothalamischen Regionen des dritten Ventrikels die stärkste Antwort hervorrief. Dieser Effekt ließ sich durch Injektion von Mecamylamin in die hypothalamische Region jedoch nicht antagonisieren. Dies wiederum deutet darauf hin, dass die Wirkung von Nikotin auf die HPA- Achse durch andere Zentren indirekt vermittelt wird, Injektion von Mecamylamin in den vierten Ventrikel ruft dagegen eine Blockade der ACTH- Antwort hervor. In die ACTH- und Cortisolantwort auf Nikotin scheinen also die katecholaminergen Regionen des Hirnstamms involviert zu sein, die in die CRH- produzierenden Neuronen der parvocellulären Region des Nucleus paraventricularis projizieren. (Matta, Fu, Valentine & Sharp 1998). Dies würde auch die Verbindung von ACTH- Sekretion mit der Übelkeit erklären, die Seyler et al. 1984 feststellten.

Wie bereits beschrieben, wird ACTH zusammen mit β - Endorphin produziert, nach Aufnahme von Nikotin wird also auch β - Endorphin sezerniert (Seyler, Pomerleau, Fertig, Hunt & Parker 1986). Nikotin hat dadurch einen leichten analgetischen Effekt (Pomerleau, Turk & Fertig 1984).

Andersson, Fuxe, Eneroth & Agnati (1982) konnten eine Verminderung der Serumkonzentrationen von LH, FSH, Prolaktin und TSH durch Nikotin zeigen, sämtliche Effekte außer dem Effekt auf den TSH- Spiegel konnten durch Mecamylamin antagonisiert werden.

In derselben Studie konnte durch Nikotin ein erhöhter Stoffwechsel von Dopamin und Noradrenalin in den terminalen Nervenendigungen in der Eminantia mediana sowie in den peri- und paraventrikulären noradrenergen Systemen hervorgerufen werden.

Die Beeinflussung des Prolaktinspiegels konnten bereits Wilkins, Carlson, Van Vunakis, Hill, Gritz & Jarvik (1982) zeigen. In dieser Studie konnte auch eine Beeinflussung des Cortisolspiegels und des GH- Spiegels gezeigt werden. Anders

als in der Studie von (Andersson et al. 1982) wurde jedoch eine Erhöhung des Prolaktinspiegels beobachtet, was angesichts der durch Nikotin ausgelösten Dopaminfreisetzung überrascht.

Ein weiterer Effekt des Nikotins scheint die Erhöhung von Arginin- Vasopressin zu sein (Pomerleau, Fertig, Seyler& Jaffe 1983).

Wie bereits im Kapitel Rezeptoren beschrieben, kann Nikotin als Agonist an nicotinergeren Acetylcholinrezeptoren die Freisetzung nahezu jedes Neurotransmitters erhöhen, konkret konnte die Freisetzung von ACh, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Glutamat und GABA erhöht werden (Albuquerque et al. 1997; Alkondon et al. 1997; Gray et al. 1996; Guo et al. 1998; Jones et al. 1999; Li et al. 1998, McGhee et al. 1995; McGhee und Role 1995; Radcliffe und Dani 1998; Radcliffe et al. 1999; Role und Berg 1996; Wonnacott 1997; zitiert nach Dani 2001).

Mc Namara, Larson, Rapoport& Socrant (1990) untersuchten den Einfluss von Nikotin auf den regionalen Glucosestoffwechsel des Gehirns. Eine Dosis von 0,1 mg/ Kg Körpergewicht (KG) hatte keinen signifikanten Effekt, Dosen von 10 mg/ Kg KG dagegen verursachten eine generalisierte Erhöhung der Glucoseutilisation. Eine mittlere Dosierung von 1 mg/ Kg KG dagegen verursachte eine Erhöhung der Glucoseutilisation in den Regionen, die für die Verarbeitung visueller Reize und für Arousal und Aufmerksamkeit zuständig sind. Die Autoren ziehen den Schluss, dass die Wirkung des Nikotins auf die kognitiven Prozesse auf die Aktivierung dieser Zentren zurückzuführen ist.

Die unten angeführte Tabelle 1.3.4 zeigt in Zusammenfassung die Wirkungen der Nikotinzufuhr auf Hormone/ Neurotransmitter (nach Fuxe et al. 1990).

Tabelle 1.3.4: Zusammenfassung der Wirkungen des Nikotins auf Hormone/ Neurotransmitter (nach Fuxe et al. 1990).

Hormon/ Neurotransmitter	Wirkung
Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	↑
β- Endorphin	↑
Wachstumshormon (GH)	↑
Follikel stimulierendes Hormon (FSH)	↓
Prolactin	↑
TSH	↓
Cortisol	↑
Vasopressin	↑
Dopamin	↑
Acetylcholin	↑
Serotonin	↑
Adrenalin	↑
Noradrenalin	↑
Glutamat	↑
GABA	↑

1.3.4.2. Einfluss von Nikotin auf die Vigilanz

Die psychischen Wirkungen des Nikotins stellen sich ebenso komplex dar wie die biochemischen. Nikotin wird generell pharmakologisch als ZNS- Stimulans klassifiziert. Auch wenn die stimulierenden Wirkungen überwiegen, kann Nikotin nicht nur als Stimulans angesehen werden, Nikotin scheint entgegen dieser Klassifizierung auch sedierende und anxiolytische Eigenschaften zu besitzen. Diese sich widersprechenden Wirkungen des Nikotins sind als Nesbitt's Paradoxon bekannt: „Die physiologischen und psychologischen Effekte des Nikotins scheinen zueinander im Widerspruch zu stehen. Wenn Raucher rauchen, erhöht sich ihr corticales Arousal, während sie sich selbst als emotional ruhiger und entspannter bezeichnen.“ (Nesbitt, 1973, zitiert nach Parrott 1998).

Dies erklärt sich durch die biphasische und dosisabhängige Wirkung des Nikotins. Auf eine erste Erhöhung der Gehirnaktivität, also ein Arousal, folgt eine sedierende und beruhigende Wirkung. Geringe Dosen führen nach Pomerleau & Pomerleau (1990) zu einem Arousal durch Stimulation der cholinergen und katecholaminergen Aktivität, höhere Nikotindosen dagegen führen durch Blockade der cholinergen Aktivität zu einer Sedierung bzw. Relaxierung. Die Rezeptoren der corticalen und limbischen Zonen sind bezüglich der Nikotinwirkung unterschiedlich empfindlich, so dass die gleichzeitig kognitiv stimulierende und emotional sedierende Wirkung des Nikotins verständlich wird.

Die bereits im Kapitel „Rezeptoren“ beschriebenen drei Zustände Erregung, Ruhephase und eben Refraktärphase stützen diese Hypothese. Die Angaben von Rauchern bezüglich ihrer Motivation sind sehr unterschiedlich und reichen von Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit bis zu Anxiolyse und Beruhigung, ein weiteres Indiz für die verschiedenen Nikotineffekte. Der Raucher ist durch die Steuerung der Nikotinaufnahme (Zahl der Zigaretten und Inhalationstiefe) also in der Lage, je nach Bedarf eine aktivierende oder sedierende Wirkung hervorzurufen (Schachter 1978).

Generell zeigt sich nach Applikation von Nikotin in „normaler“ Dosierung als Zeichen des Arousal eine Aktivitätssteigerung im EEG. Gilbert, Dibb, Plath & Hiyane (2000) stellten in einer Studie an 12 männlichen Rauchern die Wirkungen von Koffein und Nikotin auf des EEG dar. Delta-, Theta- und $\alpha 1$ -Wellen zeigten sich unter Einfluss von Nikotin generell gehemmt. Die $\alpha 1$ -, $\beta 1$ - und $\beta 2$ -Aktivität wurde abhängig vom visuellen Input gemindert. Mit geschlossenen Augen zeigten die Probanden eine Stimulierung der Aktivität, mit offenen Augen dagegen kam es sogar zu einer Hemmung der $\beta 1$ - und $\beta 2$ -Aktivität.

Die Steigerung der Vigilanz erreichte in der Studie von Gilbert et al. (2000) nur gerade das Signifikanzniveau, während die Steigerung durch Koffein sehr deutlich hervortrat.

Andere Studien zeigen jedoch eine deutliche Steigerung der Aufmerksamkeit und Vigilanz. So konnten Parkin, Fairweather, Shamsi, Stanley & Hindmarch (1998) eine Verbesserung der kognitiven Leistungen zumindest bei nächtlicher Arbeit und eine Verhinderung von Leistungsabfällen zeigen. Die positiven Wirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten wurden, da in vielen Studien nur deprivierte Raucher getestet wurden, der Linderung von Entzugssymptomen zugeschrieben. Warburton & Arnall

(1994) konnten eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten jedoch unabhängig von Entzugssymptomen zeigen.

Die Wirkung von Nikotin auf Aufmerksamkeit und kognitive Leistungen von Ratten untersuchten Stolerman, Mirza, Hahn & Shoaib (2000). Mit niedrigen Dosen behandelte Tiere schnitten durchschnittlich in Bezug auf Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und Reaktionszeit besser ab, die Gabe von Mecamyamin hingegen verschlechterte die Reaktionszeit wieder. Jüngere Untersuchungen von Mumenthaler, Yesavage, Taylor, O'Hara, Friedman, Lee & Kraemer (2003) vergleichen die Wirkung von Nikotin, dem Acetylcholinesterasehemmer Donepezil und Alkohol beim Menschen, in dieser Studie anhand einer Gruppe von Piloten. Es zeigte sich unter Nikotin und Donepezil eine gegenüber Placebo und Alkohol deutlich verbesserte Leistung.

Die zentralen Effekte des Nikotins auf Leistung und Vigilanz werden vor allem über Noradrenalin und Acetylcholin vermittelt (Svensson, Grenhoff & Engberg 1990, Bontempi, Whelan, Risbrough, Lloyd & Menzaghi 2003).

Die analgetische Wirkung des Nikotins wurde bereits weiter oben angesprochen. Pomerleau, Turk, Fertig (1984) führen diesen Effekt auf die Freisetzung von β -Endorphin durch Nikotin zurück. In derselben Studie konnte die anxiolytische Wirkung des Nikotins gezeigt werden. Die Probanden wurden einer unlösbaren Aufgabe oder einem Kältestressor ausgesetzt. Nikotinapplikation reduzierte sowohl Angst als auch Schmerz. Zarrindast, Khoshayand & Shafaghi (1999) konnten bei Mäusen die Entwicklung einer Kreuztoleranz zwischen Morphin und Nikotin hervorrufen, was ebenfalls die analgetische Potenz des Nikotins zeigt.

1.3.4.3. Einfluss von Nikotin auf die Befindlichkeit

Nikotin hat neben den oben dargestellten Wirkungen auch Einfluss auf die Befindlichkeit und Stimmung. Pomerleau & Pomerleau (1992) konnten die stimmungsverbessernde und sogar euphorisierende Wirkung des Nikotins zeigen. In dieser Studie zeigte sich eine Abhängigkeit der euphorisierenden Wirkung von Dosis, Deprivationszeit und Dauer der Nikotinabhängigkeit, d.h. das empfundene Gefühl der Euphorie war um so stärker je länger der Raucher bereits abhängig war, je länger er depriviert war und je höher der Nikotingehalt der Zigarette war.

In der bereits oben angesprochenen Studie von Gilbert, Dibb, Plath & Hiyane (2000) wurde neben der Aktivierung auch der Einfluss des Nikotins auf die Stimmung und Befindlichkeit durch zwei Tests (Profile of mood status- POMS und Feeling state questionnaire- FSQ) gemessen. Es zeigte sich auch hier eine stimmungs- und befindlichkeitsverbessernde Wirkung des Nikotins.

Die Zigarette wird vom Raucher als Mittel gegen verschiedene unangenehme Gefühlszustände eingesetzt. Delfino, Jamner & Whalen (2001) untersuchten die Motivation zum Rauchen in Abhängigkeit vom Geschlecht. Es fanden sich bei Männern und Frauen positive Korrelationen zwischen Rauchbedürfnis und Gefühlen wie Ärger, Angst und Aufregung. Zwischen Müdigkeit, Traurigkeit und Rauchbedürfnis zeigte sich nur bei Männern ein Zusammenhang, Frauen hingegen verspürten auch bei glücklichen Gefühlen Bedürfnis nach einer Zigarette.

Andere Studien hingegen konnten keine angstreduzierende oder aufmerksamkeitssteigernde Wirkung des Zigarettenrauchens nachweisen. Herbert, Foulds & Fife- Schaw (2001) benutzten ebenfalls zwei Tests (State and Trait Anxiety Inventory- STAI und Feeling State Questionnaire- FSQ), um die Befindlichkeit der Probanden zu testen und konnten in keinem der beiden Tests signifikante Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern feststellen, wobei die Raucher in dieser Studie allerdings auch nicht depriviert wurden.

Stein et al. (1998) testeten die Wirkung von intravenös verabreichtem Nikotin auf das Gehirn (Dosis 0,75 mg/70 Kg; 1,50 mg/ 70 Kg; 2,25 mg/ 70 Kg) durch funktionelle MRT. Es handelt sich ebenfalls um eine Studie an Rauchern. Die Probanden berichteten dosis- und zeitabhängig über ein „High“- Gefühl, die Aktivierung verschiedener Zentren konnte im MRT gezeigt werden. Das Aktivierungsmuster war parallelisiert von den von Rauchern beschriebenen Gefühlen wie Arousal, Stimmungsverbesserung, Erhöhung der Vigilanz und Aufmerksamkeit. Die intravenöse Applikation dürfte der Inhalation bezüglich der Pharmakokinetik sicherlich am nächsten kommen.

Wichtig ist anzumerken, dass in allen beschriebenen Studien Raucher untersucht wurden. Jede wie auch immer geartete Wirkung des Nikotins lässt sich anhand der Studien also nicht ohne weiteres auf Nichtraucher übertragen.

Die Wirkung von Nikotin auf Nichtraucher untersuchten Levin et al. 1998. Das Nikotin wurde anhand eines transdermalen Pflasters appliziert. Die subjektiv empfundene Vitalität gemessen durch den POMS- Test (Profile of Mood States)

wurde durch Nikotin signifikant gesteigert, die Aufmerksamkeit, die durch einen Computertest gemessen wurde, ebenfalls.

Eine Zusammenfassung der Effekte von Nikotin auf Raucher und Nichtraucher bietet Kalman (2002):

- Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Nikotindosis und „High“- Gefühl bei deutlich deprivierten Rauchern.
- Es gibt offensichtlich wenig positive oder negative Effekte auf die Stimmung bei Rauchern, die kaum depriviert wurden.
- Nikotin hat auf Nichtraucher sowohl positive wie negative Effekte
- Stärkere Effekte von Nikotin auf die Stimmung lassen sich herausfiltern, wenn interindividuelle Variablen und Persönlichkeitsunterschiede mit einbezogen werden.

1.3.5. Abhängigkeit von Nikotin

Verschiedenste pharmakologische Stoffe mit zum Teil sehr verschiedenen Wirkungen werden unter dem Überbegriff „Droge“ zusammengefasst. Allen gemeinsam ist die Eigenschaft, als positiver Verstärker zu agieren und Abhängigkeit auf psychischer oder physischer Ebene- oder beiden- zu erzeugen. Die Abhängigkeit von der Droge äußert sich in einem unkontrollierbaren Konsumverhalten und einem auf die Droge fixierten Denken und Handeln (Piazza& LeMoal, 1996).

Im Jahr 1988 wurden im Surgeon General drei Hauptkriterien für Drogenabhängigkeit festgelegt: zwanghafte Einnahme, Psychoaktivität und ein auf die wiederholte Einnahme abzielendes Verhalten. Tabakrauchen wurde damit erstmals in eine Reihe mit anderen Abhängigkeiten gestellt. Das auf die Droge fixierte Denken und Handeln impliziert bei den meisten Abhängigkeiten - sowohl bei Substanzen als auch bei anderen Süchten wie z. B. der Spielsucht - einen sozialen Verfall, bei Zigarettenkonsum ist dies nicht der Fall.

Nikotin wurde 1970 von Goldfarb, Jarvik& Glick als Schlüsselsubstanz der Tabakabhängigkeit identifiziert, Tabak wurde früher ,wie in der Einleitung beschrieben, nicht als Droge angesehen, sondern Tabakkonsum wurde als Angewohnheit angesehen. Auch heute wird Tabak noch immer nicht wie andere Drogen behandelt, es wird nicht verboten, ja sogar beworben, obwohl die

gesundheitlichen Schäden des Einzelnen und der volkswirtschaftliche Schaden insgesamt immens sind - ob der volkswirtschaftliche Schaden natürlich größer ist als die Steuereinnahmen durch Verkauf von Tabakwaren mag jeder selbst herausfinden, ich persönlich bezweifle es sehr.

Der kausale Zusammenhang von bestimmten Gesundheitsschäden wie Lungenkrebs oder Herz- Kreislaufkrankungen ist inzwischen jedermann bekannt und niemand zweifelt ernsthaft daran. Jährlich sterben ca. sechs Millionen Menschen an den Folgen des Zigarettenrauchens (Haustein 2003), trotzdem erschreckt diese Zahl offensichtlich nicht genug, um Raucher vom Sinn des Aufhörens zu überzeugen. Ebenso haben regelmäßig steigende Zigarettenpreise wenig Einfluss auf die Rauchgewohnheiten Abhängiger.

Die Aufnahme von Nikotin per Inhalation scheint also eine bisher in ihrer Stärke meist unterschätzte Abhängigkeit zu erzeugen, die den Raucher veranlasst, den Nikotinkonsum wichtiger als die eigene Gesundheit einzuschätzen. Auch nach bereits erfahrenen gesundheitlichen Schäden rauchen viele Patienten weiter, so rauchen ca. 1/3 der Patienten mit auf das Rauchen zurückzuführender Krebsdiagnose trotzdem weiter (Schnoll et al. 2003).

Die Schwierigkeit, mit dem Rauchen aufzuhören konnten Hughes, Keely & Naud (2004) zeigen. Der Prozentsatz an Nichtraucher nach dem Versuch, das Rauchen ohne zusätzliche Behandlung durch Nikotinpflaster oder ähnliches aufzuhören betrug nach sechs Monaten nur 5%, nach 12 Monaten nur noch 4%. Diese eher bescheidenen Zahlen zeigen ebenfalls die abhängigkeitsverursachende Potenz des Nikotins. Die Gründe für die Aufnahme von Nikotin sind, wie schon beschrieben, sehr unterschiedlich. Raucher geben sowohl die im vorhergehenden Kapitel beschriebenen positiven Effekte als auch das Vermeiden von Entzugssymptomen wie Angst, Konzentrationsschwäche, Unruhe, Bradycardie, körperliche Beschwerden, Schlaflosigkeit und gesteigertes Hungergefühl mit damit verbundener Gewichtszunahme als Grund an. Verglichen mit anderen Drogen fallen die Entzugerscheinungen jedoch eher mild aus (Hughes & Hatsukami, 1986).

Die Einnahme von Nikotin dient jedoch in Anbetracht seiner Wirkungen sicher nicht nur der Vermeidung von Entzugssymptomen. Henningfield, Miyasato & Jasinski (1985) testeten die Wirkung von intravenös verabreichtem und inhaliertem Nikotin an acht männlichen rauchenden Probanden, die in ihrer Vorgeschichte Drogenmissbrauch aufwiesen. Die Angaben der Probanden bezüglich Stärke und

positiven Gefühlen korrelierten positiv mit der Dosis und mit dem Verlangen nach einer Zigarette negativ. Intravenös verabreichtes Nikotin wurde regelmäßig als Kokain missgedeutet. Ähnliche Angaben machten die Probanden in einer Studie von Stein et al. (1998), in der ebenfalls Nikotin intravenös verabreicht wurde. Diese berichteten über ein "High"- Gefühl. Die intravenöse Gabe ist sicherlich die, die der Aufnahme durch Inhalation von Zigarettenrauch am nächsten kommt. Benowitz (1990) zufolge kommt der Pharmakokinetik bei Inhalation eine besondere Bedeutung zu, da das schnelle Anfluten des Wirkstoffs die suchterzeugenden Eigenschaften verstärkt.

Nikotin kann als positiver Verstärker dienen, wie Studien an verschiedenen Tierarten gezeigt haben (Rose & Corrigal, 1996).

Die belohnende Wirkung des Nikotins wird durch das mesolimbische dopaminerge System vermittelt (Corrigall, Franklin, Coen & Clarke 1992). Die genauen Mechanismen werden im Kapitel "Dopaminsystem" besprochen.

Neben der pharmakologischen Anhängigkeit vom Stoff Nikotin spielen jedoch bei Rauchern auch konditionierte Stimuli und Umgebungsfaktoren eine wichtige Rolle, insbesondere bei den sogenannten "Gelegenheitsrauchern". Starke Raucher entwickeln in regelmäßigen Intervallen Entzugssymptome und in gleichem Maß Verlangen nach einer Zigarette je nach Plasmanikotinspiegel (Benowitz, 1990). Die Nikotinaufnahme der Gelegenheitsraucher ist dagegen eher von äußeren Faktoren wie Kaffee oder intellektuellen Anforderungen oder Umgebungen, in denen sie normalerweise rauchen, abhängig (Shiffman, Kassel, Paty, Gnys & Zettler-Segal 1994). Entzugssymptome im Sinne einer Verschlechterung der kognitiven Leistungen treten bei dieser Art von Nikotinabhängigen - sofern man sie überhaupt so bezeichnen kann - im Gegensatz zu "normalen" Rauchern nicht auf (Shiffman, Paty, Gnys, Kassel & Elash 1995).

1.3.6. Nikotin und Stress

Nesbitt stellte bereits 1973 fest, dass eine der häufigsten Angaben bezüglich der Motivation zu rauchen die Stressreduktion war, wobei 80% der Raucher Zigaretten "benutzten", wenn sie gestresst oder verärgert waren. Die stressreduzierende Wirkung des Nikotins impliziert, dass Raucher unter Entzug stärker gestresst und

leichter verärgert waren, Hughes & Hatsukami (1986) konnten eben diese Entzugssymptome neben vielen anderen feststellen.

Die Beeinflussung von Stimmung, Arousal, Angst und auch Stress wurden bereits im Kapitel "Zentrale Wirkungen von Nikotin" dargestellt. Die Frage ist, ob es sich speziell bei der Wirkung auf Stress um eine direkte Wirkung oder um eine Abschwächung von Entzugssymptomen handelt. Da diese Wirkung von einer so großen Zahl der Raucher als Motivation angegeben wird, liegt die Vermutung nahe, dass sie die Abhängigkeit von Nikotin zu einem großen Teil verursacht.

Falls die Wirkung des Nikotins tatsächlich Stressreduktion impliziert, so sollten Raucher grundsätzlich weniger gestresst sein als Nichtraucher und ebenso sollte das Stresserleben von Exrauchern nach dem Aufhören erwartungsgemäß ansteigen. Das Gegenteil scheint jedoch der Fall zu sein, die meisten Studien zeigen eine reduziertes Stresserleben bei Exrauchern, wenn sie über einen längeren Zeitraum beobachtet werden.

Cohen & Lichtenstein (1990) beobachteten subjektiv wahrgenommenen Stress vor dem Aufhören sowie jeweils einen, drei und sechs Monate danach, die Wahrheit der Angaben der Probanden wurde durch Messung des Kohlenmonoxydgehalts sowie durch Messung der Nikotinkonzentration im Speichel überprüft. Die Probanden, die tatsächlich nicht mehr geraucht hatten, zeigten ein stetig sinkendes Stressgefühl, während die weiter rauchenden Probanden noch ein gleich hohes Stressniveau zeigten. Neuere Untersuchungen bestätigen dieses Ergebnis. Hughes (1992) untersuchte 630 Raucher über einen Zeitraum von 180 Tagen und erfasste die subjektiven Einschätzungen der Probanden bezüglich Entzugssymptomen wie Depression, Konzentrationsschwäche, Irritabilität, Gedächtnisschwäche, Unruhe, Ängstlichkeit sowohl vor dem Entzug als auch im Verlauf des Entzugs. Die subjektiven Beschwerden der Probanden stiegen direkt nach dem Zeitpunkt der letzten Zigarette an mit einem Maximum am 2. Tag. Im Verlauf einer Woche hingegen erreichte die Selbsteinschätzung der Probanden wieder den Ausgangswert und fiel im Verlauf der folgenden 30 Tage sogar unter den Ausgangswert. Ähnliche Beobachtungen machten Carey, Kalra, Carey, Halperin & Richards (1993). 308 starke Raucher wurden im Verlauf des Entzugs beobachtet, jedoch mit größeren Intervallen zwischen den einzelnen Untersuchungen (jeweils nach 1, 6 und 12 Monaten). 15% der Probanden hörten - labortechnisch bestätigt - tatsächlich mit dem Rauchen auf und berichteten über subjektiv weniger Stress.

Diese Studien führen zu dem Schluss, dass Raucher im Grunde genommen nur unter dem Stress leiden, den sie selbst verursachen, nämlich der Abhängigkeit von Nikotin und der damit verbundenen Notwendigkeit zu rauchen.

Hinzu kommt, dass Nikotin zum einen auf dem Weg über sympathische Nervenendigungen einen direkten Einfluss auf das Nebennierenmark hat und dort zur Adrenalinausschüttung führt und zum anderen die Ausschüttung von Cortisol fördert (Kershbaum et al. 1968; Kirschbaum, Wüst & Strasburger 1992; Matta, Fu, Valentine, Sharp 1998). Stress scheint jedoch auch einen direkten Einfluss auf den Plasmanikotinspiegel zu haben, was die erhöhte Rauchfrequenz unter Stress erklären würde. Winders, Grunberg, Benowitz & Alvares (1998) konnten im Tierversuch eine Verringerung des Plasmanikotinspiegels nachweisen, was jedoch nicht auf eine erhöhte Metabolisierung zu Nikotin zurückzuführen war. Der Mechanismus bleibt unklar.

Im Tierversuch an Hasen konnte Morse (1989) die additive Wirkung eines Immobilisationsstressors und Nikotinapplikation auf den Cortisolspiegel zeigen, wobei die Tiere über 10 Tage bereits an Nikotin gewöhnt worden waren. Stressor und Nikotin führten getrennt zu signifikanten Corticosteronanstiegen.

Eine Erklärung der Nikotinabhängigkeit ergibt sich aus der stressreduzierenden Wirkung des Nikotins, aus der Potenz des Nikotins, einen Cortisolanstieg zu verursachen und aus der Tatsache, dass Stress die Abhängigkeit von bestimmten Substanzen verstärken kann. Diese Faktoren bedingen sicher wesentlich die Schwierigkeit, mit dem Rauchen aufzuhören. Der Zusammenhang zwischen Cortisol und Drogeneinnahme scheint bei Abhängigkeitsentwicklung eine zentrale Rolle zu spielen. Stöhr, Almeida, Landgraf, Shippenberg, Holsboer & Spanagel (1998) konnten im Tierversuch zeigen, dass Stress die Bewegungsantwort auf Morphin sensibilisieren kann, wobei die Wiederholung des Stressreizes eine Steigerung der Bewegungsantwort zur Folge hatte. Ein ähnlicher Effekt konnte durch die Gabe von Dexamethason erreicht werden. DeRoche, Piazza, Maccari, LeMoal & Simon wiesen bereits 1992 einen verstärkenden Effekt von Corticosteron auf die amphetamininduzierte Lokomotion im Tierversuch nach. Bei adrenaletomierten Tieren hingegen konnte durch wiederholte Stressreize keine Verstärkung der Lokomotion erzeugt werden (DeRoche, Piazza, Casolini, Macciari, LeMoal, Simon (1992).

Dies zeigt, dass Corticosteron, das bei Nagetieren dem Cortisol beim Menschen entspricht, selbst positiv verstärkende Eigenschaften zu besitzen scheint. Piazza, DeRoche, Deminière, Maccari, LeMoal & Simon (1993) konnten im Tierversuch diese Eigenschaft des Corticosterons zeigen, die Tiere hielten die Corticosteronkonzentration durch intravenöse Selbstapplikation dabei in Bereichen, wie sie auch unter Stressbedingungen gemessen werden können. Ähnliche Ergebnisse konnten durch orale Gabe erreicht werden (DeRoche, Piazza, Deminière, LeMoal, Simon 1993). Weiterhin konnten in erstgenannter Studie interindividuelle Unterschiede in der Dosierung gezeigt werden, es drängt sich die Vermutung auf, dass zudem eine genetische Disposition zum Substanzmissbrauch existiert, auch Menschen reagieren auf die einmalige Einnahme einer Substanz unterschiedlich. Dies zeigt sich schon in der Tatsache, dass sogenannte "Gelegenheitsraucher" über Jahre hinweg rauchen, ohne die typischen Abhängigkeits- und Entzugszeichen zu zeigen.

Der Zusammenhang zwischen Stress, Nikotin und Dopaminsystem wird im nächsten Kapitel noch genauer dargestellt.

1.4. Dopaminsystem

1.4.1. Dopamin, Dopaminsysteme und Rezeptoren

Dopamin gehört ebenso wie Adrenalin und Noradrenalin zur Gruppe der Katecholamine. Im folgenden Kapitel soll die zentralnervöse Bedeutung des Dopamins beleuchtet werden.

Ausgangspunkt für die Synthese des Neurotransmitters Dopamin und damit auch des Noradrenalins und Adrenalins bildet die Aminosäure Phenylalanin. Phenylalanin wird durch Hydroxylierung (Phenylalanin-Hydroxylase) am aromatischen Ring in Tyrosin überführt, das die gemeinsame Vorstufe verschiedener Verbindungen darstellt.

Tyrosin kann durch die Nervenzellen auf oben genanntem Weg gebildet oder aus dem Extrazellulärraum aufgenommen werden. Tyrosin ist einerseits die Vorstufe der Hormone Thyroxin, Trijodthyronin sowie des Hautfarbstoffs Melanin, andererseits die Vorstufe der Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin.

Tyrosin wird durch erneute Hydroxylierung am aromatischen Ring (Tyrosinhydroxylase) zu Dihydroxyphenylalanin (L- DOPA) umgewandelt, das die

direkte Vorstufe von Dopamin (3,4- Dihydroxyphenylethylamin) darstellt und durch Decarboxylierung (L- Aminosäure- Decarboxylase) in dieses überführt wird. Das bedeutsamste Enzym der Reaktion ist die Tyrosinhydroxylase. Zum einen kommt das Enzym neben dem Nebennierenmark nur in Katecholaminneuronen vor, zum anderen ist es das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Reaktion. Die L- Aminosäure- Decarboxylase hingegen ist im Körper weit verbreitet.

Eine weitere Hydroxylierung des Dopamins (Dopamin- β - Hydroxylase) liefert Noradrenalin, die N- Methylierung des Noradrenalins (Phenylethanolamin- N- Methyltransferase) liefert Adrenalin. Die Umwandlung von Tyrosin zu L- DOPA und die Umwandlung dessen in Dopamin erfolgt im Zytosol, das fertige Dopamin wird in Vesikeln gespeichert, die Ausschüttung erfolgt durch Fusion der Vesikel mit der Membran der Neuronen (Starke 1996).

Nach Ausschüttung des Dopamins erfolgt die Beendigung der Wirkung durch Abdiffusion des Dopamins und Wiederaufnahme des Dopamins in Vesikel durch ein spezielles Transportprotein. Das wiederaufgenommene Dopamin wird dann primär wiederverwendet oder sekundär metabolisiert, wobei die Metabolisierungswege für Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin sich wiederum fast gleichen.

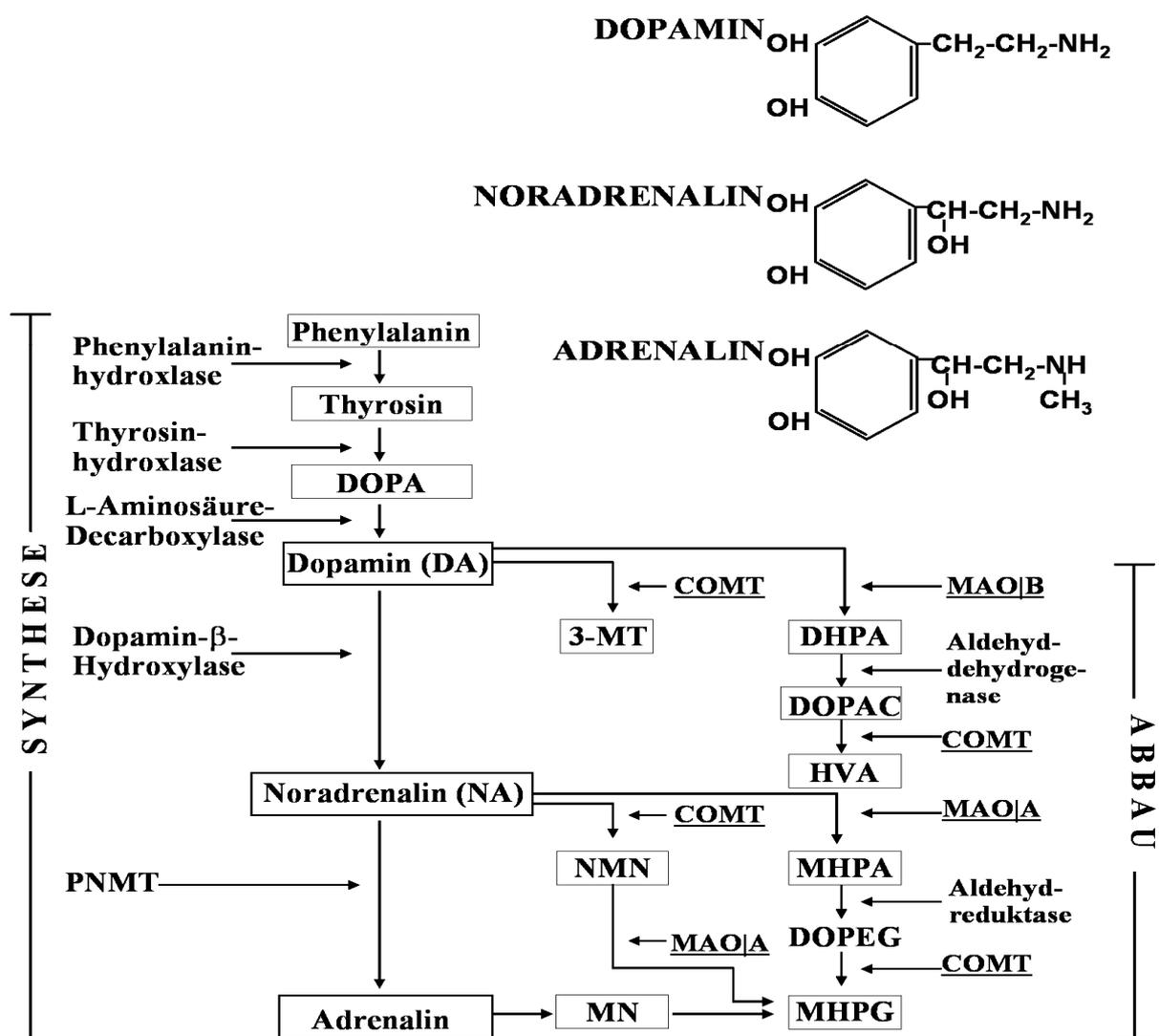
Der Abbau des Dopamins erfolgt im Wesentlichen durch zwei Enzyme, abhängig von der Lokalisation. In den Axonendigungen der dopaminergen Neuronen erfolgt vorwiegend die oxidative Desaminierung durch die Monoaminoxidase (MAO) mit anschließender Umwandlung des entstandenen Aldehyds zu 3,4- Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC). In den benachbarten Zellen, insbesondere den Gliazellen erfolgt die direkte Umwandlung des Dopamins in 3- Methoxytyramin und die Umwandlung von DOPAC in Homovanillinsäure (HVA) durch die Catechol- O- Methyltransferase (COMT). DOPAC und HVA stellen die Hauptendprodukte dar (Starke 1996; Viggiano, Ruocco & Sadile 2003).

Abbildung 1.4.1. zeigt die Synthese sowie den Abbau der Katecholamine (aus: Hennig und Netter: Neurotransmitter, 2005)

Dopaminhaltige Neuronen erstrecken sich über das gesamte Gehirn hauptsächlich rostral gelegen, es lassen sich anhand ihrer Funktion verschiedene Systeme abgrenzen. Die Gruppen dopaminergere Perikarya wurden von ihren Erstuntersuchern von kaudal nach rostral in neun Gruppen (A8- A16) unterteilt (Leonhardt, Krisch & Zilles 1987).

Im Mittelhirn befinden sich drei Gruppen, A8- A10, die nur unscharf abgegrenzt werden können. Die Gruppe A8 liegt paarig in der mesenzephalen Formatio reticularis (Nucleus retrorubralis), A9 entspricht der Pars compacta der Substantia nigra, A10 der Area tegmentalis ventralis des Mesenzephalons. Diese unpaare Gruppe erstreckt sich rostral bis zum supramammilären Areal, kaudal und dorsal bis zum zentralen Höhlengrau.

Abbildung 1.4.1. : Synthese und Abbau der Katecholamine



(nach Netter 2005)

Die Neuronen der Gruppen A8 und A9 bilden das nigrostriatale dopaminerge System, ihre Funktion ist die Regulation der Extrapyramidalmotorik. Sie ziehen zum lateralen Feld des Hypothalamus, durchqueren die Capsula interna, ziehen ohne

Unterbrechung durch den Globus pallidus und enden im Striatum, genauer im Nucleus caudatus und im Putamen, wo sie cholinerge Interneuronen hemmen. Das inhibitorische Dopamin steht beim Gesunden im Gleichgewicht mit cholinergen Projektionen in das Corpus striatum. Die Störung des Gleichgewichts äußert sich in schweren motorischen Störungen, die klassischen Erkrankungen stellen Morbus Parkinson und Chorea Huntington dar. Das mesolimbische und mesokortikale System, das besonders Stimmungen und Denken beeinflusst, wird von den Neuronen der Gruppe A10, aber auch vom medialen Anteil der Gruppe A9 gebildet. Die Efferenzen ziehen im medialen Vorderhirnbündel zu den Kernen und Rindengebieten des limbischen Systems und neokortikalen Anteilen, die dopaminergen Axonendigungen des mesokortikalen dopaminergen Systems befinden sich besonders in den Laminae IV und V (Leonhardt, Krisch & Zilles 1987). Im Dienzephalon befinden sich die Neuronen der Gruppen A11- A14. A11 befindet sich im kaudalen periventriculären Hypothalamus, A12 im Nucleus infundibularis, A13 in der Zona incerta, A14 bildet die rostrale Fortsetzung von A12 und befindet sich im medialen rostralen Hypothalamus. A11, 13 und 14 bilden zusammen das incerto- hypothalamische dopaminerge System, die Efferenzen aus diesem System verbleiben im Zwischenhirn. Dieser Bereich reguliert vegetative Funktionen wie Blutdruck, Temperatur und Hormonausschüttung.

Die Neuronen der Gruppe A12 bilden das tubero- infundibuläre System und entsenden Efferenzen zu den äußeren Palisadenzellen der Eminentia mediana. Freigesetztes Dopamin gelangt über die Portalgefäße in die Adenohypophyse und hemmt dort die Freisetzung von Prolaktin. Die Neuronen der Gruppe A15 und A16 liegen im Telenzephalon, wobei die Gruppe A16 am weitesten rostral liegt und periglomerulär den Bulbus olfactorius umgibt. (Mayr & Neuhuber 1985; Starke 1996; Leonhardt, Krisch & Zilles 1987).

Ursprünglich waren nur zwei Dopaminrezeptorarten bekannt, aus denen weitere drei identifiziert wurden. Deren funktionelle Bedeutung konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Sie werden als "D1- like" (D1 und D5) und "D2- like" (D2, D3, D4) bezeichnet. Alle fünf Dopaminrezeptoren finden sich zentral sowohl prä- als auch postsynaptisch (Starke 1996; Oberdisse 1999). Es wurden zwei Isoformen des D2-Rezeptors isoliert, die sich durch eine Insertion von 29 Aminosäuren unterscheiden und als D2L (long) und D2S (short) bezeichnet werden. Beide Formen werden

exprimiert mit einer Betonung der D2L- Isoform. Die D2L- Isoform findet sich zentral besonders postsynaptisch, die D2S- Isoform vor allem präsynaptisch in der Funktion eines Autorezeptors (Viggiano, Ruocco & Sadile 2003).

In der Peripherie finden sich die D1- Rezeptoren vor allem postsynaptisch z.B. an den Mesenterialgefäßen. D1 und D5- Rezeptoren stimulieren über G- Proteine der Gs- Familie die Adenylatcyclase. Periphere D2- Rezeptoren befinden sich v.a. präsynaptisch an dopaminergen und noradrenergen Nervenendigungen. Die Rezeptoren der D2- Gruppe, also D2, D3 und D4 wird über G- Proteine der Gi- Familie vermittelt, die hemmend auf die Adenylatcyclase wirken. Dies bewirkt peripher eine Hemmung der Transmitterfreisetzung sowie die Öffnung von K⁺ Kanälen mit daraus resultierender Hyperpolarisation der Membran (Oberdisse 1999). Eine Möglichkeit, die verschiedenen Rezeptoren voneinander abzugrenzen, liegt in der Wirkung ihrer A- und Antagonisten. So aktiviert Apomorphin alle D- Rezeptoren unselektiv, auch die in der Medulla oblongata und kann hierdurch Erbrechen auslösen. Der eigentliche Transmitter Dopamin wirkt insbesondere auf die D1/5- Rezeptoren mit zehnfach höherer Affinität zu dem D5- Rezeptor, die meisten Neuroleptika wie z.B. Haloperidol wirken als Antagonist an den D2/3/4- Rezeptoren. Eine Sonderstellung hingegen nimmt das als atypisches Neuroleptikum klassifizierte Clozapin ein, das zumindest in therapeutischer Dosis selektiv die D4- Rezeptoren blockiert (Horowski 1999, Oberdisse 1999, Starke 1996).

Dopaminrezeptoren werden in weiten Teilen des ZNS exprimiert. D1 und D2- Rezeptoren werden im ZNS am häufigsten gefunden, D3 und D4- Rezeptoren scheinen auf das limbische System begrenzt exprimiert zu werden (Meador- Woodruff, 1994). Neuere Untersuchungen (Meador- Woodruff, Damask, Wang, Haroutunian, Davis & Watson 1996) zeigen, dass D1-, D2- und D3- Rezeptoren im Striatum exprimiert werden, insbesondere der D3- Rezeptor ist im Nucleus accumbens in hoher Konzentration, im ventralen Putamen in moderater Konzentration zu finden. D1- und D4- Rezeptor mRNA ist im präfrontalen Kortex sowie im temporalen Neocortex sehr häufig. Im occipitalen Cortex dagegen ist D1- Rezeptor mRNA am häufigsten, D3 am seltensten.

Gurevich & Joyce (1999) konnten eine Beschränkung des D3- Rezeptors auf mesolimbische Strukturen zeigen. Sie fanden den D3- Rezeptor in höchster Konzentration im mesolimbischen Striatum und efferenten Strukturen wie dem Nucleus accumbens, ventralen Striatum, in der Substantia nigra und im Globus

pallidus, zusätzlich in sensorischen, assoziativen und hormonellen Regionen wie dem Nucleus basalis, verschiedenen thalamischen Kernen, in den Corpora mammilaria und verschiedenen Kernen der Corpora amygdaloideae. D3 mRNA konnte vielfach in D2 mRNA- positiven Neuronen gefunden werden, die Autoren vermuten ein funktionelles Zusammenspiel von D2- und D3- Rezeptoren.

Untersuchungen von Hurd, Suzuki & Sedvall (2001) bestätigen die Ergebnisse von Meador- Woodruff et al. (1996) zum Teil, untersucht wurde jedoch nur die Verteilung von D1- und D2- Rezeptor mRNA. Sie fanden die höchsten Konzentrationen im Striatum und durchschnittliche Konzentrationen von D1- Rezeptor mRNA im Bereich des gesamten Kortex, hier mit unterschiedlich hohen Konzentrationen. Tiefere Strukturen zeigten höhere Konzentrationen an D2- Rezeptor mRNA. Aufgrund der beschränkten anatomischen Lokalisation des D1- Rezeptors auf die Großhirnrinde und einige wenige Frontalhirnbereiche ziehen die Autoren den Schluss, dass dieser Rezeptor eine wichtige Rolle im Rahmen der kognitiven Funktionen spielt.

Der D4- Rezeptor wurde in höchster Konzentration in der Retina, gefolgt von Großhirnrinde, Amygdala, Hypothalamus und Hypophyse gefunden (Oak, Oldenhof & Van Tol 2000), der D5- Rezeptor in Großhirnrinde, Basalganglien, Hippokampus, Amygdala, Zwischenhirn, Hirnstamm und Kleinhirn (Ciliax et al. 2000). Peripher finden sich D5- Rezeptoren in der Nebenniere, Niere und im Gastrointestinaltrakt. Die Funktionen der verschiedenen Rezeptoren wurden an Mäusen mit Mutationen der die Rezeptoren kodierenden Gensequenzen getestet, sogenannten "knock-out"-Mäusen.

Drago, Padungchaichot, Accili & Fuchs (1998) beschreiben die Verhaltensänderungen von Mäusen mit gezielten Mutationen der rezeptorkodierenden Gene. Mäuse mit Mutationen des D1- Rezeptors zeigten ein gegenüber der Kontrollgruppe um ca. 30% gemindertem Körpergewicht, ein kleineres Gehirn und erhöhte Mortalität. Grund der erhöhten Mortalität schien eine generalisierte Gedeihstörung aufgrund eines verschlechterten motivationsgesteuerten Verhaltens wie z.B. Essen und Trinken zu sein. Die genannten Gedeihstörungen konnten durch verschiedene Maßnahmen wie z.B. Isolation der Tiere und dadurch Schutz vor "normalen" Artgenossen oder Geschmacksanreicherung und Aufbreitung der Nahrung zum leichteren Verzehr zum Teil ausgeglichen werden. Die Verhaltensänderungen der Tiere wurden in

verschiedenen Studien untersucht. Insgesamt zeigt sich eine Verschlechterung in motivationsgesteuertem Verhalten bei normaler oder sogar gesteigerter Bewegung. Die Tiere zeigen weniger orientierende Verhaltensweisen wie Schnüffeln oder Aufstellen auf die Hinterbeine in einer fremden Umgebung, sie sind zwar in der Lage, leichte Aufgaben zu lösen, beginnen jedoch bei Konfrontation mit der Aufgabe später mit der Lösung und brechen früher ab. Die Lernleistung der Tiere war ebenfalls schlechter.

Mäuse mit mutiertem D2- Rezeptor zeigen eine geringe Verringerung des Körpergewichts, Verschlechterung der Beweglichkeit mit Bradykinesie, Handlungsabnormalitäten und Kataplexie. In einer fremden Umgebung zeigten die Tiere ebenfalls weniger orientierendes Verhalten im Sinne von Schnüffeln oder Aufrichten. Zusätzlich brauchten die Tiere länger, um die Situation abzuschätzen, das sogenannte "scanning" war verlängert (Viggiano, Ruocco & Sadile 2003). Im Gegensatz zu den erstgenannten Rezeptoren äußerte sich das Fehlen des D3- Rezeptors im gegenteiligen Verhalten. Homozygote Mäuse zeigten Hyperaktivität und vermehrt orientierendes Verhalten sowie reduzierte Angst (Steiner, Fuchs & Accili 1997).

Bei fehlendem D4- Rezeptor zeigten die Tiere signifikant verringerte Reaktionen sowohl auf unbekannte als auch auf gewohnte Umgebungen. Das Verhalten in einer fremden Umgebung wurde von Rubinstein et al. (1997) an zwei aufeinander folgenden Tagen gemessen. Die Tiere mit mutiertem Rezeptor zeigten am ersten Tag weniger horizontale Bewegung und ähnlich wie bei mutiertem D1- Rezeptor selteneres Aufrichten, zudem bewegten sie sich insgesamt langsamer, am zweiten Tag bewegten sich die Tiere seltener und verbrachten weniger Zeit in Bewegung. Dem D4- Rezeptor wurde aufgrund seiner in therapeutischer Dosierung selektiven Blockade durch das zur Therapie der Schizophrenie eingesetzte Medikament Clozapin besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Clozapin besitzt die Potenz, sowohl positive Symptome der Schizophrenie wie Halluzinationen und Wahn als auch negative Symptome wie Affektverlust zu lindern. Im Vergleich zu anderen unselektiven Neuroleptika wie Haloperidol treten weniger extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auf (Oak, Oldenhof & VanTol 2000).

Aufgrund der Beobachtung, dass eine Überdosierung von Psychostimulantien wie Kokain und Amphetamin ähnliche Symptome wie eine schizophrene Psychose hervorrufen kann, wurde im Umkehrschluss die Hypothese aufgestellt, dass

Clozapin die Wirkung von Psychostimulantien antagonisieren kann. Broderick, Hope, Okonji, Rahni & Zhou (2004) konnten im Tierversuch zeigen, dass Clozapin die durch Kokain induzierte akute Dopamin- und Serotoninausschüttung im Nucleus accumbens ebenso wie die Verhaltensantwort auf Kokain antagonisieren kann. Ebenso konnte die Verhaltensantwort von Mäusen auf Apomorphin durch Clozapin abgeschwächt werden, Mäuse mit mutiertem D4- Rezeptor zeigten dagegen unter einer Dosierung von 0,6 mg/ Kg KG Clozapin keine Abschwächung (Rubinstein et al. 1997).

Nicht nur der D4- sondern auch die anderen Dopaminrezeptoren scheinen die Wirkung von Psychostimulantien zu beeinflussen. Xu, Hu, Cooper, Moratalla, Graybiel, White & Tonegawa (1994) untersuchten an Mäusen mit mutiertem D1- Rezeptor die Auswirkungen von Kokain auf die Bewegung. Im Gegensatz zu den Wildtypen, die eine Steigerung der Bewegung nach Kokaingabe zeigten, nahmen die Bewegungen der D1- mutierten Mäuse dosisabhängig ab.

Neuere Untersuchungen von Xu, Guo, Vorhees & Zhang (2000) bestätigen diese Ergebnisse. Es wurden ebenfalls Mäuse mit mutiertem D1- Rezeptor getestet. Die Bewegungsantwort auf wiederholte Kokaingabe war vermindert und unterschied sich nicht von der Bewegungsantwort auf Injektion von physiologischer Kochsalzlösung. Ebenso zeigten die Mäuse eine abgeschwächte Antwort auf akute Amphetamingabe. Caine, Negus, Mello, Patel, Bristow, Kulagowski & Vallone (2002) untersuchten den Einfluß des D2- Rezeptors auf die Wirkungen von Kokain an Mäusen mit mutiertem D2- Rezeptor- sowohl homo- als auch heterozygoten- und Wildtypen. Mäuse mit mutiertem Rezeptor verabreichten sich grundsätzlich mehr Kokain, nach Gabe des D2- Rezeptor- Antagonisten Eticlopid erhöhten die Wildtypratten die selbst verabreichte Dosis Kokain, nach Gabe des D2- Agonisten Quinerolan verminderten sie die Dosis. Beide Effekte waren bei den Mäusen mit Mutation nicht nachweisbar. Der D3- Rezeptor scheint hingegen keinen Effekt auf die akute Wirkung von Psychostimulantien zu haben. Betancur, Lépée- Lorgeoux, Cazillis, Accilli, Fuchs & Rostène (2001) untersuchten die Wirkung von Kokain und Amphetamin an Mäusen mit mutiertem D3- Rezeptor durch Messung der Expression von Neurotensin im Striatum und Nucleus accumbens. Gabe von Psychostimulantien erhöhte sowohl beim Wildtyp wie auch bei den mutierten Mäusen die Expression von mRNA, bei längerer Gabe über sieben Tage blieb sie jedoch im Gegensatz zum Wildtyp bei den

homo- und heterozygoten Mäusen aus. Verhaltensänderungen traten jedoch bei allen drei Typen nicht auf.

Insgesamt lassen sich die Funktionen der einzelnen Rezeptoren also nur schwer abgrenzen, die Wirkungen von Psychostimulantien, zu denen auch Nikotin zählt, und anderen Drogen beruhen auf ihrem Einfluß auf verschiedene Rezeptoren.

1.4.2. Mesolimbisches System und Substanzmissbrauch

Besondere Bedeutung im Rahmen dieser Arbeit kommt dem mesolimbischen dopaminergen System zu, da es bei den positiv oder negativ verstärkenden Eigenschaften jeglicher Art von Umweltreizen und auch von Drogen eine wichtige Rolle spielt. Das Individuum erfährt durch dieses System in Folge einer Handlung eine Belohnung oder Bestrafung, also positiv oder negativ gefärbte Emotionen und wird die Handlung dadurch wiederholt ausführen oder in Zukunft unterlassen.

Besondere Aufmerksamkeit erlangte das später als mesolimbisches System zusammengefasste System durch die intrakraniellen Selbstreizungsversuche von Olds 1976, zitiert nach Jänig 1990 c). Olds machte die Beobachtung, dass man Tiere nach Implantation einer Elektrode in das mediale Vorderhirnbündel mit Möglichkeit der elektrischen Selbstreizung durch diesen Reiz operant konditionieren kann, die intrakranielle Selbstreizung führte also zu einer positiven Verstärkung. Die positiv verstärkende Wirkung war so groß, dass die Tiere die Selbstreizung jedem anderen positiven Reiz vorzogen, Ratten und Affen reizten sich bis zu lebensbedrohlichen Erschöpfungszuständen und erreichten Hebeldruckraten bis zu 7000/ Stunde.

Ähnliche positiv verstärkenden Effekte erreicht man auch durch Reizung in anderen Anteilen des limbischen Systems, jedoch in weniger starker Ausprägung. Neben diesen existieren kleinere, im Di- und Mesencephalon periventriculär organisierte Bereiche, deren Reizung Tiere mit implantierter Elektrode vermeiden.

Die positiv und negativ belohnenden Eigenschaften der o. g. Bereiche konnten beim Menschen durch Selbstreizung bei neurochirurgischen Eingriffen gezeigt werden. Es ließen sich lust- und unlustbetonte Gefühle auslösen, die die Probanden mit Zufriedenheit, Freude, Entspannung, Behaglichkeit oder Niedergeschlagenheit, Unruhe, Angst und Furcht beschrieben (Jänig, 1990 c).

Das mesenzephalen dopaminerge System kann in zwei funktionelle Einheiten unterteilt werden, das nigrostriatale und das mesokortikolimbische System. Die Neuronen des Erstgenannten haben ihren Ursprung in den Neuronen der Gruppe A8 und A9- der Substantia nigra- , sie projizieren vor allem in den dorsalen Anteil des Striatums und erfüllen motorische Funktionen. Die Neuronen der Gruppe A10 haben ihren Ursprung in der Area tegmentalis ventralis und projizieren zum einen als mesokortikales System in kortikale Strukturen, zum anderen als mesolimbisches System hauptsächlich in den Nucleus accumbens und die Substantia innominata. Die Efferenzen fließen durch das mediale Vorderhirnbündel, also den Ort, in den die Elektroden für o.g. Selbstreizungsversuch implantiert waren (Akert 1985; Leonhardt, Krisch, Zilles 1987).

Der Nucleus accumbens liegt ventral des Nucleus caudatus und bildet den Übergang zur Area septalis. In Struktur und in neurochemischer Hinsicht gleicht er dem Corpus striatum und wird deshalb auch als ventrales Striatum bezeichnet. Er unterscheidet sich vom dorsalen Striatum jedoch dadurch, dass seine Beziehungen mehrheitlich dem limbischen System gelten, das dorsale Striatum hingegen ist stark mit Somatomotorik- und sensorik gekoppelt. Er erhält Afferenzen aus der Großhirnrinde, den unspezifischen Thalamuskernen, den nigralen und paranigralen (Neuronen der Gruppe A10) mesenzephalen Dopaminkernen und verschiedenen limbischen Strukturen. Efferente Beziehungen bestehen zum Globus pallidus, ebenfalls zu den Neuronen der Gruppe A10 und A9 und zu limbischen Thalamuskernen.

Der Nucleus accumbens unterhält also Verbindungen zum dopaminergen mesolimbischen System, welche die Aktivität der limbischen Kern- und Rindengebiete modulieren und zu Strukturen der Extrapyramidalmotorik. Aus diesem Grund wurde er als eine der wichtigsten Konvergenzstellen der limbischen und extrapyramidalmotorischen Bahnen bezeichnet. Motivation und Gefühle finden hier ihre motorische Umsetzung, wodurch sich emotionales Ausdrucksvermögen und Motivation oder Gefühle gegenseitig beeinflussen können (Akert 1985; Leonhardt, Krisch, Zilles 1987).

Die dopaminergen Neurone der Area tegmentalis ventralis bilden unter normalen Umständen rhythmische Aktionspotentiale. Wenn das Tier jedoch einem positiven Reiz wie Nahrung oder Wasser ausgesetzt wird, schaltet die Art der Aktionspotentialbildung um, es werden Impulsserien gebildet ("burst firing"). Dies bewirkt eine Erhöhung der Dopaminausschüttung in den Zielgebieten mit einem

erhöhten Arousal und Verhaltensantwort des Tieres (Mathon, Kamal, Smidt & Ramakers 2003). Dieses Umschalten und die Dopaminausschüttung geschieht nicht nur durch den Reiz selbst sondern auch in Erwartung des Reizes, bzw. der Droge. Phillips, Stuber, Heien, Wightman & Carelli (2003) trainierten Tiere auf Einnahme von Kokain durch Drücken eines Hebels. Die Erhöhung der Dopaminausschüttung und das Umschalten der Neurone in der Area ventralis tegmentalis geschah nicht nur durch die Kokaingabe selbst, sondern auch in Erwartung des Kokains vor Betätigen des Hebels. Die Antizipation eines als positiv erfahrenen Reizes besitzt also auch die Potenz, selbst positive Gefühle auszulösen.

Zahlreiche Studien zeigen anhand von Tierversuchen die Rolle des mesolimbischen dopaminergen Systems für den belohnenden Effekt von Drogen und für die Entwicklung von Abhängigkeit.

Imperato, Mulas und DiChiara (1986) untersuchten die Auswirkungen von Ethanol auf die Dopaminausschüttung im Tierversuch. Niedrige Dosen Ethanol (0,25- 0,5 g/ Kg) führten ebenso wie mittlere (1,0- 2,5 g/ Kg) und hohe Dosen (5 g/ Kg) zu erhöhter Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens, erstere Dosis führte zu Stimulierung der Aktivität, letztere beiden zu Sedierung und Schlaf. Die Effekte der mittleren Dosis konnten durch Vorbehandlung mit 700 mg/ Kg γ - Butyrolacton vollständig antagonisiert werden. Unter hoher und mittlerer Dosierung konnten die Autoren zudem eine im Vergleich zum Nucleus accumbens geringe Erhöhung der Dopaminausschüttung im Putamen nachweisen.

Maisonnewe, Keller & Glick (1990) konnten nach Gabe von D- Amphetamin und Kokain eine Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentrationen im medialen präfrontalen Kortex nachweisen, wobei die Erhöhung in der linken Hirnhälfte tendenziell höher war.

Camp, Browman, & Robinson (1994) konnten die Ergebnisse von Maisonnewe et al. (1990) bestätigen und zudem genetische Variabilitäten in der Wirkung der Substanzen und in der Bereitschaft, eine Abhängigkeit zu entwickeln, zeigen. Die Konzentration von extrazellulärem Dopamin wurde nach Gabe von Kokain oder Methamphetamin direkt im ventralen Striatum (Nucleus accumbens) an verschiedenen Rattenstämmen gemessen (Lewis und Fischer 344). Die Lewis- Ratten zeigten eine stärkere Aktivierung, waren empfänglicher für die Sensibilisierung für Methamphetamin, die Dopaminausschüttung war bei ihnen höher. Die Unterschiede

in der Substanzwirkung auf die zwei Stämme ließ sich auf eine verlängerte Wirkung und höhere Wirkstoffspiegel in Plasma und Hirn bei den Lewis- Ratten zurückführen.

Die aufgrund genetischer Determinanten verschieden hohe Dopaminantwort könnte eine Erklärung für die interindividuell unterschiedlich schnelle und starke Abhängigkeit von Substanzen bieten. Verschiedene Individuen reagieren auf Drogen verschieden, nicht jede Droge macht jeden abhängig. Auch bei der Zigarettenabhängigkeit gibt es verschiedene Typen, die Raucher, die einen bestimmten Nikotinspiegel aufrecht erhalten müssen sowie die Gelegenheitsraucher, die Zigaretten nur in bestimmten Situationen vermissen.

Wenger, Moldrich & Furst (2003) gelang es, die abhängigkeiterzeugende Wirkung von Cannabis an Ratten indirekt nachzuweisen. Der zentrale Cannabinoidrezeptor (CB1) konnte auf Tyrosinhydroxylase- positiven Neuronen nachgewiesen werden. Das Enzym Tyrosinhydroxylase ist eines der Schlüsselenzyme der Dopaminsynthese. Neuronen, die sowohl Tyrosinhydroxylase- positiv sind als auch den CB1- Rezeptor exprimierten, lassen sich insbesondere in den mit positiv belohnendem Effekt assoziierten Arealen wie Nucleus accumbens, der Area tegmentalis ventralis und einigen anderen nachweisen, was die bis dahin unklare abhängigkeiterzeugende Wirkung von Cannabis erklärt.

Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens und Aktivierung der mesolimbischen dopaminergen Neurone scheint die Grundlage der positiven Verstärkung zu sein. Die oben genannten Studien zeigen die Potenz von pharmakologisch sehr unterschiedlichen Stoffen, dopaminerge mesolimbische Neuronen zu aktivieren und somit die Belohnungszentren des Gehirns zu aktivieren, beantworten jedoch nicht die Frage nach der Abhängigkeitsentstehung. Auf diese soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Chronischer Gebrauch von Substanzen, die o.g. Wirkung im mesolimbischen dopaminergen System entfalten, bewirken in diesem verschiedene Veränderungen auf neuronaler Ebene.

Zunächst scheint chronische Einnahme einer abhängigkeiterzeugenden Substanz den Dopaminumsatz zu erhöhen. Pellegrino und Druse (1992) untersuchten die Veränderungen im mesolimbischen System nach längerer Alkoholeinnahme an Ratten. Die Tiere wurden einen Monat mit Alkohol vorbehandelt. Es zeigte sich eine

1,6- 2,6 fach erhöhte Konzentration an DOPAC im Nucleus accumbens, im frontalen Kortex, der Area tegmentalis ventralis und Substantia nigra. Die Dopaminkonzentration war im frontalen Kortex und in der Area tagmentalis ventralis ebenfalls erhöht, in der Substantia nigra dagegen erniedrigt. Zudem wurden die Konzentrationen von D1- und D2- Rezeptoren gemessen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die mit Alkohol gefütterten Ratten eine um 25% erniedrigte Konzentration des D1- Rezeptors im Nucleus accumbens, die D2- Rezeptorzahl hingegen war bei beiden Gruppen gleich.

Diana, Pistis, Muntoni & Gessa (1995) untersuchten die Auswirkungen des Morphinentzugs auf die Aktivität der dopaminergen mesolimbischen Neuronen im Tierversuch. Ratten wurde für 15 Tage in Folge Morphin verabreicht. 24 Stunden nach Gabe der letzten Morphindosis ließ sich eine starke Reduktion der Aktivität der Dopaminneurone mit verminderter Aktionspotentialbildung und verlängerter Refraktärzeit nachweisen. Durch Gabe von Morphin konnten die physiologischen Bedingungen wiederhergestellt werden. Durch Gabe von Naloxon® zwei Stunden nach der letzten Dopamingabe trat sofort die selbe Verminderung der Aktivität bei den morphinbehandelten Ratten auf.

Dieselbe Gruppe untersuchte 1996 die Auswirkung des Ethanolentzugs. Ratten, denen sechs Tage in Folge Alkohol verabreicht wurde, zeigten im Entzug ebenfalls eine verminderte neuronale Aktivität und daraus folgend eine verminderte Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens, wobei diese Erniedrigung der Aktivität die typischen physischen Alkoholentzugszeichen überdauerte. Die erstgenannten klangen nach ca. 48 Stunden ab, die Änderung der Aktivität war nach 72 Stunden noch nachweisbar. Die physiologische neuronale Aktivität war im Entzug durch Gabe von Ethanol wiederherstellbar.

Die Aktivitätsänderungen nach längerem Morphinentzug war Gegenstand einer Studie an Ratten von Diana, Muntoni, Pistis, Melis & Gessa (1999). Die körperlichen Anzeichen eines Entzugs zeigten einen Höhepunkt nach 24 Stunden, das Verhalten normalisierte sich nach 72 Stunden. Die Aktivität der dopaminergen Neuronen normalisierte sich erst nach 14 Tagen. Eine intravenöse Morphingabe zu diesem Zeitpunkt rief bei den entzogenen Ratten eine signifikant stärkere Erhöhung der neuronalen Aktivität hervor als bei der mit Kochsalzlösung behandelten Kontrollgruppe.

Diese Studien legen den Schluss nahe, dass die verminderte neuronale Aktivität der dopaminergen Neuronen, die die körperlichen Entzugserscheinungen überdauert, das physiologische Korrelat der oft beschriebenen dysphorischen Stimmung nach einem akuten Drogenentzug bildet. Zudem bleibt auch nach angeschlossenem Entzug eine erhöhte Sensibilität gegenüber der ursprünglich verabreichten Substanz erhalten. Diese Sensibilisierung scheint neben psychologischen Faktoren bei ehemals Abhängigen eine wichtige Rolle zu spielen. So ist ein gemäßiger Alkoholkonsum einem "trockenen" Alkoholiker nicht möglich, da jeder Schluck die ursprüngliche Sucht wieder entfacht, er muss den Rest seines Lebens abstinent bleiben. Zudem erklärt diese bleibende Sensibilisierung und die dysphorische Stimmung nach dem akuten Entzug die hohen Rückfallquoten bei jeder Art von Drogenentzug.

Brandon, Marinelli & White (2003) untersuchten Wirkung und Entzug von Methylphenidat (Ritalin®) auf die neuronale Aktivität. Wie Kokain und Amphetamin ist auch Methylphenidat ein Wiederaufnahmehemmer des Dopamins, die Aktivität der dopaminergen Neuronen wurde erwartungsgemäß gehemmt. Im Rahmen des Entzugs zeigte sich jedoch im Gegensatz zu den oben beschriebenen Studien am dritten Tag eine Erhöhung der neuronalen Aktivität gefolgt von einer - wie in den anderen Studien beschrieben - anschließenden Erniedrigung gemessen am 14.- 21. Tag. In Anbetracht der Ergebnisse von Phillips, Stuber, Heien, Wightman & Carelli (2003) (s. o.) könnte diese Erhöhung der Aktivität auf den extremen Wunsch nach der Droge und die erwünschte Wirkung derselben zurückzuführen sein.

Eine durch einen bestimmten Stoff verursachte Sensibilisierung des dopaminergen Systems scheint die Neigung, auch andere Stoffe einzunehmen, zu erhöhen.

Horgert, Giles & Schenk (1992) untersuchten die Tendenz von mit Amphetamin vorbehandelten Ratten, sich selbst Kokain zu verabreichen. Es zeigte sich, dass die vorbehandelten Tiere sich schneller und zuverlässiger Kokain verabreichten. Diese Studie lässt den Schluss zu, dass eine stattgefundene Sensibilisierung des mesolimbischen dopaminergen Systems - in den meisten Fällen sicherlich durch Drogen - die Tendenz des Individuums, sich auch andere Drogen zu verabreichen, dauerhaft beeinflusst, zumindest bei ähnlich wirkenden Substanzen.

Wie oben beschrieben werden nicht nur die Effekte von Drogen über das dopaminerge System vermittelt, auch andere belohnende Reize wie z.B. Nahrung aktivieren es. Nocjar und Panksepp (2002) konnten die Ergebnisse von Horger et al.

(1992) bestätigen. Zusätzlich konnte bei durch Amphetamin sensibilisierten Ratten ein Appetenzverhalten in Bezug auf "natürliche Drogen" wie Nahrung und Sex gezeigt werden.

Eine Sensibilisierung des dopaminergen Systems bewirkt demnach grundlegende und anhaltende Verhaltens- und Stimmungsänderungen, beim Menschen könnte man in Anbetracht der Ergebnisse von Nocjar und Panksepp (2002) von einer dauerhaften Änderung der Persönlichkeit sprechen.

1.4.3. Mesolimbisches System und Nikotin

Wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, scheint die belohnende und damit abhängigkeiterzeugende Wirkung verschiedener Substanzen auf deren Effekt in der Area ventralis tegmentalis (VTA) und im Nucleus accumbens (Nacc) zurückzuführen zu sein. Ebenso lassen sich die Entzugserscheinungen zum Teil durch die durch diese Stoffe verursachten neurophysiologischen Veränderungen in diesen Systemen erklären. Unzählige Studien zeigen, dass Nikotin ebenso in der Lage ist, das mesolimbische dopaminerge System zu beeinflussen und dadurch sowohl belohnende Wirkungen auszuüben als auch entsprechende Entzugssymptome auszulösen. Da eben diese Wirkung des Nikotins - in Abhängigkeit von Stress - Gegenstand dieser Studie ist, soll sie etwas genauer dargestellt werden.

Wie die zuvor dargestellten Substanzen scheint auch Nikotin in der Lage zu sein, die Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens (Nacc) in vivo nach systemischer Gabe zu erhöhen (Imperato, Mulas & Di Chiara 1986). Rowell, Carr & Garner (1987) konnten diese Ergebnisse bestätigen.

Corrigal, Franklin, Coen & Clarke (1991) untersuchten die Auswirkungen von Läsionen im Bereich des Nacc auf die Selbstapplikation von Nikotin im Tierversuch. Ratten wurden auf Selbstapplikation von Nikotin trainiert, Läsionen im Nacc durch 6-Hydroxydopamin bewirkten eine Reduktion der Nikotinselbstapplikationsrate. Durch Injektion eines Nikotinantagonisten (Chlorisondamin) direkt in den Seitenventrikel konnte ebenfalls eine Verringerung der Nikotinaufnahme bewirkt werden.

Aufgrund einer Studie von Calabresi, Lacey & North (1989) drängt sich die Vermutung auf, dass die Erhöhung der Dopaminausschüttung auf eine Aktivierung von dopaminergen Neuronen in der VTA zurückzuführen ist. Applikation von Nikotin löste in Rattenhirnpräparaten *in vitro* eine Depolarisation aus.

Corrigal, Coen & Adamson (1994) konnten diese Vermutung bestätigen. Untersucht wurden die Auswirkungen des Nikotinantagonisten Dihydro- β -Erythroidin auf die Nikotinselbstapplikationsrate von Ratten. Nach Infusion des Antagonisten in die VTA zeigten die Ratten eine signifikante Erniedrigung der spontanen Nikotinapplikationen. Im Gegensatz dazu hatte die Infusion des Antagonisten in den Nacc im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Änderung der Applikationsrate zur Folge. Zudem war die Blockade spezifisch für Nikotin, die Verhaltensantwort auf Nahrung oder Kokain blieb unverändert. Dieser Effekt ließ sich durch Läsionen der in die VTA projizierenden cholinergen Fasern nicht auslösen, die Wirkung des Nikotins scheint also direkt an den dopaminergen Neuronen vermittelt zu werden.

Clarke und Pert (1985) zeigten anhand von Injektionen von 6-Hydroxydopamin in das mediale Vorderhirnbündel die Verteilung von Nikotinrezeptoren im mesolimbischen dopaminergen System. Die durch Untergang der zugehörigen Perikaryen verminderte Bindungsfähigkeit für Nikotin konnte in der Substantia nigra, VTA, Striatum, Nacc und Tuberculum olfactorium nachgewiesen werden.

Nikotinrezeptoren scheinen also in diesem Bereich weit verbreitet zu sein und werden sowohl auf Neuronen, die dem extrapyramidal-motorischen System zugerechnet werden, als auch auf den positiv verstärkenden Neuronen exprimiert. Am Rattenhirn konnte gezeigt werden, dass Nikotinrezeptoren in der VTA sowohl im Bereich der Perikaryen, der Dendriten, als auch im Bereich der Nervenendigungen exprimiert werden (Swanson, Simmons, Whiting & Lindstrom 1987; Wada, Wada, Boulter, Deneris, Heinemann, Patrick, Swanson 1989). Wonnacott, Drasdo, Sanderson & Rowell (1990) konnten zeigen, dass Nikotinrezeptoren im ZNS vor allem präsynaptisch lokalisiert sind. Der Schluss liegt nahe, dass die Wirkungen des Nikotins im ZNS zum einen über Aktivierung der Neuronen mit Ursprung in der VTA, zum anderen aber auch über direkte präsynaptische Aktivierung mit folgender Transmitterausschüttung vermittelt werden.

Corrigal & Coen (1991) differenzierten die Wirkung des Nikotins vermittelnden Rezeptoren weiter. Die Wirkungen eines D1-Antagonisten (SCH23390), eines D2-Antagonisten (Spiperon) und von Haloperidol, das alle D2-artigen Rezeptoren

hemmt, auf Nikotinselbstapplikation und Verhaltensantwort wurde untersucht. Es zeigte sich, dass alle Antagonisten sowohl die Nikotineinnahme als auch die Verhaltensantwort hemmten, wobei der selektive D1- Rezeptor die Verhaltensantwort im Gegensatz zu dem D2- Antagonisten signifikant verringerte.

Auch beim Menschen scheint die Ausschüttung von Dopamin und dessen Wirkung an der Gruppe der D2- artigen Rezeptoren der Grund für die positiv empfundenen Effekte und das Substrat der Nikotinabhängigkeit zu sein. Dawe, Gerada, Russel, & Gray (1995) untersuchten die Wirkung des nichtselektiven D2- Rezeptorantagonisten Haloperidol auf das Rauchverhalten von leichten bis mittelstarken Rauchern. Die Probanden, die das Medikament erhalten hatten, rauchten signifikant mehr als gewöhnlich, ihre Nikotinplasmaspiegel waren demnach ebenfalls höher als unter normalen Umständen. Weder die Probanden mit Placebo noch die mit dem Verum bemerkten subjektiv einen Unterschied in ihrer Befindlichkeit. Die Ergebnisse zeigen, dass die Probanden mehr rauchen mussten, um die gewohnte Aktivierung des Belohnungszentrums zu erreichen, also aufgrund der Antagonisierung der D2- Rezeptorengruppe höhere Dopaminlevel für die gewünschte Aktivierung brauchten.

1.4.4. Einfluss von Stress auf das mesolimbische System

Wie bereits im Kapitel "Nikotin und Stress" beschrieben, ist eine der häufigsten Angaben von Rauchern bezüglich ihrer Motivation zu rauchen die Stressreduktion. Das die Wirkung von Stress hauptsächlich vermittelnde Hormon ist das Cortisol. Aufgrund dieser Motivation wäre der Schluss naheliegend, dass Nikotin bei Rauchern ein Absinken des Cortisolspiegels verursacht. Wie gezeigt werden konnte, ist das Gegenteil der Fall, Nikotin scheint die Cortisolsekretion noch zu steigern. Die vom Raucher erlernte Assoziation von "Stressreduktion" mit "Nikotin" trägt alleine schon zur Abhängigkeit bei, da sich heutzutage natürlich stressbehaftete Situationen nicht vermeiden lassen, Stress ist - und war - ein Teil unseres Lebens und zudem lebensnotwendig.

Zusätzlich zu dieser erlernten psychologischen Verbindung scheint Cortisol jedoch auch eine direkte zentrale Wirkung zu besitzen, die die Abhängigkeit von Nikotin und anderen Psychostimulantien verstärkt.

Viele Studien deuten auf eine Interaktion von Glucocorticoiden mit dem dopaminergen System hin, insbesondere bei Einnahme und Abhängigkeit von Drogen scheint die Aktivierung der HPA- Achse und deren Interaktion mit dem dopaminergen System eine wichtige Rolle zu spielen.

Mesenzephal dopaminerge Neuronen exprimieren Corticosteroidrezeptoren (Härfstrand et al. 1986). Glucocorticoide beeinflussen das dopaminerge System wahrscheinlich auf verschiedene Weise: Erstens scheinen Glucocorticoide die dopaminerge Aktivität erhöhen oder zumindest modulieren zu können. Diese Vermutung ergibt sich aus der Beobachtung, die nach Verringerung des Plasmacortisolspiegels durch Adrenalectomie gemacht wurden. Nakahara, Nakamura, Oki & Ishida (2000) führten entsprechende Versuche bei Ratten durch. Die Ratten stimulierten sich durch eine auf Höhe des lateralen Hypothalamus in das mittlere Vorderhirnbündel gelegte Elektrode selbst. Die Messungen der Dopaminfreisetzung erfolgte im Nucleus accumbens. Unter der Selbststimulation war ein Anstieg der extrazellulären Dopaminkonzentration zu verzeichnen, der nach Adrenalectomie signifikant schwächer ausfiel. Der Effekt war unter der Gabe von Corticosteron, das das Hauptglucocorticoid bei der Ratte darstellt, reversibel. Eine frühere Studie von Piazza et al. (1996) erbrachte vergleichbare Ergebnisse. Zweitens scheinen Glucocorticoide einen stimulierenden Effekt auf die Dopaminfreisetzung zu haben. Eine Studie von Ronken, Mulder & Schoffelmeer (1994) konnte den Zusammenhang von Dopaminfreisetzung und Corticosteroiden in kultivierten mesenzephalen Neuronen von Ratten zeigen. Die Applikation von vor allem Glucocorticoidrezeptoren (Typ I- Rezeptoren) ansprechendem Dexamethason hatte auf die Dopaminfreisetzung keinen oder sogar einen antagonisierenden Einfluss. Der Mineralocorticoidrezeptoragonist (Typ II- Rezeptoren) Aldosteron hingegen konnte die Dopaminfreisetzung durch K⁺- Ionen um ca. 25% steigern. Corticosteron hingegen zeigte in niedriger Dosierung eine Wirkung wie Aldosteron , in hoher wie Dexamethason.

Drittens scheinen Glucocorticoide dopaminerge Rezeptoren beeinflussen zu können. Die Effekte einer Adrenalectomie auf die Dopaminrezeptoren bei Ratten wurden durch Biron, Dauphin und DiPaolo (1992) untersucht. Es zeigten sich unterschiedliche Veränderungen der Dichte von D1 und D2- Rezeptoren in verschiedenen Hirnkernen (Striatum, Substantia nigra, Globus pallidus und Nucleus accumbens). Messungen der Rezeptordichte wurden 14 und 28 Tage nach

Adrenalektomie vorgenommen. Die Gabe von Dexamethason für 14 Tage konnte ab dem 14. Tag die Abnahme der Rezeptorendichte rückgängig machen und in einigen Kernen die D1- Rezeptorendichte sogar erhöhen.

Eine neuere Studie von Lebedev et al. (2000) legt die Vermutung nahe, dass die Rolle von synthetischen Corticosteroiden als positiver Verstärker über D2-Rezeptoren vermittelt wird. Ratten zeigten nach Gabe von Dexamethason in einem Käfig mit zwei Abteilen eine Vorliebe für das Abteil, in dem sie das Dexamethason erhalten hatten, unabhängig von der ursprünglichen Vorliebe für einen der beiden Räume. Diese Vorliebe entwickelten die Ratten auch, wenn vor Gabe des Dexamethasons ein D1- Rezeptorenblocker gegeben wurde. Ein D2-Rezeptorenblocker hingegen konnte die Platzpräferenz der Ratten antagonisieren. DeRoche, Piazza, Maccari, LeMoal, Simon (1992) zeigten einen verstärkenden Effekt von Corticosteron auf die Verhaltensantwort auf Amphetamingabe im Tierversuch. Gleiche Ergebnisse konnten Marinelli, Rouge- Pont, DeRoche, Barrot, DeJesus- Oliveira, LeMoal & Piazza (1997) in Bezug auf Kokain erzielen, die intravenöse Gabe von Corticosteronantagonisten führte zur Abschwächung des Effekts. Im Gegenzug konnten durch Suppression der Glucocorticoidsynthese durch Adrenalektomie die aktivierenden Effekte sowohl von Kokain als auch von Amphetamin antagonisiert werden (DeRoche, Piazza, Casolini, Maccari, LeMoal & Simon 1992; Marinelli, Rouge- Pont, DeRoche, Barrot, DeJesus- Oliveira, LeMoal, Piazza 1997), wobei in zuletzt genannter Studie die Effekte der Adrenalektomie durch Gabe von Corticosteron reversibel waren, unter der wiedererreichten basalen Corticosteronplasmakonzentration waren die durch Kokain hervorgerufenen Effekte wieder ebenso groß wie bei "normalen" Tieren. Ebenso wie die Langzeitblockade der Corticosteronproduktion durch Adrenalektomie ist auch eine kurzzeitige Blockade durch Metyrapon in der Lage, die Verhaltensantwort auf Kokain abzuschwächen (Marinelli, Rouge- Pont, DeJesus- Oliveira, LeMoal, Piazza 1997; Piazza, Marinelli, Jodogne, Deroche, Rougé-Pont, Maccari, Le Moal, Simon 1994). Diese Wirkung des Metyprapons zeigte sich ebenfalls reversibel unter Gabe von Corticosteron. Psychostimulantien wie Kokain und auch Nikotin bewirken wie oben beschrieben auch per se eine Cortisol- bzw. Corticosteronausschüttung. Goeders & Guerin (1996) konnten zeigen, dass die bilaterale Adrenalektomie bei Tieren die Selbstverabreichung von Kokain über einen weiten Dosisbereich komplett

verhinderte. Die physiologischen Bedingungen konnten durch Gabe von Corticosteron zum Teil wiederhergestellt werden.

Stress - durch den Anstieg des Plasmacortisols repräsentiert - scheint aufgrund dieser Studien eine wichtige Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Abhängigkeit von verschiedenen Substanzen zu spielen. In Anbetracht der Rauchgewohnheiten der meisten Raucher - nämlich vermehrtem Rauchen zur Stressbewältigung - scheint der abhängigkeitsverstärkenden Wirkung des Cortisols im Rahmen der Nikotinsucht eine große Bedeutung zuzukommen.

Wie bereits dargestellt, werden die abhängigkeitserzeugenden und belohnenden Eigenschaften von Psychostimulantien durch das mesolimbische System vermittelt und der Schluss liegt nahe, dass die Verstärkung dieser Wirkungen ebenfalls seinen Ursprung in diesem System hat.

Abercrombie, Keefe, DiFrischia & Zigmond (1989) untersuchten die Wirkung von Stress auf die Dopaminkonzentration u. a. im Nacc. Nach durch Elektroschocks ausgelöstem Stress zeigten die Tiere eine um 39% erhöhte Konzentration von Dopamin im Nacc.

Piazza, Barrot, Rouge-Pont, Marinelli, Maccari, Abrous, Simon & LeMoal (1996) konnten zeigen, dass Adrenalektomie und auch die Suppression von Glucocorticoiden die extrazelluläre Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens (Nacc) erniedrigt. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Ausschüttung auf Morphin gemindert wurde. Durch Gabe von Glucocorticoiden konnte dieser Effekt wieder rückgängig gemacht werden.

Die Wirksamkeit der Glucocorticoide, wie auch die Wirksamkeit der Psychostimulantien scheint sich zum großen Teil auf die äußere Region des Nacc, also die Schale zu beschränken.

Barrot, Marinelli, Abrous, Rouge-Pont, LeMoal & Piazza (2000) zeigten, dass die Dopaminlevel selektiv in der Schale des Nacc abfielen, sowohl nach Stress, Morphin- und Kokaingabe zeigten sich die Spiegel vermindert. Im Kern des Nacc konnte hingegen keine Veränderung in Abhängigkeit vom Glucocorticoidspiegel gezeigt werden.

Rouge-Pont, Marinelli, LeMoal, Simon & Piazza (1995) testeten den Einfluss des in dieser Studie ebenfalls verwendeten Medikaments Metyrapon, des Cortisolsynthesehemmers, auf die Dopaminproduktion. Sie konnten nach Morphingabe eine Blockade der erhöhten Dopaminausschüttung im Nacc durch

Metyrapon zeigen. Nicht alle Studien kommen bezüglich der Interaktion von Stress, Dopamin und Drogeneinnahme zum selben Ergebnis. So konnten Reid, Ho, Tolliver, Wolkowitz & Berger (1998) nach Metyrapongabe sogar eine Verstärkung der Dopaminantwort auf Amphetamin nach Metyraponbehandlung beobachten. Diese unterschiedlichen Ergebnisse erklären sich vielleicht durch die oben angesprochenen verschiedenen Antworten von Kern und Schale des Nacc.

Andere Studien zeigten die Wirkung von anhaltendem Stress, also länger erhöhtem Corticosteronspiegel, auf die Rezeptorenverteilung im mesolimbischen System. Im Nacc und Striatum direkt konnte eine Verminderung der Konzentrationen von D1-Rezeptor kodierender mRNA um 15- 30% gemessen werden, die Rezeptordichte nahm in der Hülle des Nacc gering ab. Klare Erhöhungen der D1- Rezeptordichte konnten dagegen in der VTA gemessen werden, also der Region, in der die Perykarien der dopaminergen Neurone liegen. Es zeigte sich, dass unter Behandlung mit Metyrapon die Rezeptorbindungskapazität ebenso wie die kodierende mRNA abnahm. Ein Einfluß des Corticosterons auf den D2- Rezeptor konnte nicht nachgewiesen werden (Czyrak, Mackowiak, Chocyk, Fijal & Wedzony 2003).

1.5. Ableitung der Fragestellung und Hypothesen

Im vorhergehenden Theorieteil wurde der Zusammenhang zwischen Cortisolfreisetzung, Nikotinapplikation resp.- Missbrauch und Dopaminsystem dargestellt, der die eigentliche Motivation für Substanzmissbrauch darstellt. Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen individuell empfundenen oder objektiv appliziertem andauerndem Stress und dessen Auswirkung auf das Suchtverhalten dargestellt. In verschiedenen Studien wurde Cortisol als ein das Verlangen nach Substanzaufnahme - also Craving - verstärkender Faktor vermutet, der aber zugleich ein sehr valider Indikator der akuten Stressreaktion ist. Daraus leiten sich in der hier vorgestellten Studie Fragen zum Einfluss von Cortisolspiegel, Stress, und Nikotinapplikation auf die Cortisolantwort, das Rauchbedürfnis (Craving) und die Befindlichkeit ab.

Dazu ist es erforderlich, die Einflussfaktoren zunächst isoliert, dann kombiniert in ihrer Auswirkung zu untersuchen.

1.5.1. Deprivationsphase: Einfluss der Cortisolsuppression auf Plasmacortisolspiegel, Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Deprivationsphase

In Fragestellung 1 wird zunächst untersucht, ob die Nikotindeprivation bei nikotinabhängigen Rauchern zu einem Anstieg des Cortisolspiegels führt, wobei der Nikotinentzug selbst einen starken Stressreiz darstellt, der aber keiner Kontrollbedingung gegenübergestellt werden kann. Bei experimenteller Cortisolsuppression ist ein geringerer Anstieg, evtl. sogar eine vollständige Suppression der Cortisolsynthese im Vergleich zum Ausgangswert zu erwarten. In einer unbehandelten Kontrollgruppe ist aufgrund des circadianen Rhythmus der ACTH- Ausschüttung im Verlauf des Versuchs ein Abfall des Cortisolspiegels zu erwarten.

Bei nikotinabhängigen Rauchern ist die Entwicklung einer leichten Entzugssymptomatik mit Stimmungsverschlechterung und zunehmendem Rauchbedürfnis unter Deprivationsbedingung zu erwarten. Unter der Annahme, dass Cortisol auch als Mediator für den Deprivationseffekt fungiert und daher eine verstärkende Wirkung bzgl. Suchtverhalten und Craving habe, ist bei cortisolsupprimierten Rauchern ein verringertes Rauchverlangen und auch eine geringere Stimmungsverschlechterung zu erwarten als bei Probanden mit natürlichem Cortisolspiegel.

Daraus ergeben sich folgende Hypothesen:

1.5.1.1. Hypothese 1: Unter Metyrapon wird die Cortisolsynthese in der Deprivationsphase erfolgreich supprimiert.

1.5.1.2. Hypothese 2: Unter Cortisolsuppression ist in der Nikotindeprivationsphase eine geringere Verschlechterung der Befindlichkeit unter Deprivation zu erwarten als ohne Cortisolsuppression

1.5.1.3. Hypothese 3: Unter Cortisolsuppression ist ein geringerer Anstieg des Rauchverlangens unter Deprivation zu erwarten.

1.5.2.: Stressphase: Der Einfluss von Stress und Nikotindeprivation auf Cortisolspiegel, Befindlichkeit und Rauchverlangen ohne medikamentöse Cortisol-suppression

In Fragestellung 2 soll zunächst anhand der Hypothese 4 überprüft werden, ob der verwendete Stressor in der Lage ist, bei den Probanden eine Stressreaktion hervorzurufen. Um den Effekt des Stresserlebens unter der Deprivation ohne medikamentöse Beeinflussung zu prüfen, wurde nur die Placebogruppe in die Untersuchung einbezogen. Aufgrund der bekannten stressbedingten Cortisolerhöhung und subjektiv erlebten Belastung und der bei vielen Rauchern beobachteten Erhöhung des Rauchbedürfnisses unter Stress sollte eine deutliche Erhöhung des Rauchverlangens gepaart mit einer deutlichen Stimmungsverschlechterung eintreten. Es lassen sich folgende Hypothesen formulieren:

1.5.2.1. Hypothese 4: Unter Nikotindeprivation und zusätzlichem experimentellem Stress ist ohne medikamentöse Cortisol-suppression eine Erhöhung des Cortisolspiegels verglichen mit einer Non- Stress- Bedingung zu erwarten.

1.5.2.2. Hypothese 5: Unter Nikotindeprivation und zusätzlichem Einfluss von Stress ist ohne medikamentöse Cortisol-suppression eine stärkere Stimmungsverschlechterung verglichen mit einer Non- Stress- Bedingung zu erwarten.

1.5.2.3. Hypothese 6: Unter Nikotindeprivation und zusätzlichem Einfluss von Stress ist ohne medikamentöse Cortisol-suppression eine deutlichere Zunahme des Rauchverlangens verglichen mit einer Non- Stress- Bedingung zu erwarten.

1.5.3.: Stressphase: Die Interaktion von Metyrapon und Stress in Bezug auf Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen nach Deprivation

In Fragestellung 3 wird nun untersucht, ob experimenteller Stress in Kombination mit Cortisolsuppression einen messbaren Einfluss auf den Plasmacortisolspiegel, Befindlichkeit und Rauchverlangen haben und ob eine Wechselwirkung zwischen den beiden Faktoren besteht. Die Wirksamkeit der medikamentösen Cortisolsuppression unter der Bedingung Stress wird in Hypothese 7 überprüft. Die der Studie zugrunde liegende Vermutung ist, dass die Höhe des Cortisolspiegels einen erheblichen Einfluss auf Suchtverhalten und Substanz- bzw. Nikotinmissbrauch hat. Eine Suppression des Cortisols sollte also zunächst auch unter der experimentellen Bedingung Stress erfolgreich bleiben, der Plasmacortisolspiegel sollte durch die Medikamentenwirkung auch unter Stress niedriger sein als in der Placebogruppe. Weiterhin sollte sich durch die Suppression eine Minderung der unter Deprivation und zusätzlichem Stress auftretenden Stimmungsverschlechterung sowie eine Minderung des Cravings einstellen. Nachdem zunächst der Effekt von Stress unter Deprivation in den Hypothesen 4-6 getrennt untersucht wurde, wird nun getestet, ob die Cortisolsuppression in Kombination mit experimentellem Stress einen nachweisbaren Einfluss auf Cortisolspiegel, Befindlichkeit und Craving im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgruppen hat.

1.5.3.1. Hypothese 7: Die Wirkung der experimentellen Bedingung Stress auf den Plasmacortisolspiegel wird durch die Cortisolblockade gemindert bzw. antagonisiert, die Cortisolsuppression wird durch die experimentelle Bedingung Stress nicht durchbrochen; es existiert eine Wechselwirkung von experimentellem Stress und Medikament auf den Plasmacortisolspiegel der Probanden

1.5.3.2. Hypothese 8: Die Wirkung der experimentellen Bedingung Stress auf die Befindlichkeit wird durch die Cortisolsuppression gemindert, es existiert eine Wechselwirkung von Metyrapon und experimentellem Stress auf die Befindlichkeit der Probanden

1.5.3.3. Hypothese 9: Die Wirkung der experimentellen Bedingung Stress auf das Rauchverlangen wird durch die Cortisolsuppression gemindert, es existiert eine Wechselwirkung von Metyrapon und experimentellem Stress auf das Rauchverlangen

1.5.4.: Rauchphase: Einfluss der Cortisolsuppression auf Nikotinwirkung bzgl. Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Non-Stress- Gruppe

Folgende Hypothesen beziehen sich auf die veränderte Wirkung des Nikotins durch die Blockade des Stresshormons Cortisol. Um die reine Medikamentenwirkung auf die Nikotinwirkung zu untersuchen, wurde nur die Gruppe ohne experimentelle Bedingung Stress eingeschlossen. Nikotinzufuhr erhöht unabhängig von der Bedingung Stress den Plasmacortisolspiegel. Falls Cortisol selbst belohnende und damit Abhängigkeit erzeugende Eigenschaften besitzt, sollte durch die Blockade der Cortisolausschüttung in der Medikamentengruppe die Nikotinwirkung herabgesetzt und das Craving nach Nikotinzufuhr weniger gemindert werden als in der Placebogruppe.

1.5.4.1. Hypothese 10: Die Cortisolblockade wird durch das Rauchen nicht durchbrochen

1.5.4.2. Hypothese 11: Nach Nikotinzufuhr verbessert sich die Befindlichkeit der Probanden der Medikamentengruppe geringer als die der Placebogruppe

1.5.4.3. Hypothese 12: Nach Nikotinzufuhr lässt das Craving in der Medikamentengruppe weniger nach als in der Placebogruppe

1.5.5.: Rauchphase: Einfluss von Stress auf Nikotinwirkung bzgl. Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Placebogruppe.

Da Nikotin für den abhängigen Raucher nach Deprivation eine Erleichterung mit einer deutlichen Stimmungsverbesserung und Abnahme des Rauchverlangens darstellt, wird bei zusätzlichem experimentellem Stress die Stimmung stärker durch Rauchen verbessert und das Rauchverlangen stärker reduziert als in der Non-Stress Gruppe.

Um den reinen Effekt der experimentellen Bedingung Stress darzustellen, wurden die folgenden Fragestellungen nur an der Placebogruppe untersucht.

1.5.5.1. Hypothese 13: Der Effekt der experimentellen Stresssituation überwiegt den Effekt des Rauchens bezüglich der Erhöhung des Plasmacortisolspiegels

1.5.5.2. Hypothese 14: Nach experimentellem Stress und Deprivation zeigt sich nach Nikotinapplikation eine deutlichere Stimmungsverbesserung im Vergleich zu einer Non-Stress- Bedingung.

1.5.5.3. Hypothese 15: Nach experimentellem Stress und Deprivation zeigt sich nach Nikotinapplikation eine deutlichere Verminderung des Cravings im Vergleich zu einer Non- Stress- Bedingung.

1.5.6.: Rauchphase: Die Interaktion von Metyrapon und Stress auf Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen nach Nikotinkonsum

In den folgenden drei Hypothesen soll anhand der Gesamtgruppe getestet werden, ob eine Interaktion von Stress und Metyrapon existiert bzgl. des Plasmacortisolspiegels, der Befindlichkeit und des Rauchverlangens nach Nikotinkonsum.

1.5.6.1. Hypothese 16: Die Wirkung der experimentellen Bedingung Stress auf den Plasmacortisolspiegel in der Rauchphase wird durch Metyrapon gemindert, es existiert eine Wechselwirkung zwischen Metyrapon und Stress auf den Plasmacortisolspiegel in der Rauchphase.

1.5.6.2. Hypothese 17: Die Wirkung der experimentellen Bedingung Stress auf die Befindlichkeit in der Rauchphase wird durch Metyrapon gemindert, es existiert eine Wechselwirkung von Metyrapon und Stress auf die Befindlichkeit in der Rauchphase

1.5.6.3. Hypothese 18: Die Wirkung der experimentellen Bedingung Stress auf das Rauchverlangen wird durch Metyrapon gemindert, es existiert eine Wechselwirkung von Metyrapon und Stress auf das Rauchverlangen in der Rauchphase

1.5.7.: Rauchphase: Bewertung des Nikotinkonsums durch die Probanden anhand der visuellen Analogskala; Einfluss von Stress und Cortisolblockade auf die Bewertung des Nikotinkonsums

Zuletzt soll die Bewertung des Zigarettenrauchens durch die Probanden geprüft werden. Es werden die experimentelle Bedingung Stress/ Non-Stress und Placebo/ Medikament gegenübergestellt. Zunächst soll die reine Medikamentenwirkung getestet werden, einbezogen wurden demnach nur die Probanden der Non- Stress-Gruppe. In Hypothese 23 wird der reine Effekt der experimentellen Bedingung Stress untersucht, demnach wurden nur die Probanden der Placebogruppe einbezogen. Hypothese 24 testet anhand der Gesamtgruppe, ob eine Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress bezüglich der Zigarettenbewertung existiert.

1.5.7.1. Hypothese 19: Unter Cortisolblockade wird der Nikotinkonsum ohne experimentellem Stress negativer bewertet als ohne Blockade

1.5.7.2. Hypothese 20: Nach Stress wird der Nikotinkonsum in der Placebogruppe positiver bewertet als ohne Stress

1.5.7.3. Hypothese 21: Es existiert eine Wechselwirkung zwischen Stress und Cortisolblockade in Bezug auf den Zigarettenkonsum

Unten angeführte Tabelle soll zur besseren Übersicht einen Überblick über die Hypothesen, untersuchten Faktoren bzw. Gruppen sowie die Größe der Gruppe bieten

Tabelle 1.5.: Zusammenfassender Überblick über die Hypothesen zu den einzelnen Versuchsphasen und den darin untersuchten Faktoren sowie den zugehörigen Gruppen

Phase	Hypothese (Nummer)	Untersuchte Faktoren	Untersuchte Gruppen	N
Deprivation	1	Medikament vs. Placebo auf Cortisolspiegel	Gesamtgruppe	80
	2	Medikament vs. Placebo auf Befindlichkeit	Gesamtgruppe	80
	3	Medikament vs. Placebo auf Rauchverlangen	Gesamtgruppe	80
Stress	4	Stress vs. Non- Stress auf Cortisolspiegel	Placebogruppe	40
	5	Stress vs. Non- Stress auf Befindlichkeit	Placebogruppe	40
	6	Stress vs. Non- Stress auf Rauchverlangen	Placebogruppe	40
	7	Interaktion Stress und Medikament auf Cortisolspiegel	Gesamtgruppe	80
	8	Interaktion Stress und Medikament auf Befindlichkeit	Gesamtgruppe	80
	9	Interaktion Stress und Medikament auf Rauchverlangen	Gesamtgruppe	80
Rauchen	10	Medikament vs. Placebo auf Cortisolspiegel	Non- Stress- Gruppe	40
	11	Medikament vs., Placebo auf Befindlichkeit	Non- Stress- Gruppe	40
	12	Medikament vs. Placebo auf Rauchverlangen	Non- Stress- Gruppe	40
	13	Stress vs. Non- Stress auf Cortisolspiegel	Placebogruppe	40
	14	Stress vs. Non- Stress auf Befindlichkeit	Placebogruppe	40
	15	Stress vs. Non- Stress auf Rauchverlangen	Placebogruppe	40
	16	Interaktion Stress und Medikament auf Cortisolspiegel	Gesamtgruppe	80
	17	Interaktion Stress und Medikament auf Befindlichkeit	Gesamtgruppe	80
	18	Interaktion Stress und Medikament auf Rauchverlangen	Gesamtgruppe	80

Phase	Hypothese (Nummer)	Untersuchte Faktoren	Untersuchte Gruppen	N
Rauchen	19	Medikament auf Zigarettenbewertung	Non- Stress- Gruppe	40
	20	Stress auf Zigarettenbewertung	Placebogruppe	40
	21	Interaktion von Stress und Medikament auf Zigarettenbewertung	Gesamtgruppe	80

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Stichprobe

Die hier dargestellte Studie stützt sich auf Untersuchungen an 80 gesunden männlichen Rauchern, deren Alter sich von 18- 38 Jahren erstreckte.

Gewonnen wurden die Probanden durch Aushänge in der Mensa und im Fachbereich Psychologie, durch Anzeigen in einem Stadtmagazin sowie durch persönliche Ansprache und Mundpropaganda, die Aufwandsentschädigung für die Teilnahme betrug 100,- DM.

Mit den Interessenten wurde zunächst telefonisch ein Vortermine vereinbart, in dem sie Informationen über den Versuch erhielten und einen Gesundheitsfragebogen sowie einen Fragebogen zum täglichen Zigarettenkonsum auszufüllen hatten.

Der zweite Bogen erfasste die Rauchgewohnheiten und diente zur Definition der **Einschlusskriterien**: Rauchen von ≥ 15 Zigaretten pro Tag seit mehr als 1 Jahr, in ersterem wurden die gesundheitlichen **Ausschlusskriterien** erfasst:

akute und chronische Herz- Kreislauferkrankungen, allergische Reaktionen und Asthma, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen und andere hormonelle Erkrankungen sowie Anfallsleiden vorherige psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlung; weiterhin Einnahme von hormonal wirksamen Medikamenten (Cortison, Schilddrüsenhormone), Betablockern und anderen Antihypertensiva.

Waren beide Bedingungen erfüllt, musste der Proband eine Einverständniserklärung (siehe Anhang) unterzeichnen und erhielt eine Mappe mit Fragebögen zu habituellen Merkmalen, die zum Haupttermin ausgefüllt mitgebracht werden sollten. Die Studie war von der Ethikkommission der Deutschen Gesellschaft für Psychologie genehmigt worden.

2.2. Versuchsplan

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um einen zweifaktoriellen Versuchsplan mit den Faktoren Stress vs. Non- Stress und Placebo vs. Cortisolsynthesehemmung. Die beiden zusätzlichen Experimentalbedingungen Nikotinprivation von 4 Stunden

und das Rauchen von zwei Zigaretten kurz vor Versuchsende waren Faktoren, denen die Gesamtgruppe unterworfen wurde. Die N= 80 Vpn wurden in Gruppen von je 20 Versuchspersonen aufgeteilt und randomisiert den Versuchsbedingungen zugeordnet. Die Übersicht über die Gruppen gibt Tab. 2.2.

Tabelle 2.2.: 2x 2- faktorieller Versuchsplan (Faktor Bedingung: Stress vs. Non- Stress, Faktor Medikation vs. Placebo), N= 80

Medikament		Placebo	
Stress	Non- Stress	Stress	Non- Stress
20	20	20	20

2.3. Abhängige Variablen

2.3.1. Erfassung der Befindlichkeit: BSKE

Die Befindlichkeit der Probanden vor, während und nach der Deprivation sowie nach der Stressphase wurde im Lauf des Versuchs insgesamt sechs Mal anhand der BSKE (**B**efindlichkeits**s**kalierung nach **K**ategorien und **E**igenschaftswörtern) von Janke erfasst. In diesem Test wird der momentane Gefühlzustand des Probanden anhand von 18 Substantiven (Items) erfasst, die durch 2-3 Adjektive näher charakterisiert werden. Der Proband schätzt seine situative Befindlichkeit auf einer siebenstufigen Skala ein von „trifft gar nicht zu“ bis „trifft sehr zu“

Die 18 Items der BSKE wurden einer Faktorenanalyse mit Varimaxrotation unterzogen, es resultierten daraus vier übergeordnete Faktoren: 1. psychische/ physische Erregung, 2. negativer Affekt/ Missstimmung, 3. Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit, 4. Müdigkeit/ Energielosigkeit. Die Items und Faktoren sind in der folgenden Tabelle 2.3.1. dargestellt.

Tabelle 2.3.1.: Items und Faktoren der BSKE

Item	Items	Faktor
1	Innere Erregtheit	Psych./ phys. Erregung
5	Angst	Psych./ phys. Erregung
6	Körperliche Erregtheit	Psych./ phys. Erregung
9	Mundtrockenheit	Psych./ phys. Erregung
16	Körperliches Unwohlsein (Schwindel)	Psych./ phys. Erregung
17	Innere Anspannung	Psych./ phys. Erregung
14	Zittrigkeit	Psych./ phys. Erregung
3	Energielosigkeit	Müdigkeit/ Energielosigkeit
15	Müdigkeit	Müdigkeit/ Energielosigkeit
7	Aktivität	Aktiviertheit/ Konzentriertheit
11	Wachheit	Aktiviertheit/ Konzentriertheit
18	Konzentriertheit	Aktiviertheit/ Konzentriertheit
2	Seelisches Wohlbefinden	Neg. Affekt/ Missstimmung
4	Missstimmung	Neg. Affekt/ Missstimmung
8	Innere Entspannung	Neg. Affekt/ Missstimmung
10	Freude	Neg. Affekt/ Missstimmung
12	Traurigkeit	Neg. Affekt/ Missstimmung
13	Ärger	Neg. Affekt/ Missstimmung

2.3.2. Erfassung des Rauchverlangens (QSU)

Die Ausprägung des Craving, also des Rauchverlangens, wurde anhand des QSU (**Q**uestionnaire on **S**moking **U**rges) von Tiffany und Drobes (1991) fünf Mal im Laufe des Experiments, z. T. zeitgleich mit der Befindlichkeit, erfasst. In dieser Studie wurde eine Kurzform des Tests verwendet (dt. Bearbeitung durch die Abt. für Med. Psychologie der Universität Tübingen), die zehn Items umfasst.

Kurze und lange Form des Tests beinhalten Items aus Verlangen zu Rauchen, Antizipation positiver Effekte des Rauchens, Antizipation der Beendigung von negativen (Entzugs-) Effekten und die Intention zu Rauchen. Die Probanden bewerten, inwieweit zehn Aussagen auf sie zutreffen, wobei die Bewertung von „trifft überhaupt nicht zu“ bis „trifft ausgesprochen zu“ reicht. Die Autoren des Tests konnten die Items durch Faktorenanalyse zwei übergeordneten Faktoren zuordnen.

Der erste Faktor erfasst das konkrete Verlangen zu rauchen, der zweite Faktor erfasst die Antizipation positiver Effekte, die durch das Rauchen ausgelöst werden. Die Auswertung beruht auf Addition der Skalenwerte der Einzelitems (s. Tabelle 2.3.2.). In den Auswertungen wurde nur der Gesamtwert des QSU verwendet.

Tabelle 2.3.2. :Items des QSU

Item	Faktor
Ich habe jetzt gerade den Wunsch nach einer Zigarette. (Item 1)	1
Nichts wäre besser, als jetzt eine Zigarette zu rauchen. (Item 2)	2
Wenn ich jetzt eine Zigarette angeboten bekäme, würde ich sie sofort rauchen. (Item 3)	1
Ich hätte die Dinge besser im Griff, wenn ich jetzt rauchen würde. (Item 4)	2
Das einzige, was ich jetzt gerne hätte, wäre eine Zigarette. (Item 5)	2
Ich verspüre gerade jetzt den Drang nach einer Zigarette. (Item 6)	1
Eine Zigarette würde jetzt gut schmecken. (Item 7)	1
Ich würde fast alles tun, um jetzt eine Zigarette zu bekommen. (Item 8)	2
Rauchen würde meine gedämpfte Stimmung jetzt verbessern. (Item 9)	2
Ich werde rauchen, sobald ich die Möglichkeit dazu habe. (Item 10)	1

2.3.3. Rauchbedürfnis: Computerspiel „Craver“

Da die Auswertung des Computerspiels zur Erfassung des Rauchbedürfnisses in die Auswertung der vorliegenden Arbeit nicht mit einfließt, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

2.3.4. Rauchbedürfnis: Tätigkeitspräferenz- Fragebogen (TPF)

Dieser Test diente der Erfassung des Rauchbedürfnisses durch den Vergleich mit anderen vom Probanden besonders gern ausgeführten Tätigkeiten, wird aber ebenfalls in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

2.3.5. Bewertung der Zigarette: Visuelle Analogskala

Die in dieser Studie verwendete visuelle Analogskala misst die Bewertung der zwei nach der Stressphase „gewonnenen“ Standardzigaretten. Es handelt sich um eine für diese Studie in Gießen entwickelte Skala. Sie besteht aus fünf Aussagen, wobei sich je zwei gegenüberstehende Aussagen an den Enden einer 10 cm langen Linie befinden. Die Probanden mussten durch ein Kreuz markieren, zu welcher Aussage sie tendierten. Die Linien wurden mit dem Lineal ausgemessen, das Ergebnis in mm angegeben, die Werte konnten von 0 bis 100 variieren.

Gefragt wurde nach dem Geschmack der Zigaretten (ausgesprochen gut- ausgesprochen schlecht), nach der Stärke, der Geschmacksqualität (aromatisch vs. fade) und der Wirkung (sehr beruhigend- gar nicht beruhigend und sehr anregend- gar nicht anregend). Positiver und negativer Pol waren im Bogen permutiert.

Abb. 2.3.5.: Items der visuellen Analogskala

Die Zigarette

schmeckte

Gut ----- schlecht

empfand ich als

Stark ----- schwach

Fad ----- aromatisch *)

hat mich

sehr beruhigt ----- gar nicht

sehr angeregt ----- gar nicht.

*) Diese Skala wurde bei der Auswertung invertiert, so dass jeweils die negative Bewertung den höheren Skalenwert anzeigt

2.3.6. Cortisol

2.3.6.1. Entnahme der Blutproben

Im Verlauf des Versuchs wurden insgesamt sechs Blutproben entnommen. Die Entnahme der ersten Probe geschah direkt am Arm des Probanden nach Legen der Verweilkanüle. Die Kanüle selbst wurde um 13.15 Uhr nach Kontrolle von Puls und Blutdruck gelegt, wobei maximal zwei Versuche gestattet waren. Falls auch der zweite Versuch, eine Kanüle zu legen, nicht von Erfolg gekrönt war, wurde der Proband mit einer Aufwandsentschädigung entlassen, um Cortisol erhöhungen durch den Stress des Kanülenlegens im Rahmen zu halten. Dies kam im Verlauf der Studie jedoch nicht vor.

An den Zugang wurde ein undurchsichtiger (schwarzer) Schlauch angeschlossen, der durch ein Loch in der Wand in den Nebenraum geleitet wurde und dort wieder über einen Dreiwegehahn an ein bereits vorbereitetes handelsübliches Infusionssystem mit einer Flasche NaCl- Lösung (500 ml, 0,9 %) führte. Um die Bewegungsfreiheit der Probanden möglichst wenig einzuschränken, wurde bei Rechtshändern der linke Arm (-und umgekehrt -) bevorzugt. Der Zugang wurde zusätzlich durch Mullbinden verbunden, am selben Arm wurde eine Blutdruckmanschette zum Stauen angelegt, die ebenfalls vom Nebenraum aus bedient werden konnte. Infusionssystem, Dreiwegehahn und Pumpballon befanden sich also im Nebenzimmer, das Loch in der Wand wurde durch Watte zusätzlich abgedichtet, um Geräusche zu vermeiden. Stressreaktionen auf die Blutentnahme konnten so weitgehend vermieden werden, da der Proband nur das Aufpumpen der Manschette spürte und die Blutentnahme selbst nicht mitbekam. Das Infusionssystem wurde niedrig eingestellt (ca. 60 Tropfen/ min), damit eine Flasche Lösung für den gesamten Versuchszeitraum reichte.

Die weiteren Blutentnahmen (Blut 2- Blut 6) geschahen direkt aus dem Schlauchsystem nach Stauen, wobei die ersten 10 ml aufgrund einer möglichen Verwässerung durch die im Infusionsschlauch befindliche NaCl- Lösung verworfen wurden.

Die daraufhin entnommenen 10 ml Blut wurden 15 min bei 5000 Umdrehungen/ min in einer Beckmann- Zentrifuge zentrifugiert, der Überstand, d.h. das Plasma in gekühlte Eppendorfcups pipettiert und anschließend sofort bei – 80°C eingefroren.

2.3.6.2. Bestimmung der Proben

Die Bestimmung der gesamten Proben erfolgte nach Abschluss der Studie mit Hilfe eines Enzyme- Linked Immunosorbent Assay (ELISA) der Firma DRG, Marburg. Es handelt sich hierbei um einen kompetitiven ELISA, d. h. eine festgelegte Menge an markiertem Antigen konkurriert mit einer unbestimmten Menge an unmarkiertem Antigen in der zu bestimmenden Probe um die Bindungsstellen an einem Antikörper. Eine definierte Menge eines Enzymkonjugats wird mit einer Serumprobe auf die Mikrotiterplatte pipettiert, markiertes Cortisol des Konjugats konkurriert mit dem freien Cortisol der Probe um Bindungsstellen der antigenbeschichteten Mikrotiterplatte. Die Inkubationszeit des Tests beträgt 30 Minuten, die Zugabe einer Substratlösung macht durch eine Farbreaktion die Bindungen sichtbar. Nach Zugabe einer Stopplösung zur Unterbrechung der Reaktion wird die Probe photometrisch bei einer Extinktion von 450 nm und einer Referenzwellenlänge von 620 nm ausgewertet. Durch die optische Dichte der Farbreaktion lässt sich die Konzentration des Cortisols in der Probe berechnen.

2.4. Unabhängige Variablen

2.4.1. Hemmung der Cortisolsynthese

Metyrapon war unter dem Handelsnamen Metopiron ® bis Ende 1992 in Deutschland als rezeptpflichtiges Arzneimittel erhältlich. Aus ökonomischen Gründen wurde kein Antrag auf Nachzulassung gestellt, medizinische Gründe wie etwa neu aufgetretene Nebenwirkungen waren an dieser Entscheidung nicht beteiligt. Metopiron ist weiterhin in einigen Ländern der EU im Handel.

Die Wirkung dieses Adrenokortikostatikums beruht auf der reversiblen Hemmung der 11 β - Hydroxylase und damit des letzten Schrittes der Biosynthese des Cortisols, die Umwandlung von 11- Desoxycortisol in Cortisol in der Nebennierenrinde durch die Verhinderung der enzymatischen 11 β - Hydroxylierung am Steroidring.

Die Resorption des Wirkstoffs aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt unterschiedlich schnell. Nach Einnahme von 750mg Metopiron werden innerhalb von 30 Minuten hohe Plasmaspiegel von ca. 250 µg/ 100 ml erreicht. Nach ca. einer Stunde beträgt die maximale Wirkstoffkonzentration im Plasma durchschnittlich 370 µg/ ml. Nach vier Stunden fällt der Plasmaspiegel auf relativ niedrige Werte ab. Ein Abfall des Plasmacortisols tritt ca. zwei Stunden nach Einnahme ein (Jubiz, Matsukura, Meikle, Harada, West, Tyler (1970)).

Die Eliminationshalbwertszeit von Metyrapon beträgt ca. 30 Minuten (Jubiz et al. 1970). Aufgrund dieser kurzen Halbwertszeit erfolgte in der Studie eine dreimalige Gabe des Medikaments.

Metyrapon und sein Hauptmetabolit reduziertes Metyrapon werden vorwiegend im Urin ausgeschieden.

Metyrapon findet seine Verwendung vor allem als Funktionstest zur Prüfung der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse. Neben dem CRH- Stimulationstest gibt auch der Metopirontest Aufschluss über die Stimulierbarkeit der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden (HPA) Achse , da die Hemmung der Cortisolbiosynthese eine maximale Ausschüttung von Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) und ACTH zur Folge hat. Diese maximale Ausschüttung von ACTH bewirkt wiederum einen deutlichen überschießenden Anstieg der Cortisolvorstufen 11- Desoxycortisol, 11- Deoxycorticosteron sowie der 17- Hydroxycorticosteroide (Jubiz et al., 1970). Diese Vorstufen können in Plasma und Urin gemessen werden, um eine Aussage über die Fähigkeit der Hypophyse zur Freisetzung ACTH zu treffen, wurden allerdings hier nicht mit bestimmt. Da heute auch die direkte Bestimmung des ACTHs durch Radio- Immuno- Assays möglich ist, hat der Metopirontest an Bedeutung verloren.

Bei einmaliger Einnahme von Metopiron werden als Nebenwirkungen Magen-Darbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen), Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall und Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. allergische Hauterscheinungen beschrieben.

Längerfristige Einnahme des Medikamentes ist dem adrenogenitalen Syndrom vergleichbar. Der angeborenen, autosomal rezessiv vererbten Form des adrenogenitalen Syndroms liegt ein Enzymdefekt der Nebennierenrinde zugrunde. Die häufigste Form ist hierbei eine Störung der 21- Hydroxylase. Andere Formen

weisen eine Störung der 3 β - Hydroxylase auf, auf eine Störung der 11 β - Hydroxylase entfallen ca. 5% der Fälle. Aufgrund des Enzymdefekts ist die Nebennierenrinde trotz hoher Stimulation durch ACTH nicht oder nur unzureichend in der Lage, Gluco- und Mineralocorticoide zu bilden. Durch die fehlende negative Rückkopplung des Cortisols steigt die Produktion von ACTH an, es kommt zu einer vermehrten Bildung der Steroide, die in der Synthesekaskade vor dem Enzymdefekt stehen und die Nebennierenrinde hyperplasiert. (siehe Abbildung 2: Schematische Darstellung der Cortisolbiosynthese).

Die Zuverlässigkeit und Genauigkeit des Metyrapontests konnte durch Dickstein et al. (1986) in einer Studie mit 104 Patienten nachgewiesen werden. 31 der Patienten konnte eine sekundäre Hypophyseninsuffizienz nachgewiesen werden, die anhand weiterer Tests verifiziert werden konnte.

Rotland et al. (2002) konnten im Tierversuch nachweisen, dass Metyrapon selbst eine direkte und dosisabhängige Erhöhung der ACTH- Konzentration sowie der Glukosespiegel hervorruft. Weiterhin beobachteten sie unter der erprobten Höchstdosis von 200mg/ kg eine Aktivitätserhöhung verschiedener Hirnzentren, darunter auch des Nucleus paraventricularis. Die Aktivierung dieses Areals umfasste auch die erhöhte Ausschüttung von Corticotropin- releasing- factor und Vasopressin. Normalerweise werden diese Effekte der Wirkung des Metyrapons auf die 11 β - Hydroxylase mit indirekter Aktivitätserhöhung durch die negative Rückkopplung zugeschrieben.

Diesen Beobachtungen widerspricht jedoch eine ältere Studie von Jubiz et al. (1970). In dieser Studie wurde Probanden Metyrapon oral und Hydrocortison intravenös verabreicht. Der Plasmacortisolspiegel wurde durch Infusion von Hydrocortison bei ca. 5,0 μ g/ 100ml gehalten. Unter diesem Cortisolspiegel wurde nur ein minimaler Anstieg des ACTH beobachtet. Cortisolspiegel von 7,5 μ g/ 100ml, die durch Infusion von mindestens 15 μ g pro Kilogramm Körpergewicht erreicht wurden, konnten die Wirkung des oral verabreichten Metyrapons komplett ausgleichen.

In der hier beschriebenen Studie wurde den Probanden insgesamt eine Dosis von 1g Metyrapon verabreicht, aufgeteilt auf drei Dosen von einmalig 500 mg und zweimal 250 mg auf einen Zeitraum von 1 ½ Stunden verteilt.

Metyrapon besitzt eine Plasmahalbwertszeit von ca. 30 Minuten. Nach 4 Stunden ist die Substanz fast vollständig eliminiert. Da die höchste Dosis des Wirkstoffes um

13.30 Uhr verabreicht wurde und die Studie erst um 17.05 Uhr beendet war, ist davon auszugehen, dass das Medikament zu diesem Zeitpunkt größtenteils eliminiert war. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Medikamentes scheint eine mehrfache Gabe von kleineren Dosen sinnvoller als die einmalige Gabe einer hohen Dosis. Ein Abfall des Plasmacortisolspiegels tritt ca. zwei Stunden nach Einnahme des Medikaments ein. In der Studie wurde die erste und höchste Dosis um 13.30 Uhr (siehe oben) gegeben, weitere folgten um 14.00 Uhr und um 15.00 Uhr. Demnach ist davon auszugehen, dass zum Zeitpunkt der Stressphase, die um 15.45 Uhr begann, eine genügend große Hemmung der Cortisol synthese erreicht werden konnte. Zur besseren Verträglichkeit wurde die Medikamentengabe jeweils mit einem Glas Milch (150 ml) durchgeführt. Die Verträglichkeit wurde zudem im Eigenversuch und in Vorgängerstudien getestet und es konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden.

Aufgrund seines Wirkungsmechanismus verbietet sich die Gabe des Medikamentes bei Patienten mit vorbestehender Nebennierenrindeninsuffizienz, im Rahmen der Studie wurden mögliche Komplikationen anhand des Gesundheitsfragebogens beim Vortermin ausgeschlossen. Der Hersteller gibt als mögliche Nebenwirkungen Schwindel, Übelkeit, Benommenheit, Blutdruckabfall und allergische Reaktionen an, keiner der Probanden klagte über eine dieser Nebenwirkungen.

2.4.2. Stress

Die Bedingung "Stress" war die experimentelle Bedingung, die Probanden wurden entweder der Kontrollgruppe "Non- Stress" oder der eigentlichen Experimentalgruppe "Stress" zugeordnet. Die Stressphase an sich dauerte insgesamt 15 Minuten und setzte sich aus 10 Minuten Antizipationsphase und 5 Minuten Rechenphase zusammen. Es handelte sich um eine Abwandlung des Trier Social Stress Test (Kirschbaum, Pirke und Hellhammer, 1993), bei welchem eine freie Rede und Kopfrechnen kombiniert werden.

Die Antizipationsphase begann 10 Minuten vor der eigentlichen Stressphase, dem Probanden wurde mitgeteilt, dass die Rechenphase in Kürze beginnt und seine Ergebnisse einer unabhängigen Expertenkommission beurteilt würden und Rückschlüsse auf seine Intelligenz zuließen. Zusätzlich zum Stressor Kopfrechnen, bei dem die Probanden keinerlei Hilfsmittel wie Stift oder Papier benutzen durften

war der Stressor "public speaking" wirksam, da die Probanden die Ergebnisse laut vor der Kamera vortragen mussten, wobei die Situation der Öffentlichkeit durch eine Videoaufzeichnung simuliert wurde (vergl. Erdmann & Voigt, 1995). Der Stressor erfüllte demnach die Aspekte der Unkontrollierbarkeit, der Unbekanntheit und aufgrund der Einweisung den Aspekt der Selbstwertrelevanz. Durch die Videoaufzeichnung, also die Simulation der Öffentlichkeit sollte die Cortisolantwort noch weiter erhöht werden.

In der eigentlichen Rechenphase stand den Probanden keinerlei Hilfsmittel zur Verfügung, es handelte sich um reines Kopfrechnen ("mental arithmetic"). Die Aufgabe bestand aus Subtraktion einer Konstanten von einer vierstelligen Zahl mit anschließender Addition einer Zahl zur Konstanten und erneute Subtraktion vom vorherigen Ergebnis. Ziel war es, möglichst viele Lösungszahlen zu errechnen. Beide Stressoren wurden bereits im entsprechenden Kapitel dargestellt, verschiedene Studien belegen ihre Wirksamkeit.

Probanden der Non- Stress- Gruppe durften sich weiter ihrer mitgebrachten Lektüre widmen.

2.5. Versuchsablauf

Der Versuch begann regelmäßig um 11.45 Uhr und fand in einem standardisierten Versuchsraum des Fachbereichs Psychologie der Justus- Liebig- Universität Gießen im 5. Stock statt (Raum 508 und 509, Gebäude F). Die Arbeitsgruppe bestand aus einer Psychologie- Diplomarbeitkandidatin und einem Humanmedizin- Doktoranden. Aufgabe der Psychologie- Studentin war Betreuung des Probanden über den gesamten Versuch, Anleitung und Durchführung der psychologisch- diagnostischen Tests , Kontrolle der Fragebögen auf Vollständigkeit, Entnahme der Speichelproben (hier nicht berücksichtigt) sowie Auszahlung des Geldes am Ende des Versuchs. Aufgabe des Medizinstudenten war die Kontrolle von Puls und Blutdruck sowie Legen der intravenösen Verweilkanüle, Blutentnahme und Aufarbeitung des gewonnenen Blutes.

Nach Begrüßung der Probanden durch psychologische Versuchsleiterin und medizinischen Versuchsleiter wurden zunächst die zu Hause bearbeiteten Fragebögen entgegengenommen, der Proband wurde gewogen und seine Größe gemessen.

Der Proband konnte anschließend sein Mittagessen aus drei Fertiggerichten mit vergleichbarem Kaloriengehalt wählen und wurde dann in den Versuchsraum gebracht. Die psychologische Versuchleiterin kontrollierte inzwischen die zu Hause ausgefüllten Fragebögen auf Vollständigkeit.

Um 12.00 Uhr erfolgte die Entnahme der ersten Speichelprobe (Speichel 1), während der Proband den ersten Fragebogen TPF ("Tätigkeit") ausfüllte. Das Mittagessen wurde um 12.10 Uhr zusammen mit einem Glas Wasser (150 ml) gereicht, wobei zum Verzehr 15 Minuten vorgesehen waren, die Probanden wurden instruiert, die Mahlzeit möglichst vollständig zu verspeisen. Daran anschließend hatten die Probanden 10 Minuten Zeit (12.25- 12.35), um auf dem Flur des Stockwerkes eine letzte Zigarette der eigenen Marke zu rauchen, Dauer der Rauchzeit wurden notiert. Nachdem die Probanden wieder im Versuchsraum Platz genommen hatten, erfolgte die erste Messung des Cravings durch den Cravingkomplex 1 ab 12.35 Uhr, bestehend aus einem Computerspiel ("Craver"), sowie aus zwei Fragebögen zur Erfassung der Befindlichkeit (BSKE 1) und des Cravings (QSU 1). Die Ergebnisse dieser Tests wurden später als Basiswert herangezogen. Zeitgleich begann die Deprivationsphase. Das Computerspiel bestand darin, dass der Proband entscheiden musste, ob er einen bestimmten Geldbetrag oder lieber eine Zigarette hätte. Am Ende des Spiels wurde je nach Häufigkeit entschieden, welche der beiden Möglichkeiten der Proband gewonnen hatte. Der Cravingkomplex wurde im Verlauf des Versuches noch zweimal durchgeführt, nach Ausfüllen der Fragebögen durften sich die Probanden der selbst mitgebrachten Lektüre widmen. Sämtliche Fragebögen des Versuchstages waren in Ringbuchform in der richtigen Reihenfolge zusammengeheftet, die einzelnen Zeitpunkte durch Stoppschilder gekennzeichnet, weiterarbeiten sollte nur auf ausdrückliche Anweisung erfolgen.

Letzter Toilettenbesuch fand um 13.00 Uhr statt. Die Probanden wurden gebeten, diesen zu nutzen, da ein späteres Aufsuchen der Toilette nach gelegter Verweilkanüle aufgrund der Versuchsanordnung sehr störend war.

Das Infusionssystem zum Offenhalten des venösen Zugangs wurde vor dem Legen vorbereitet. Es handelte sich um ein handelsübliches Infusionssystem, an das eine Flasche physiologische Kochsalzlösung (0,9%, 500 ml) angeschlossen wurde. An dieses Infusionssystem wurde ein Dreiwegehahn mit undurchsichtigem Verlängerungsschlauch zum Probanden angeschlossen, das gesamte System wurde vor dem Legen mit der Lösung gespült.

Das Legen des Zugangs erfolgte nach Kontrolle von Blutdruck und Puls um 13.15 Uhr, die erste Blutentnahme (Blut 1) erfolgte anschließend direkt am Arm des Probanden. Die Blutentnahmetechnik wurde bereits genauer dargestellt.

Während des gesamten Versuchszeitraums hatten die Probanden eine Glocke, mit der sie sich bemerkbar machen konnten.

Erste Medikamentengabe erfolgte um 13.30 Uhr in Form von zwei undurchsichtigen oral verabreichten Gelkapseln, wobei weder Proband noch Versuchsleiter wussten, ob es sich um Metyrapon (2x 250 mg) oder Placebo handelte. Zur besseren Verträglichkeit wurde den Probanden ein Glas Milch (150 ml) gegeben. Nächste Medikamentengabe erfolgte um 14.00 Uhr, diesmal in Form von einer Kapsel (250 mg Metyrapon/ Placebo), wiederum mit einem Glas Milch. Um 14.55 Uhr erfolgte erneut die Abnahme einer Speichelprobe (Speichel 2.1), gefolgt von der dritten und letzten Medikamentengabe (250 mg Metyrapon/ Placebo). Zeitgleich schätzten die Probanden erneut ihre Befindlichkeit anhand der BSKE 2 ein.

Nächste Speichelentnahme erfolgte dann um 15.30 Uhr (Speichel 2.2), zeitgleich mit der zweiten Blutentnahme (Blut 2) und erneutem Erfassen der Befindlichkeit (BSKE 3). Fünf Minuten später, also 15.35 Uhr erfolgte die Erfassung des Cravings (QSU 2). Um 15.45 Uhr begann die Stressphase, die Probanden der Kontrollgruppe konnten ungestört weiter ihrer eigenen Lektüre nachgehen.

Den Probanden wurde mitgeteilt, dass das eigentliche Experiment in 10 Minuten anfinde und dass die bei der Lösung der gestellten Aufgaben erzielten Ergebnisse Rückschlüsse auf die Intelligenz des Probanden zuließen. Zu diesem Zweck würden auch Videoaufnahmen gemacht und die Ergebnisse von einer unabhängigen Expertenkommission beurteilt. Zur Erhöhung des empfundenen Stresses wurde eine rückwärts laufende Uhr zum Probanden gestellt. Zusätzlich wurde der Proband instruiert, nicht zu lesen, sondern in die Kamera zu sehen. Eine Minute vor Ablauf der zehnminütigen Antizipationsphase betrat die Versuchsleiterin erneut den Raum und stellte sich hinter den Stuhl des Probanden. Nach Ablauf der 10- minütigen Antizipationsphase füllten die Probanden erneut den Fragebogen zum Erfassen des Cravings (QSU 3) sowie eine Kurzfassung des Befindlichkeitsbogens aus. Danach begann nach Instruktion der Probanden durch die Versuchsleiterin die eigentliche Rechenphase mit einer Gesamtdauer von viereinhalb Minuten, die sich aus drei Rechensequenzen von je einer Minute mit 30 Sekunden Pause zusammensetzte. Es erfolgte weder während noch nach der Rechenphase eine Rückmeldung bezüglich

der Korrektheit der erzielten Ergebnisse, Versuche der Kontaktaufnahme durch die Probanden wurden ignoriert.

Nach Beendigung der Rechensequenz um 16.00 Uhr wurde erneut eine Speichelprobe (Speichel 3) sowie ein Blutprobe (Blut 3) entnommen, nach den Proben war es dem Probanden erlaubt, 150 ml Wasser zu trinken, der Cravingkomplex 2 wurde erfasst, wobei das Computerspiel diesmal so manipuliert wurde, dass der Proband in jedem Fall das Rauchen von zwei Zigaretten gewann. Es handelte sich um zwei Standardzigaretten der Marke "Phillip Morris", Nikotingehalt 0,77 mg, Kondensatgehalt 9,1 mg. Da die Zigaretten keinen Markenaufdruck hatten, konnten die Probanden anhand dessen nicht erkennen, ob es sich um starke oder schwache Zigaretten handelte, zum Rauchen war eine Viertelstunde Zeit, die Probanden beurteilten anhand einer visuellen Analogskala, ob die Zigarette geschmeckt hatte und wie sie die Zigarette empfunden hatten.

Es folgten um 16.30 Uhr die vierte Speichelprobe (Speichel 4) sowie die vierte Blutprobe (Blut 4), anschließend der Cravingkomplex 3. Daran anschließend folgte die Blutprobe 5.

Um 16.50 Uhr folgte die letzte Speichelprobe (Speichel 5), während der Entnahme füllten die Probanden den letzten BSKE- Bogen (6) und anschließend den Tagesablaufbogen aus, der den Tagesablauf vor Versuchsbeginn erfasste. Letzte Blutentnahme erfolgte um 17.05, die Verweilkanüle wurde entfernt, der Arm verbunden, das Geld ausgezahlt. Tabelle 2.5. zeigt den genauen Versuchsablauf. In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Cortisolbestimmungen aus dem Speichel nicht mit einbezogen.

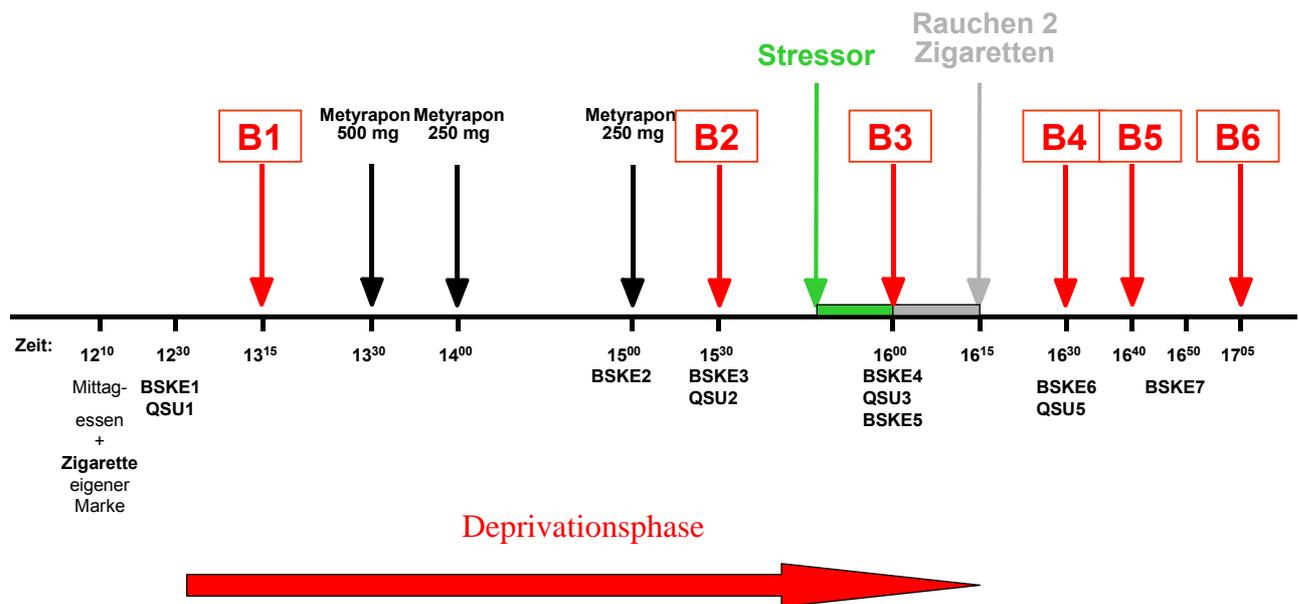
Tabelle 2.5.: Versuchsablauf

UHRZEIT	PROBEN	FRAGEBÖGEN	ABLAUF	
11.45			Begrüßung der Probanden, Messen, Wiegen, Auswahl Mittagessen	
12.00	Speichel 1			
12.10			Mittagessen	
12.25			Rauchen Zigarette eigener Marke	
12.35	Beginn Deprivationsphase	Cravingkomplex 1 (Craver, BSKE 1, QSU 1)		
13.00			Toilettengang	
13.15	Blut 1		Legen des Zugangs, dann BE	
13.30			Medikamentengabe 1 (Metyrapon 2x 250 mg/ Placebo)	
14.00			Medikamentengabe 2 (Metyrapon 1x 250 mg/ Placebo)	
14.55	Speichel 2.1			
15.00		BSKE 2	Medikamentengabe 3 (Metyrapon 1x 250 mg/ Placebo)	
15.30	Speichel 2.2 Blut 2	BSKE 3		
15.35		QSU 2		
15.45			Antizipationsphase (Kamera)	Stress-Phase
15.55		QSU 3 BSKE 4	Rechenphase (mental arithmetic)	
16.00	Speichel 3 Blut 3	Cravingkomplex 2 (Craver, BSKE 5, QSU 4)		
16.15	Ende Deprivationsphase	Visuelle Analogskalen	Rauchen Standardzigaretten	
16.30	Speichel 4 Blut 4	Cravingkomplex 3 (Craver, BSKE 6, QSU 5)		
16.40	Blut 5			
16.50	Speichel 5	BSKE 7, Tagesablaufbogen		
17.05	Blut 6			

Zur besseren Übersichtlichkeit eine weitere Darstellung des Zeitverlaufs des Experiments (Abb. 2.5.)

Zeitverlauf Experiment

B= Blutentnahme



2.6. Statistische Auswertung

Das gesamte Experiment gliedert sich in drei Phasen. Erste Phase stellt die Deprivationphase über eine Dauer von etwas mehr als 3 Stunden dar, die zweite die Stressphase mit 30 Minuten Dauer, die dritte Phase ist die Rauchphase, in der die Probanden zwei Standardzigaretten rauchen durften.

In dieser Arbeit soll die Wechselwirkung von Stress und Cortisol-suppression sowohl unter Nikotindeprivation als nach Nikotinzufuhr hinsichtlich des Cortisolspiegels, der Befindlichkeit, und des Rauchbedürfnisses untersucht werden. Daher werden die Auswertungen nicht mit Messwiederholungsanalysen, sondern für die einzelnen

Phasen getrennt unter Verwendung der gegen den jeweiligen Ausgangswert korrigierten Differenzen der Messwerte durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt, jedoch werden auch Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 0,10$ als tendenziell signifikant bezeichnet und diskutiert.

Ehe die Wechselwirkung der beiden Einflussfaktoren getestet wird, soll aber der isolierte Effekt der beiden Einflussvariablen getrennt getestet werden.

1. Auswertungen zum Effekt der Cortisolsuppression in der Deprivationsphase:

In der ersten Fragestellung wird die Auswirkung von Cortisolsuppression in der Phase der Nikotindeprivation auf Cortisolspiegel, Rauchbedürfnis und Befindlichkeit in den ersten drei Hypothesen überprüft. Als Maß für die Änderung des Plasmacortisolspiegels zur Überprüfung der Medikamentenwirkung wurde die Differenz zwischen Messzeitpunkt 2 minus 1 (15:30 minus 13.15 Uhr) herangezogen, um den reinen Effekt der Medikamentenwirkung vor Stress bzw. Rauchen zu identifizieren d.h. nach Einnahme der letzten Dosis um 15.00 Uhr. Als Maße für die Veränderung des Rauchverlangens und der Befindlichkeit unter Deprivation und Cortisolsuppression wurden die Änderungen der Messwerte des QSU 2 minus 1 zu den Zeitpunkten 15.35 minus 12.35 Uhr sowie die Differenz der Messwerte der BSKE Zeitpunkt 2 minus 1 (15.00 Uhr minus 12.35 Uhr) herangezogen. Hier wurde für jede Variable eine einfaktorielle Kovarianzanalyse berechnet, mit dem Einflussfaktor Metyrapon versus Placebo und der Kovariaten des jeweiligen Ausgangswertes zum Messzeitpunkt 1 (13.15 Uhr bei der Cortisolmessung, 12.35 Uhr bei den Variablen der Befindlichkeit und des Rauchverlangens) Für diese Auswertung konnte die Gesamtgruppe von $n = 80$ herangezogen werden.

2. Auswertungen zum Stresseffekt: Die Zeitpunkte zur Beurteilung der Stresswirkung auf das Plasmacortisol umfassten die Differenzen der Werte von Blutentnahme 3 (16:00) minus 2 (15:30). Zur Beurteilung der Befindlichkeit (BSKE) unter Stress wurden die Differenzen der Messzeitpunkte 5 (16:00) minus 3 (15:30), zur Beurteilung des Rauchverlangens (QSU) wurden die Differenzen der Messzeitpunkte 4 (16:00) minus 2 (15:35) einbezogen. Hier erfolgte die Auswertung für die reine Stresswirkung durch einfaktorielle Kovarianzanalysen mit dem Einflussfaktor Stress vs. Non-Stress und den Kovariaten der Messungen um 15.30

(für Cortisol und BSKE) resp. 15.35 (für QSU). Diese Analysen wurden nur in der Placebogruppe durchgeführt, um eine Vermengung mit der Medikamentenwirkung zu vermeiden. Der kombinierte Effekt von Stress und Cortisolsuppression wurde durch zweifaktorielle Kovarianzanalysen mit den Faktoren Stress (ja /nein) und Metyrapon vs. Placebo , ebenfalls unter Verwendung der oben genannten Ausgangswerte als Kovariaten getestet. Dies geschah in der Gesamtgruppe mit n= 80.

3. Auswertungen in der Rauchphase. Die Auswirkungen des Zigarettenrauchens konnten nicht direkt getestet werden, da alle Probanden geraucht haben und insofern keine Kontrollgruppe ohne Nikotingenuss zur Verfügung stand. Es wurde jedoch sukzessive der isolierte Einfluss von Stress und von Cortisolsuppression und anschließend ihre Interaktion auf die Untersuchungsvariablen in der Kombination mit Nikotingenuss berechnet. Der Effekt auf das Plasmacortisol wurde durch die Differenz zwischen der Messung bei Blutentnahmen 5 (16:40) und 3 (16:00), die Auswirkung auf die Befindlichkeit durch die Differenz zwischen den Zeitpunkten 6 (16:30) und 5 (16:00), die Auswirkung auf das Rauchverlangen durch die Differenz zwischen den Messwerten der Zeitpunkte 5 (16:30) und 4 (16:00) bestimmt. Da die Cortisolveränderungen meist mit einer Verzögerung von 10-15 Minuten eintreten, war für die Cortisolmessung statt der Messung 4 um 16.30 die um 16.40 als Ende der Rauchphase gewählt worden. Die Isolierten Einflussvariablen wurden durch einfaktorielle Kovarianzanalysen unter Verwendung der Werte um 16 Uhr als Kovariaten geprüft, wobei der Stresseffekt in der Placebogruppe, die Cortisolsuppression in der Non-Stress-Gruppe (jeweils n=40) geprüft wurde, die Wechselwirkung von Stress und Medikament in der Gesamtgruppe durch zweifaktorielle Kovoarianzanalysen.

Eine Zusammenfassung der Schritte bei der statistischen Auswertung ist aus Tab. 2.6 entnehmen.

Tabelle 2.6. Zusammenfassung des statistischen Vorgehens bei den einzelnen Fragestellungen

Fragestellung	Statistisches Verfahren
<p>Deprivationsphase (Hypothesen 1-3): Effekt der Cortisol-suppression innerhalb der Deprivationsphase auf</p> <p>1. Plasmacortisol</p> <p>2. Befindlichkeit (BSKE)</p> <p>3. Rauchverlangen (Craving, QSU)</p>	<p>Einfaktorielle univariate Kovarianzanalyse , Gesamtgruppe, N= 80</p> <p>UV: Medikament/ Placebo</p> <p>Messzeitpunkte 2- 1 (15:30, 13:15) Kovariate: 1 (Baselinewert 13:15)</p> <p>Messzeitpunkte 3- 1 (15:30, 12:35), Kovariate 1 (Baselinewert 12:35)</p> <p>Messzeitpunkte 2- 1 (15:35, 12:35), Kovariate 1 (Baselinewert 12:35)</p>
<p>Stressphase (Hypothesen 4-6): Effekt von experimentellem Stress ohne Cortisol-suppression unter Nikotindeprivation auf</p> <p>1. Plasmacortisol</p> <p>2. Befindlichkeit (BSKE)</p> <p>3. Rauchverlangen (QSU)</p>	<p>Einfaktorielle univariate Kovarianzanalyse, Placebogruppen, N= 40</p> <p>UV: Stress/ Non- Stress</p> <p>Messzeitpunkte 3- 2 (16:00, 15:30), Kovariate: 2 (15:30)</p> <p>Messzeitpunkte 5- 3 (16:00, 15:30), Kovariate: 3 (15:30)</p> <p>Messzeitpunkte 4- 2 (16:00, 15:35), Kovariate: 2 (15:35)</p>

Fragestellung	Statistisches Verfahren
<p>Stressphase (Hypothesen 7-9): Interaktion von Medikament und experimentellem Stress unter Deprivation bzgl.</p> <p>1. Plasmacortisol</p> <p>2. Befindlichkeit (BSKE)</p> <p>3. Rauchverlangen (QSU)</p>	<p>Zweifaktorielle univariate Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, N= 80</p> <p>UV: Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress</p> <p>Messzeitpunkte 3- 2 (16:00, 15:30), Kovariate: 2 (15:30)</p> <p>Messzeitpunkte 5- 3 (16:00, 15:30), Kovariate: 3 (15:30)</p> <p>Messzeitpunkte 4- 2 (16:00, 15:35), Kovariate: 2 (15:35)</p>
<p>Rauchphase (Hypothesen 10-12): Effekt der Cortisolsuppression unter Nikotineinwirkung bzgl.</p> <p>1. Plasmacortisol</p> <p>2. Befindlichkeit</p> <p>3. Rauchverlangen</p> <p>in der Stress Gruppe</p>	<p>Einfaktorielle univariate Kovarianzanalyse, Non-Stress- Gruppen, N= 40</p> <p>UV: Medikament/ Placebo</p> <p>Messzeitpunkte 5- 3 (16:30, 16:00), Kovariate: 5 (16:00)</p> <p>Messzeitpunkte 6- 5(16:30, 16:00), Kovariate: 5 (16:00)</p> <p>Messzeitpunkte 5- 4 (16:30, 16:00), Kovariate: 4 (16:00)</p>

Fragestellung	Statistisches Verfahren
<p>Rauchphase (Hypothesen 13- 15): Effekt von Stress unter Nikotineinwirkung bzgl.</p> <p>1. Befindlichkeit (BSKE)</p> <p>2. Rauchverlangen (QSU)</p> <p>in der Placebogruppe</p>	<p>Einfaktorielle univariate Kovarianzanalyse, Placebogruppen, N= 40</p> <p>UV: Stress/ Non- Stress</p> <p>Messzeitpunkte 6- 5 (16 :30, 16:00), Kovariate : 5 (16 :00)</p> <p>Messzeitpunkte 5- 4 (16 :30, 16:00), Kovariate : 5 (16:00)</p>
<p>Rauchphase (Hypothesen 16- 18): Interaktion von Stress und Cortisol suppression unter Nikotineinfluss bzgl.</p> <p>1. Plasmacortisol</p> <p>2. Befindlichkeit</p> <p>3. Rauchverlangen</p> <p>in der Gesamtgruppe</p>	<p>Zweifaktorielle univariate Kovarianzanalyse, N= 80</p> <p>UV: Medikament/ Placebo; Stress/ Non- Stress</p> <p>Messzeitpunkte 5-3 (16:40, 16:00) Kovariate : 3 (16:00)</p> <p>Messzeitpunkte 6- 5 (16:30, 16:00) Kovariate: 5 (16:00)</p> <p>Messzeitpunkte 5- 4 (16:30, 16:00) Kovariate: 4 (16:00)</p>

Fragestellung	Statistisches Verfahren
<p>Rauchphase (Hypothese 19): Bewertung der Zigarettenwirkung unter Cortisolsuppression</p> <p>Visuelle Analogskala</p>	<p>Univariate Varianzanalyse, Non- Stress- Gruppe, N= 40 UV: Medikament/ Placebo</p> <p>Messzeitpunkt 16:30</p>
<p>Rauchphase (Hypothese 20): Bewertung der Zigarettenwirkung nach Stress</p> <p>Visuelle Analogskala</p>	<p>Univariate Varianzanalyse, Placebogruppe, N= 40 UV: Stress/ NonStress</p> <p>Messzeitpunkt 16:30</p>
<p>Rauchphase (Hypothese 21): Interaktion von Medikament und Stress unter Nikotineinwirkung</p> <p>Visuelle Analogskala</p>	<p>Zweifaktorielle Univariate Varianzanalyse, Gesamtgruppe, N= 80 UV: Medikament/ Placebo, Stress/ NonStress</p> <p>Messzeitpunkt 16:30</p>

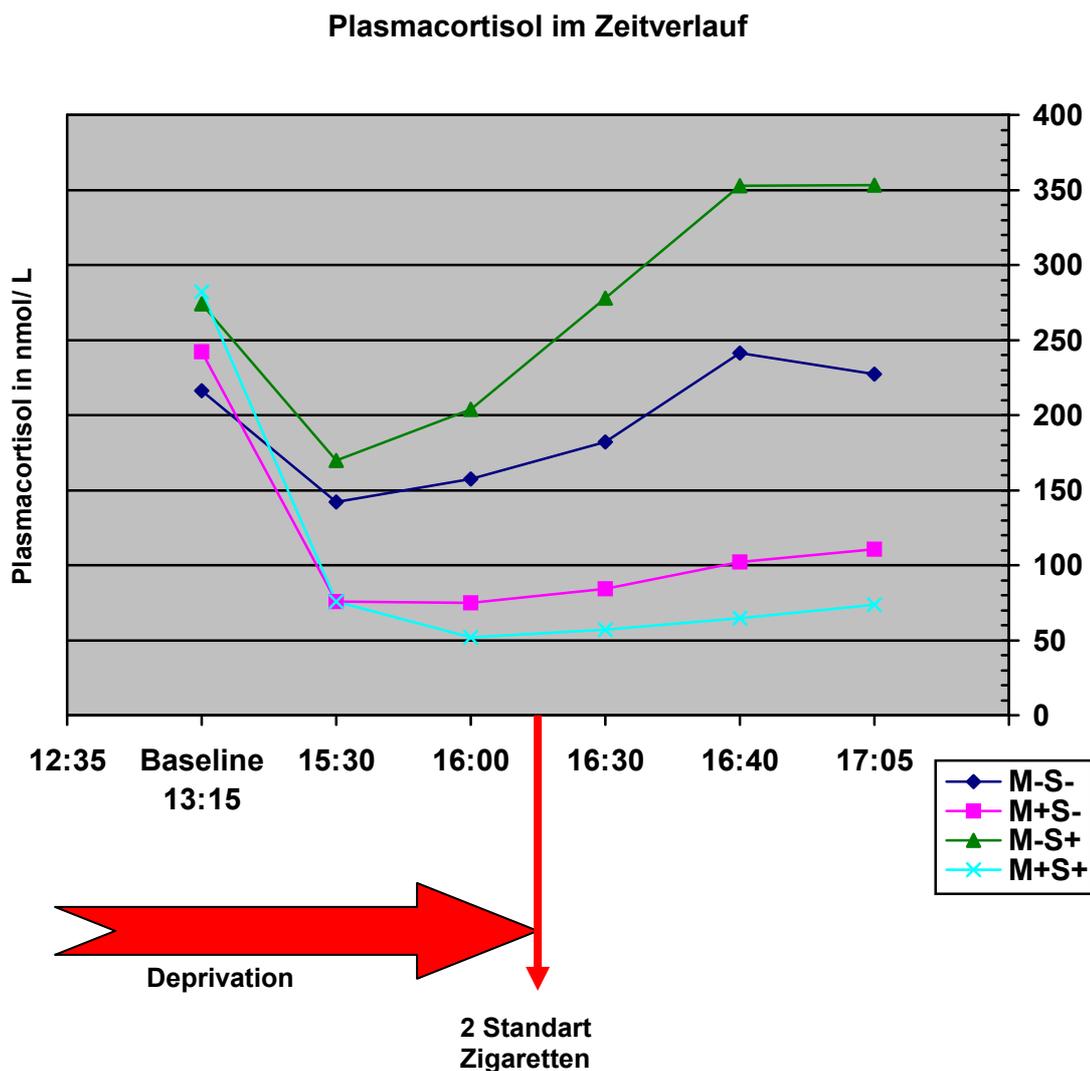
3. ERGEBNISSE

A. Deskriptiver Überblick

1. Darstellung der Cortisolverläufe (Messzeitpunkte 1-6)

In Abbildung 1. folgt die Darstellung der Verläufe des Plasmacortisols getrennt für die einzelnen Gruppen der Studie (Placebo/ Non- Stress; Placebo/Stress; Medikament/ Non- Stress; Medikament/ Stress). Zur Darstellung kommt jeweils der Mittelwert der zu dem angegebenen Zeitpunkt gemessenen Cortisolkonzentration im Plasma der Probanden der jeweiligen Gruppe.

Abbildung 1. : Darstellung der Cortisolverläufe im Plasma



2. Verlauf der Befindlichkeit (BSKE Messzeitpunkte 1-5)

Die Faktoren der BSKE werden zur besseren Übersichtlichkeit für jede Gruppe und jeden Subfaktor einzeln dargestellt.

Abbildung 2.1.: Verläufe der Befindlichkeit: Faktor 1: Psychische/ physische Erregung

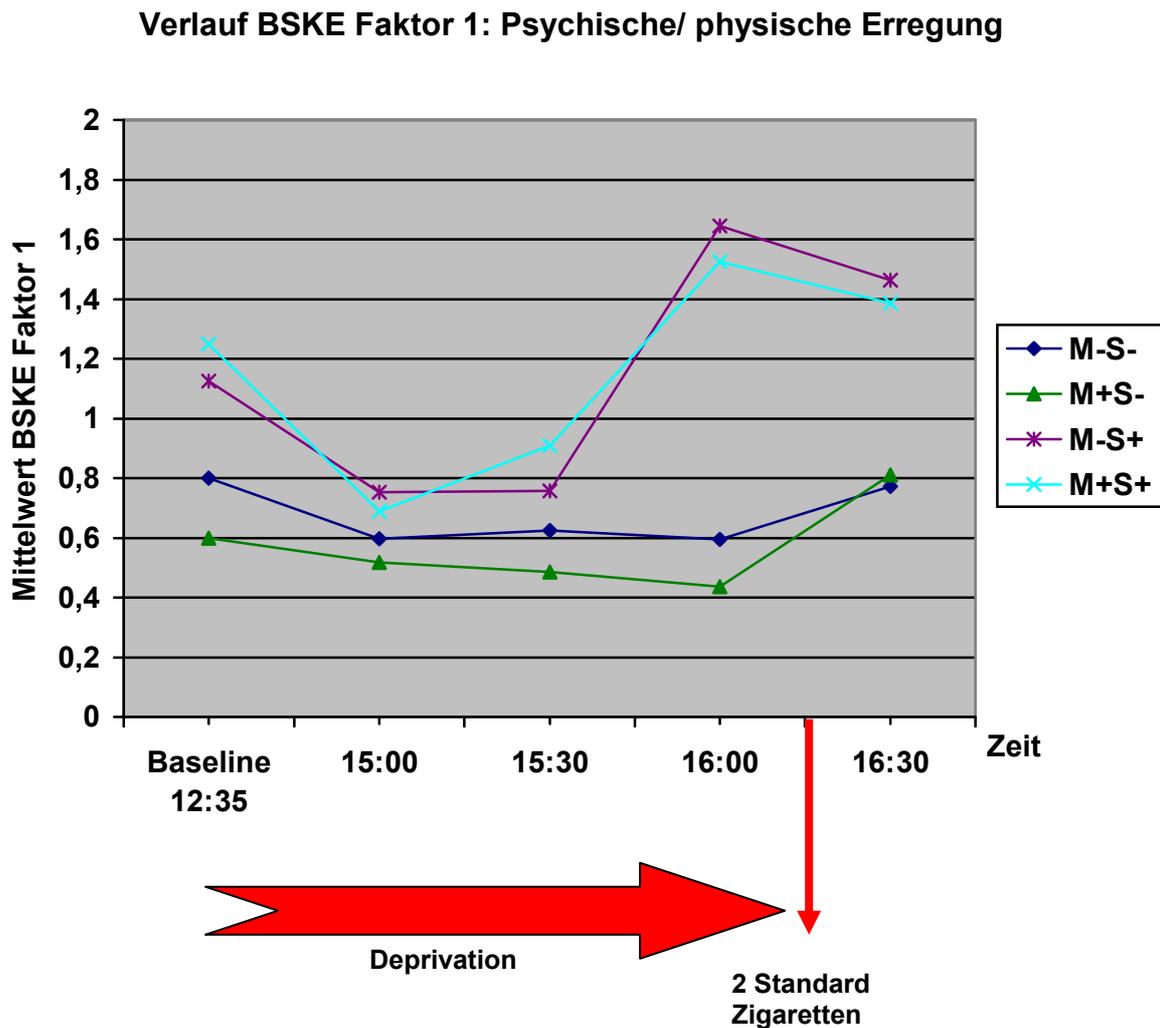


Abbildung 2.2.: Verläufe der Befindlichkeit: Faktor 2: Negativer Affekt/ Missstimmung

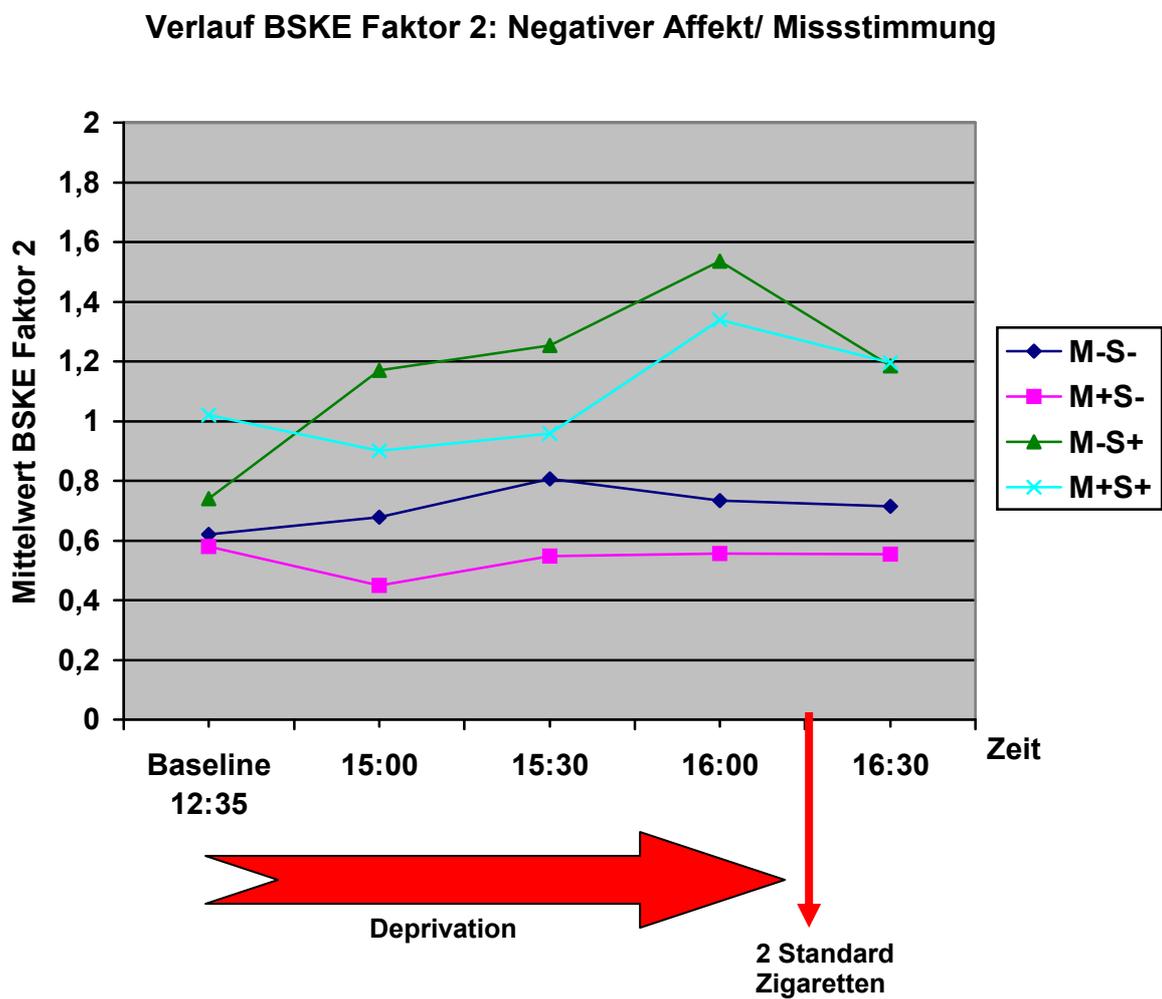


Abbildung 2.3.: Verläufe der Befindlichkeit: Faktor 3: Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit

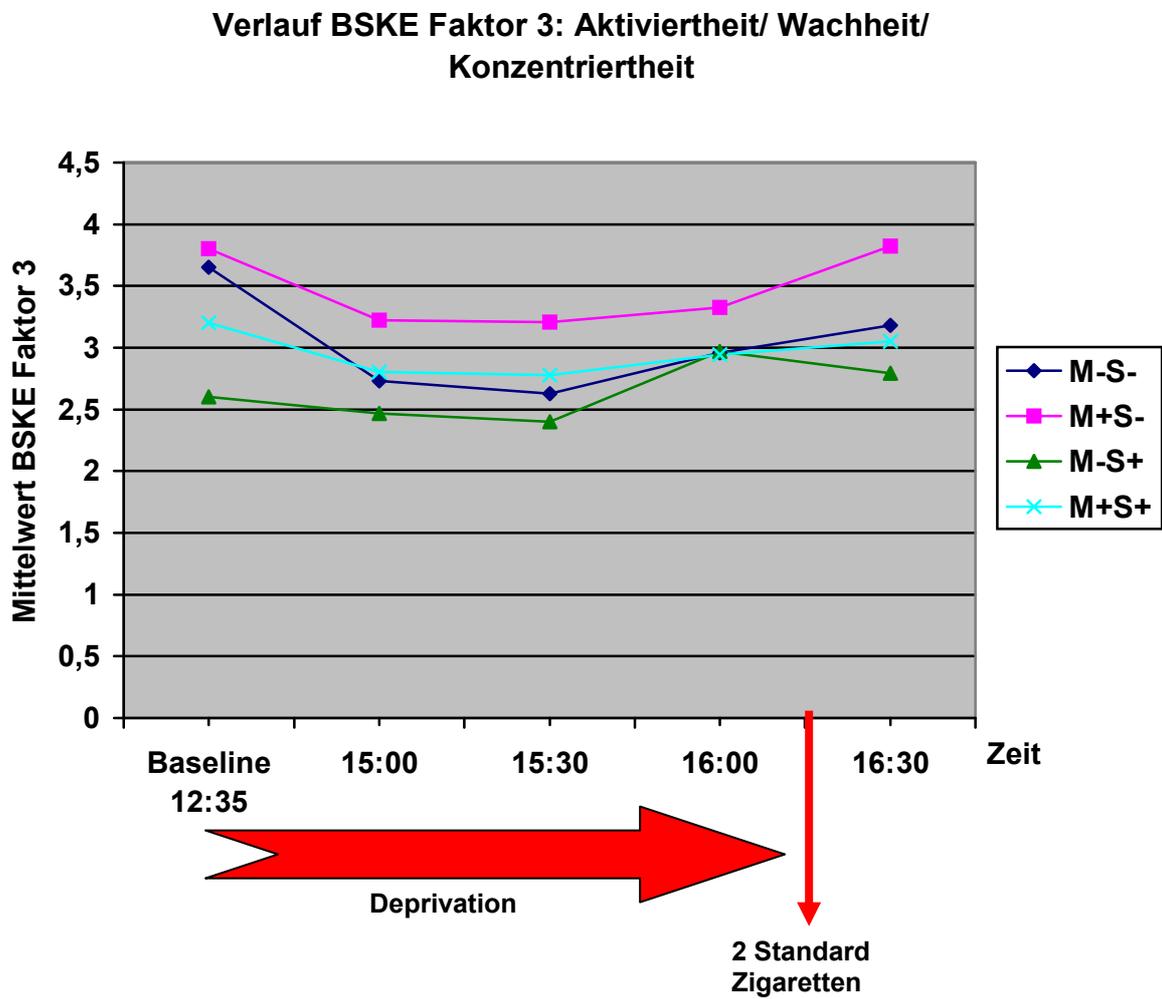
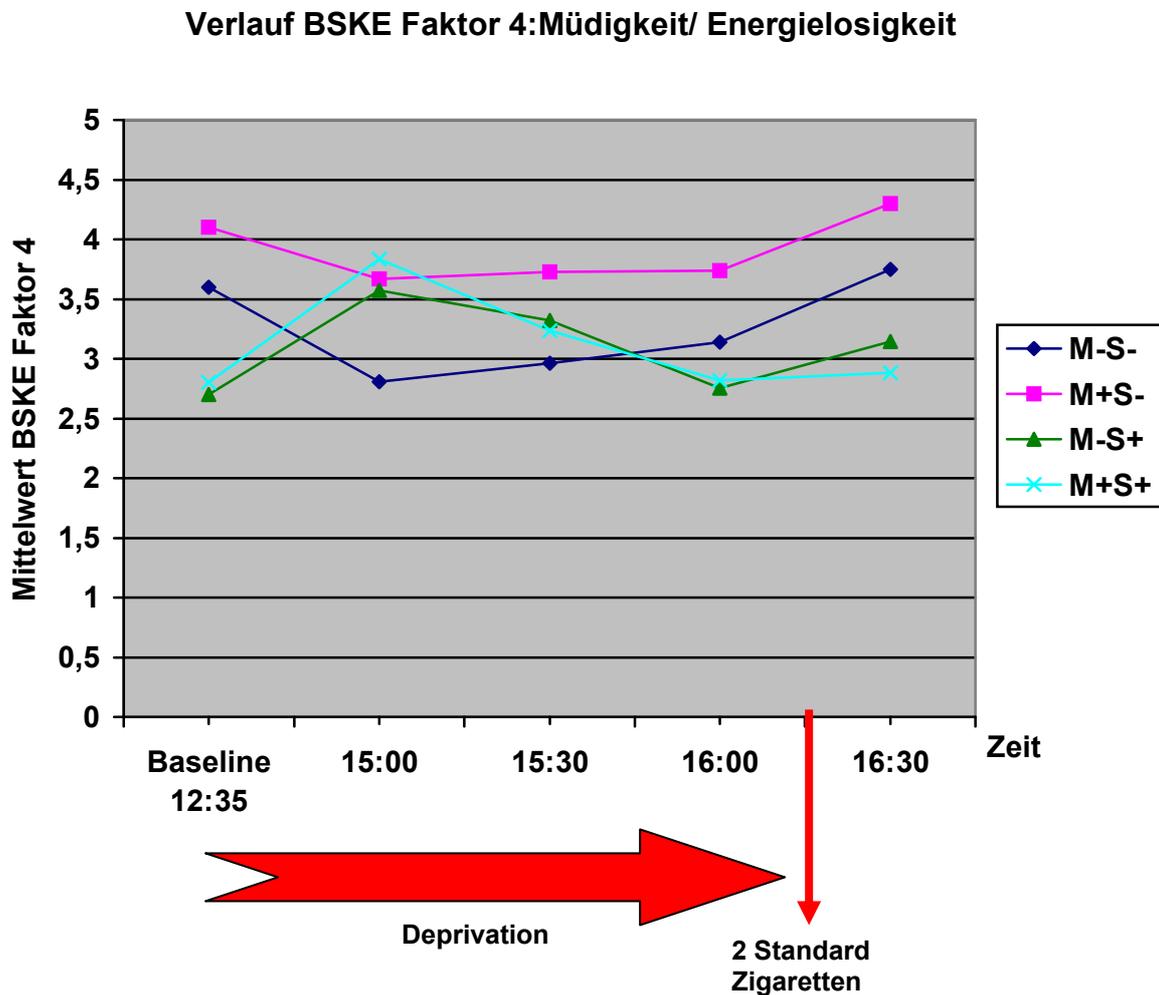


Abbildung 2.4.: Verläufe der Befindlichkeit: Faktor 4: Müdigkeit/ Energielosigkeit



3. Verlauf des Rauchverlangens (QSU 1-5)

Die folgenden Graphiken zeigen die Entwicklung des Rauchverlangens, gemessen durch den weiter oben näher erläuterten Tests QSU, also die Faktoren Verlangen zu Rauchen, Antizipation positiver Effekte des Rauchens, Antizipation der Beendigung von negativen (Entzugs-) Effekten und die Intention zu Rauchen. Durch eine Faktorenanalyse konnten die Faktoren des Tests zwei übergeordneten Faktoren zugeordnet werden. Der erste Faktor erfasst das konkrete Verlangen zu rauchen, der zweite Faktor erfasst die Antizipation positiver Effekte, die durch das Rauchen ausgelöst werden.

Die Faktoren des QSU werden der Übersichtlichkeit halber einzeln dargestellt, die einzelnen Messzeitpunkte ebenfalls der Übersichtlichkeit wegen auf drei Zeitpunkte (Baseline, Messzeitpunkt nach Deprivation, Messzeitpunkt nach Rauchen) reduziert. Die dritte Abbildung ist als Zusammenfassung des Rauchverlangens durch Kombination von Faktor eins und zwei zu verstehen.

Abbildung 3.1.:Verläufe des Faktors 1: Konkretes Verlangen zu rauchen

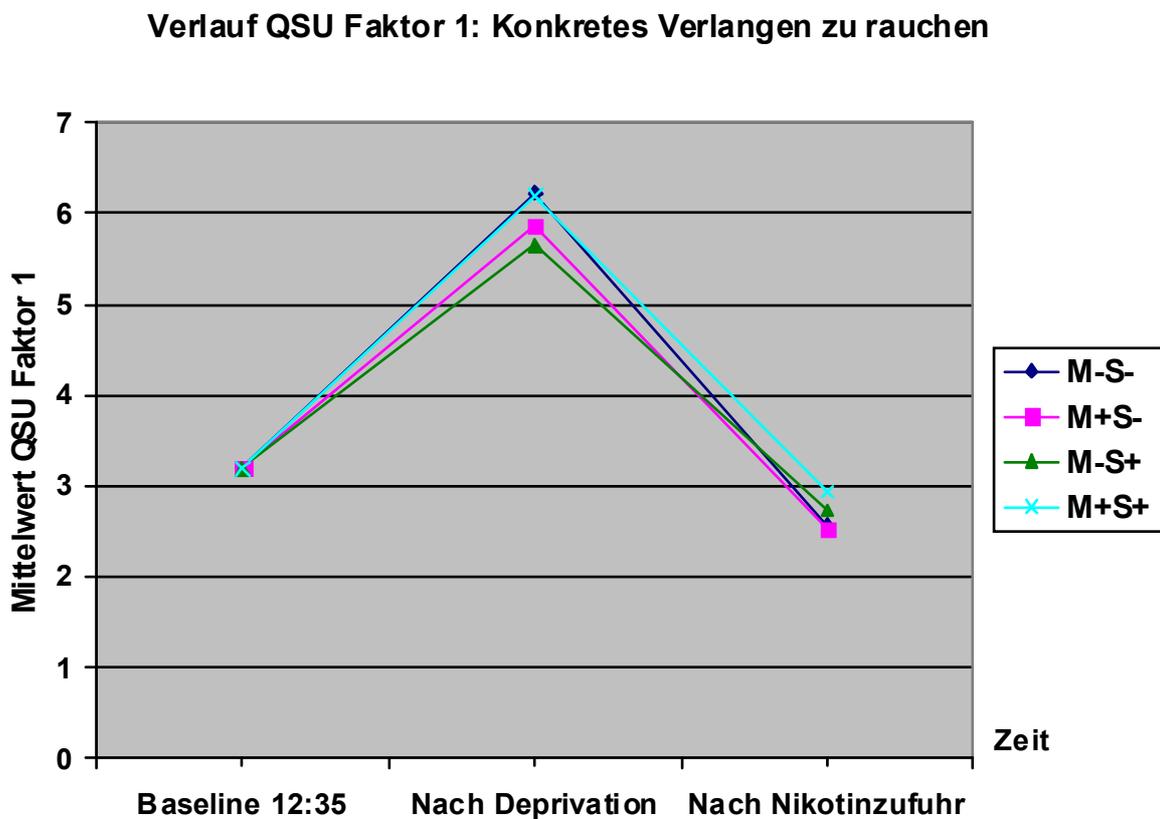


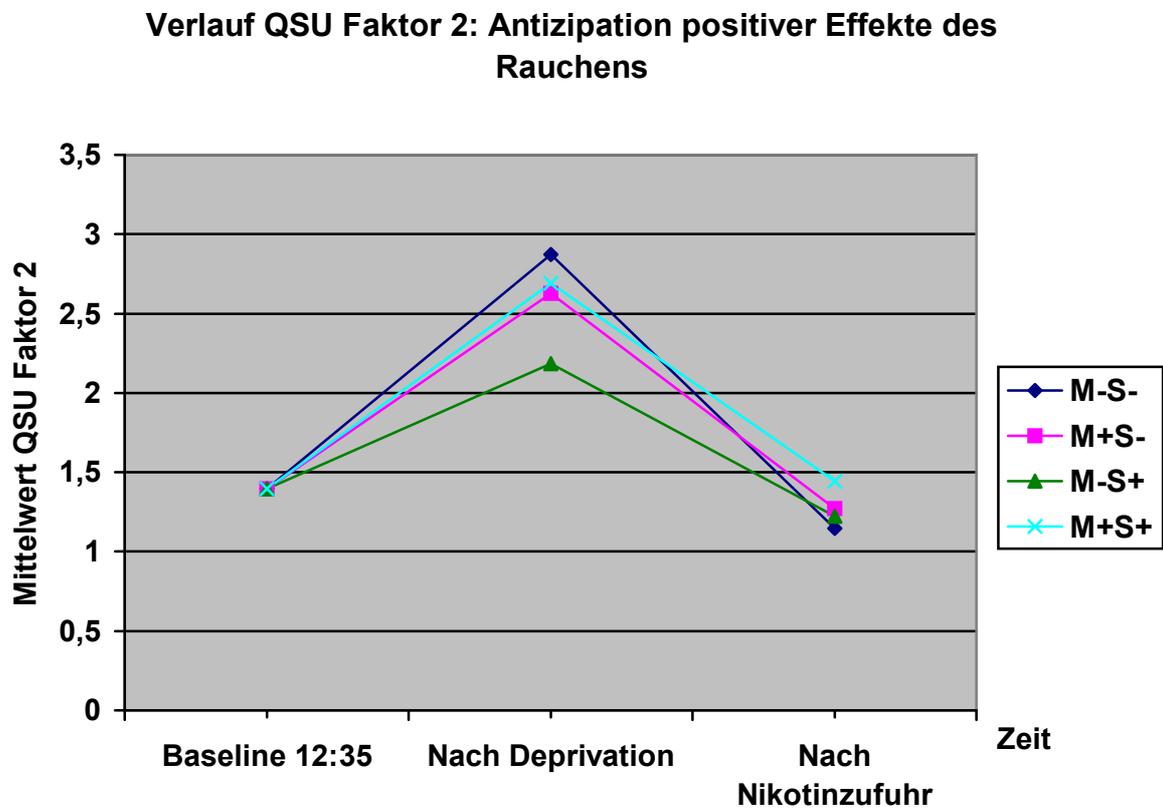
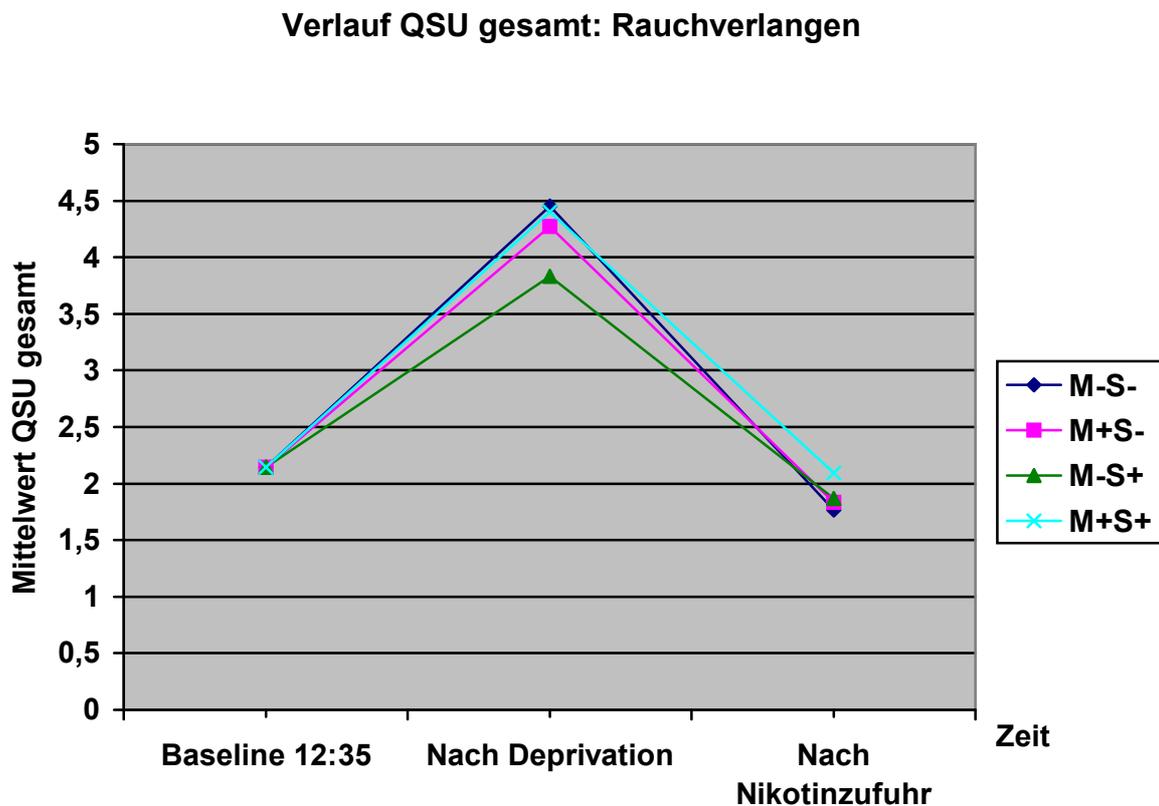
Abbildung 3.2.: Verläufe des Faktors 2: Antizipation positiver Effekte des Rauchens

Abbildung 3.3.: Verläufe des Rauchverlangens gemessen durch den QSU gesamt



B. Auswertungen zu den Hypothesen

1. Deprivationsphase: Veränderung des Cortisols, der Befindlichkeit und des Rauchverlangens in der Deprivationsphase

1.1.: Effektivität der Cortisol-suppression unter Deprivation (Hypothese 1)

Die Deprivationsphase begann vor der ersten Blutentnahme um 12.35 Uhr und endete um 16.15 Uhr nach der dritten Blutentnahme. Da das zur Suppression verwendete Medikament Metyrapon bereits nach ca. 30 Minuten wirksame Plasmaspiegel zeigt, ein Abfall des Plasmacortisols aber erst ca. zwei Stunden nach Einnahme eintritt, liegt der Zeitraum der Deprivation also im Wirkungsbereich des

Medikaments bei erster Einnahme um 13.30 Uhr, Beginn der Deprivation um 12.35 Uhr.

In Abbildung 1. unter A: „Deskriptiver Überblick“ sind die Verläufe des Plasmacortisolspiegels aller vier Versuchsgruppen dargestellt. Es findet sich ein deutlicher Abfall des Plasmacortisolspiegels in allen vier Gruppen zwischen Messzeitpunkt 1 um 13:15 Uhr und Messzeitpunkt 2 um 15:30 Uhr, der aber erwartungsgemäß bei beiden Gruppen mit Metyraponbehandlung deutlich stärker ausfällt als in den Placebogruppen. Stress und Rauchen (Messungen 3 um 16 Uhr und 4 um 16.30) bewirken bei allen Gruppen einen Anstieg des Cortisols, der erwartungsgemäß bei den cortisolsupprimierten Gruppen geringer ausfällt als unter Placebo. Die beiden Placebogruppen liegen bzgl. des Plasmacortisolspiegels deutlich über den Medikamentengruppen, wobei die Placebogruppe mit zusätzlichem experimentellen Stress wie erwartet die höchsten Cortisolwerte erreicht. Entgegen der Erwartung liegt die Medikamentengruppe mit Stressexposition bzgl. der Cortisolwerte unter der korrespondierenden Non- Stress- Gruppe.

Zur Beantwortung von Hypothese 1 erfolgten einfaktorielle univariate Kovarianzanalysen (siehe Tabelle 1.1. und Abbildung 1.1.1. sowie 1.1.2.)

Tabelle 1.1: Ergebnis der einfaktoriellen Kovarianzanalyse für die Änderung des Plasmacortisols in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon, Messpunkte 2 minus 1 (15:30, 13:15 Uhr) (Kovariate Zeitpunkt 1).

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
Cort	Placebo	-97,033	11,453	1/ 77	25,276	<0,001 signifikant
	Metyrapon	-178,581	11,453			

Abbildung 1.1.1.: Änderung Plasmacortisol in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 2- 1 (15:30, 13:15 Uhr)

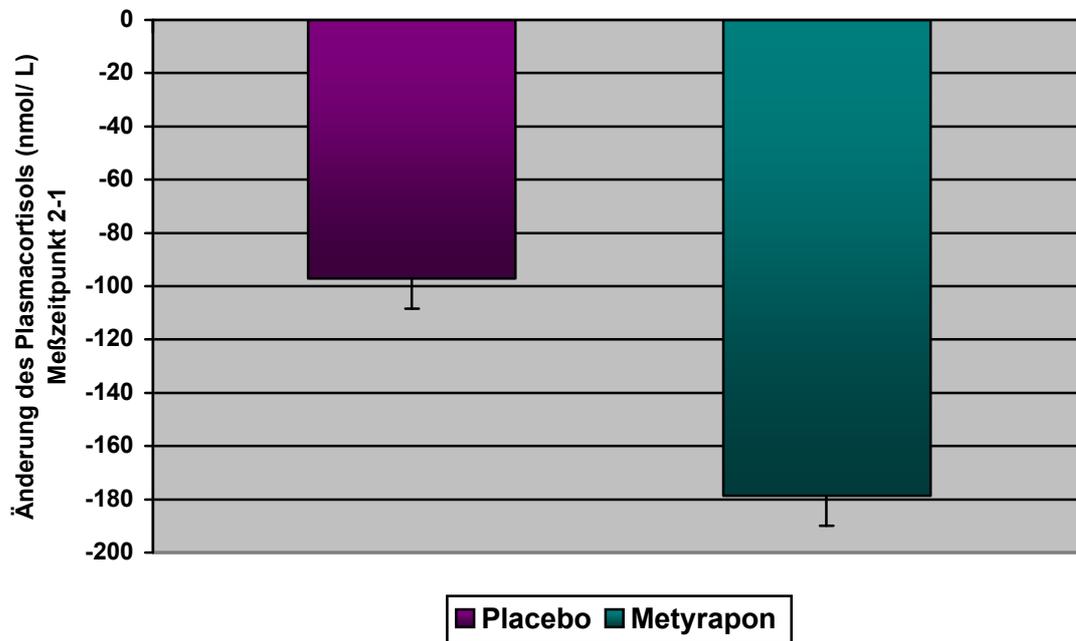
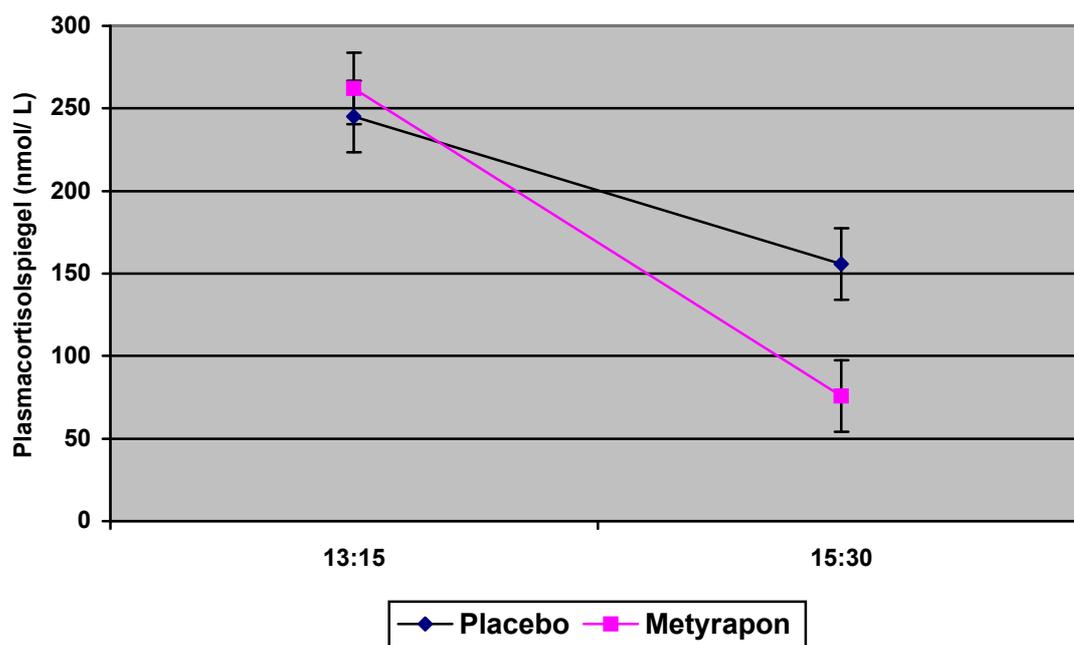


Abbildung 1.1.2.: Verlauf Plasmacortisol in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 1- 2 (13:15, 15:30 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 1:

Die Cortisolsuppression unter Metyrapon ist erfolgreich. Die Kovarianzanalyse der Messpunkte 2- 1 mit Kovariate Zeitpunkt 1 zeigt einen signifikant unterschiedlichen Verlauf des Plasmacortisols der Gruppen Medikament/ Placebo.

Der in den Placebogruppen beobachtete Abfall des Plasmacortisols ist vermutlich dem circadianen Verlauf des Cortisolspiegels sowie der Reizabschirmung im Versuchsraum zu schulden.

Hypothese 1 trifft zu, die Höhe des Plasmacortisolspiegels wurde in der Deprivationsphase durch das Metyrapon signifikant negativ beeinflusst .

1.2.: Veränderung der Befindlichkeit unter Deprivation durch die Cortisolsuppression (Hypothese 2)

Die Befindlichkeit der Probanden wurde durch die BSKE bestimmt mit insgesamt sieben Messungen über den gesamten Versuchszeitraum. Durch Blocken der entzugsbedingten Erhöhung des Cortisolspiegels sollte die Befindlichkeitsverschlechterung der Probanden während der Deprivationsphase geringer ausfallen. Zur Beurteilung, ob die Medikation mit Metyrapon einen Einfluss auf die Befindlichkeit hat, wurde Messzeitpunkt 1 um 12:35 Uhr zu Beginn der Deprivationsphase mit der dritten Messung um 15:30 Uhr verglichen.

Die Abbildungen 2.1.- 2.4. unter Punkt A: „Deskriptiver Überblick“ zeigen die Verläufe aller vier Gruppen für die vier Faktoren des BSKE. Im graphischen Verlauf der Gruppen lässt sich bereits erkennen, dass alle vier Gruppen im Verlauf der Deprivation einen Abfall von Faktor 1 und 3 zeigen, unabhängig von der Medikation, und eine Zunahme von Faktor 2, dieser jedoch nur in den Placebogruppen als Hinweis auf eine möglichen Beeinflussung der Stimmung durch die Cortisolblockade. Die vier Faktoren der BSKE werden im Folgenden gesondert dargestellt. Als statistisches Instrument diente bei allen Faktoren eine univariate Kovarianzanalyse, unabhängige Variablen sind die Gruppen Medikament/ Placebo, abhängige Variable BSKE Faktor 1- 4, Kovariate stellt jeweils die Baselinemessung um 12:35 Uhr dar. In die Berechnungen wurden alle vier Versuchsgruppen einbezogen.

Tabelle 1.2.1.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 1 der BSKE (psychische/ physische Erregung) unter Nikotindeprivation in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon (Differenz der Skalenwerte Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr), Kovariate Mittelwert Messung 1)

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 1	Placebo	- 0,271	0,097	1/ 77	0,04	0,948 n.s.
	Metopiron	- 0,262	0,097			

Abbildung 1.2.1.: Änderung BSKE Faktor 1 in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr)

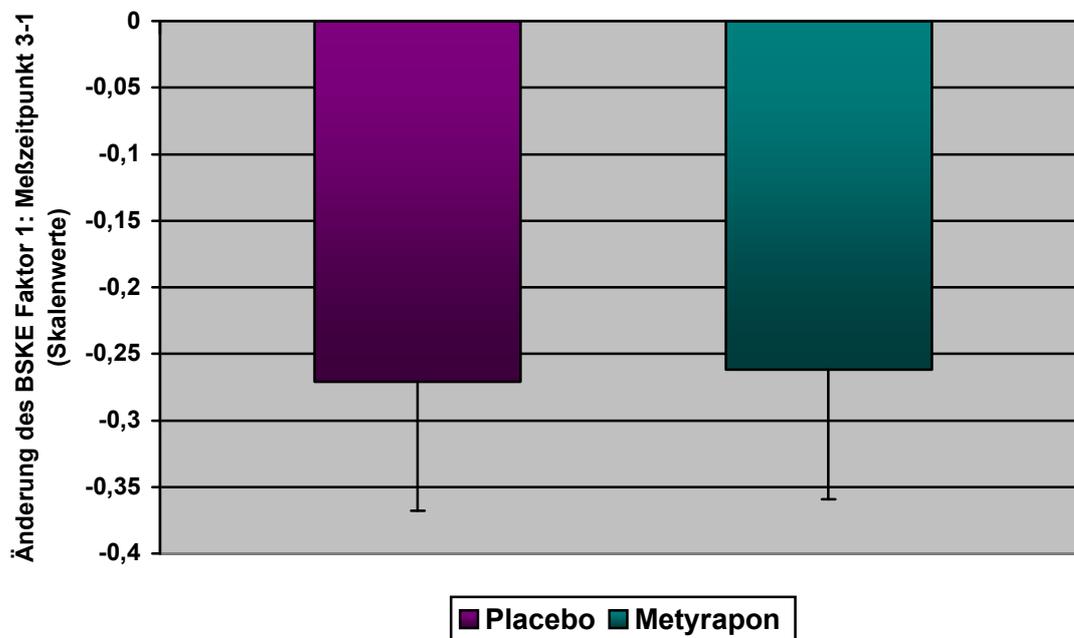


Tabelle 1.2.2.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 2 der BSKE (Negativer Affekt/ Missstimmung) unter Nikotindeprivation in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon (Differenz der Skalenwerte Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr)), Kovariate Mittelwert Messung 1

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 2	Placebo	0,294	0,126	1/ 77	2,472	0,120 n.s.
	Metopiron	0,001409	0,126			

Abbildung 1.2.2.: Änderung der BSKE Faktor 2 in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr)

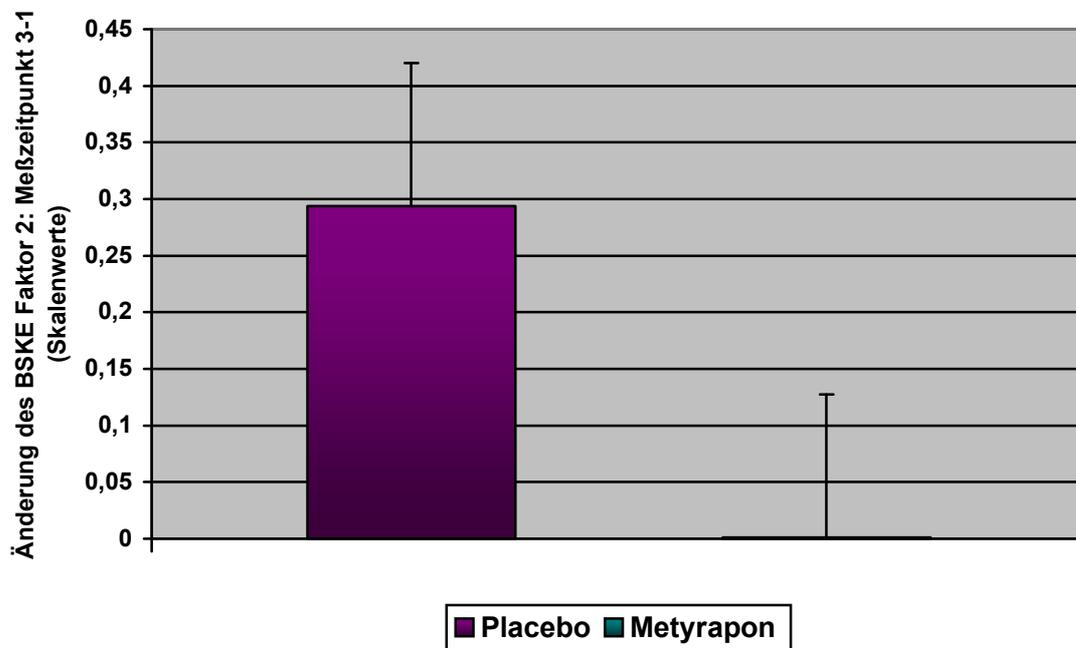


Tabelle 1.2.3.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 3 der BSKE (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit) unter Nikotindeprivation in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon (Differenz der Skalenwerte Messung 3- 1 /15:30, 12:35 Uhr), Kovariate Mittelwert Messung 1)

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 3	Placebo	-0,784	0,147	1/77	4,802	0,031 signifikant
	Metopiron	-0,324	0,147			

Abbildung 1.2.3.: Änderung der BSKE Faktor 3 in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr)

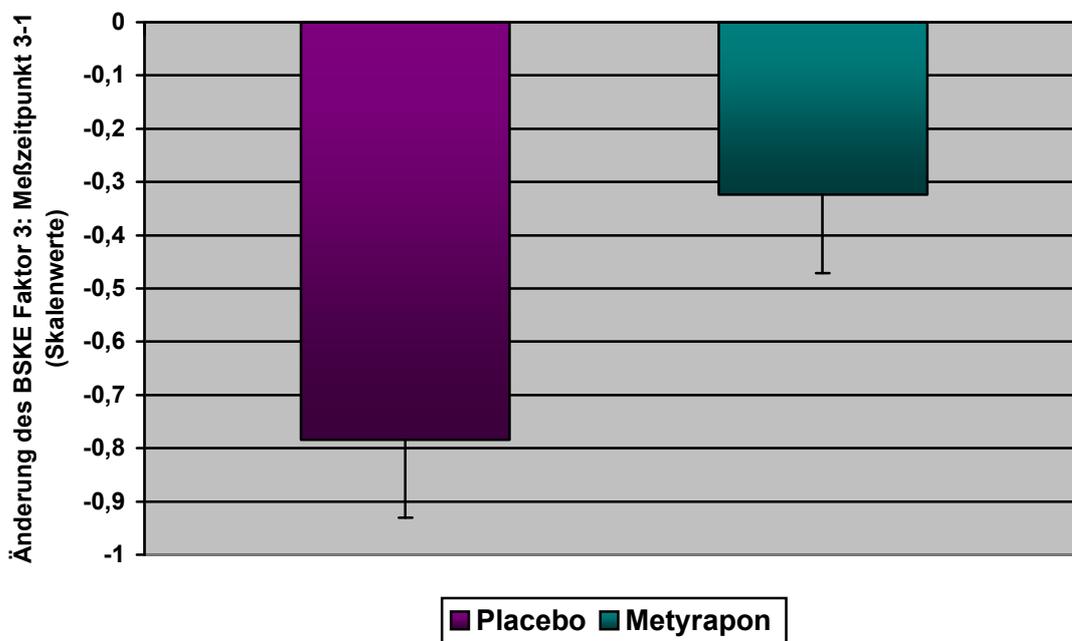
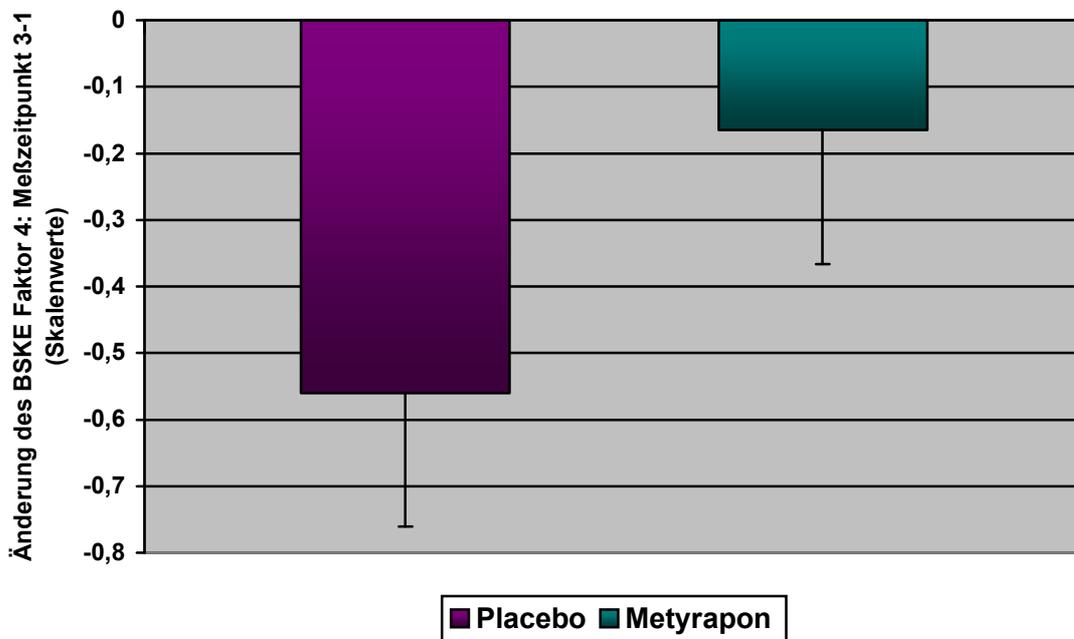


Tabelle 1.2.4.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 4 der BSKE (Müdigkeit/ Energielosigkeit) unter Nikotindeprivation in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon (Differenz der Skalenwerte Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr), Kovariate Mittelwert Messung 1)

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 4	Placebo	-0,560	0,201	1/ 77	1,883	0,174 n.s.
	Metopiron	-0,165	0,201			

Abbildung 1.2.4.: Änderung der BSKE Faktor 4 in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 2:

Die Vermutung, dass die Befindlichkeit des Probanden durch die Blockung der Cortisolsynthese in Phasen der Deprivation beeinflusst werden kann, trifft nur für Faktor 3 der BSKE zu, also der Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit. Der Abfall des Faktors ist in den Placebogruppen deutlich ausgeprägter als in den Medikamentengruppen. Demnach kann durch Senkung des Plasmacortisolspiegels bzw. Blockade des Anstiegs bei abhängigen Rauchern in einer Deprivationssituation der Verlust an Konzentrationsvermögen bzw. die Aktivitätsminderung durch Nikotinentzug verbessert werden, die restlichen Faktoren bleiben jedoch unbeeinflusst. Dennoch findet sich eine deutliche Differenz bei Faktor 2 (negativer Affekt/ Missstimmung) zwischen Medikamenten- und Placebogruppe mit niedrigeren Werten in der Metyrapongruppe. Demnach scheint die Blockade des Plasmacortisols auch einen positiven Effekt auf die Stimmung der Probanden gehabt zu haben, wenn auch nicht signifikant. Evtl. sind die sehr unterschiedlichen Baselinewerte bei Versuchsbeginn für das nicht signifikante Ergebnis verantwortlich.

Die psychische Komponente der Entzugssymptomatik kann demnach nur sehr eingeschränkt durch Blockung des Stresshormons Cortisol beeinflusst werden bzw. im Umkehrschluss ist die Verschlechterung der Befindlichkeit nur bedingt mit dem Plasmacortisolspiegel assoziiert und zwar in Bezug auf Abnahme der Konzentration/ Aktiviertheit/ Wachheit. Hypothese 2 trifft nur in Bezug auf Faktor 3 der BSKE zu.

1.3.: Veränderung des Rauchverlangens unter Deprivation durch die Cortisol-suppression (Hypothese 3)

Das Rauchverlangen der Probanden wurde über die zwei Faktoren des QSU, konkretes Rauchverlangen und Antizipation positiver Effekte des Rauchens, erfasst. Alle an der Studie teilnehmenden Probanden waren Raucher mit einem Konsum von mindestens 15 Zigaretten/ Tag. Im Rahmen der Deprivationsphase sollten die Probanden demnach eine Entzugssymptomatik entwickeln, die sich neben anderen Symptomen als zunehmender Stress äußert. Der sich durch die Entzugssymptomatik entwickelnde Stress wiederum steigert das Bedürfnis nach Erleichterung durch Rauchen einer Zigarette. Durch Blockade des Stresshormons Cortisol sollte

demnach eine Milderung der Entzugssymptomatik bzw. des Stresserlebens erfolgen, mit geringerem Bedürfnis zu Rauchen.

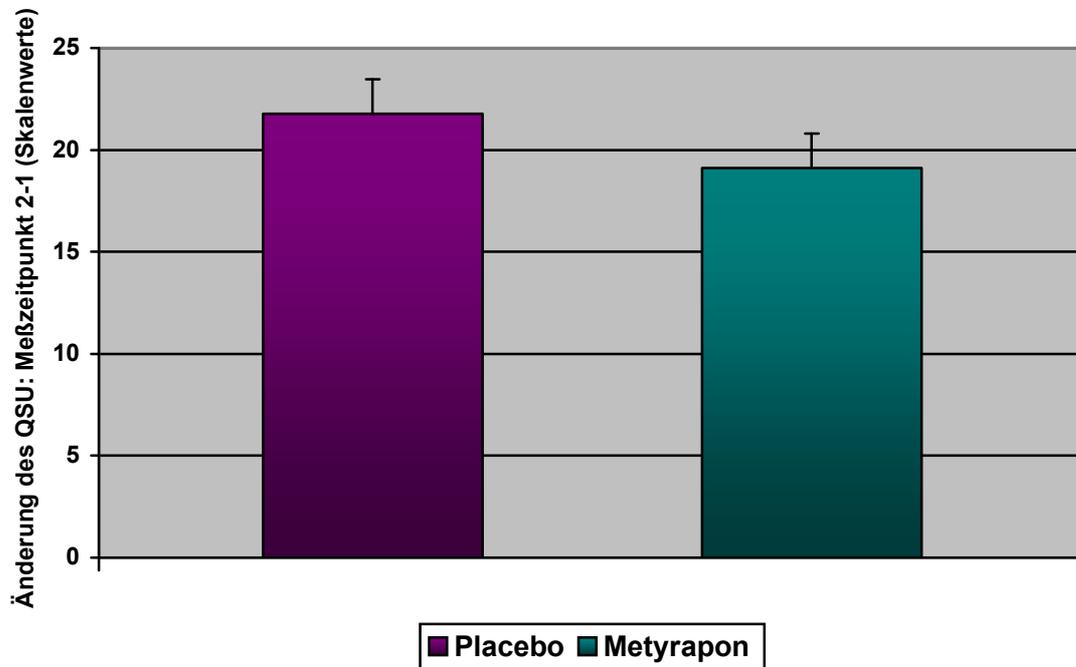
Die Abbildungen 3.1.- 3.3. unter A: „Deskriptiver Überblick“ zeigen den Verlauf der Faktoren des QSU (Konkretes Verlangen zu Rauchen sowie Antizipation positiver Effekte des Rauchens) sowie den Gesamtverlauf beider Faktoren, wobei nur die Zeitpunkte 12:35 Uhr als Baseline, 15:35 Uhr nach Deprivation und 16:30 Uhr nach Nikotinkonsum berücksichtigt wurden. Wie zu erwarten steigen beide Faktoren des QSU im Verlauf der Deprivationsphase deutlich an und fallen nach Nikotinkonsum im weiteren Verlauf ab. In der Graphik ist bereits ein deutlicher Effekt der Deprivation zu erkennen, jedoch kein deutlicher Unterschied zwischen den Placebo- und Medikamentengruppen.

Abhängige Variable ist die Wirksamkeit der Deprivation, also das Craving, gemessen durch den QSU. Die verschiedenen Faktoren der QSU wurden nicht beachtet. Die Änderung des Rauchverlangens wurde durch eine univariate Kovarianzanalyse ermittelt, untersucht wurden die Differenzen zwischen zweitem und erstem Messpunkt (QSU 1 zu Beginn der Deprivationsphase um 12.35 Uhr sowie QSU 2 um 15.35 Uhr, 35 Minuten nach der dritten Medikamentengabe vor Beginn der experimentellen Stressphase) mit der Summe des ersten Messzeitpunkts als Kovariate.

Tabelle 1.3.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des Rauchverlangens unter Nikotindeprivation in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon Zeitpunkt 2-1 (15:35, 12:35 Uhr, Differenz der Skalenwerte), Kovariate Messpunkt 1

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler	df	F	p
QSU	Placebo	21,783	1,679	1/ 77	1,259	0,265 n.s.
	Metopiron	19,117	1,679			

Abbildung 1.3.: Änderung des QSU in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 2-1 (15:35, 12:35 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 3:

Die Vermutung, dass die Medikation mit Metyrapon einen messbaren Einfluss auf das Rauchverlangen hat, ließ sich nicht bestätigen. Insgesamt ist ein deutlicher Effekt der Deprivation zu verzeichnen, wie in den Gesamtverläufen ablesbar, jedoch findet sich kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung des Rauchverlangens zwischen Placebo- und Medikamentengruppe in der Deprivationsphase. Hypothese 3 trifft nicht zu.

2. Stressphase: Der Einfluss von Stress und Nikotindeprivation auf Cortisolspiegel, Befindlichkeit und Rauchverlangen ohne medikamentöse Cortisol-suppression

2.1.: Veränderung des Plasmacortisolspiegels durch die experimentelle Bedingung Stress (Hypothese 4)

Die folgenden Berechnungen wurden nur mit der Placebogruppe durchgeführt, um den reinen Effekt der experimentellen Bedingung Stress auf den Plasmacortisolspiegel darzustellen. Zur Prüfung, ob das gegebene Medikament durch die Blockung des Cortisolanstiegs einen Effekt auf die Befindlichkeit und das Rauchverlangen hat, muss zunächst sichergestellt werden, dass die experimentellen Stressoren wirksam waren. Dies sollte sich in einem signifikanten Anstieg des Cortisolspiegels in der Stressgruppe zeigen. Statistisches Instrument war eine univariate Kovarianzanalyse, unabhängige Variable Stress/ Nonstress, abhängige Variable der Plasmacortisolspiegel, Kovariate Messzeitpunkt 2.

Tabelle 2.1.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des Plasmacortisolspiegels in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress Zeitpunkt 3- 2 (16:00, 15:30 Uhr, Differenz der Mittelwerte), Kovariate Messpunkt 2

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
Cort	Kontrolle	11,186	14,195	1/ 37	1,807	0,187 n.s.
	Stress	38,336	14,195			

Abbildung 2.1.1.: Mittelwerte des Plasmacortisolspiegels in der Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 3- 2 (16:00, 15:30 Uhr)

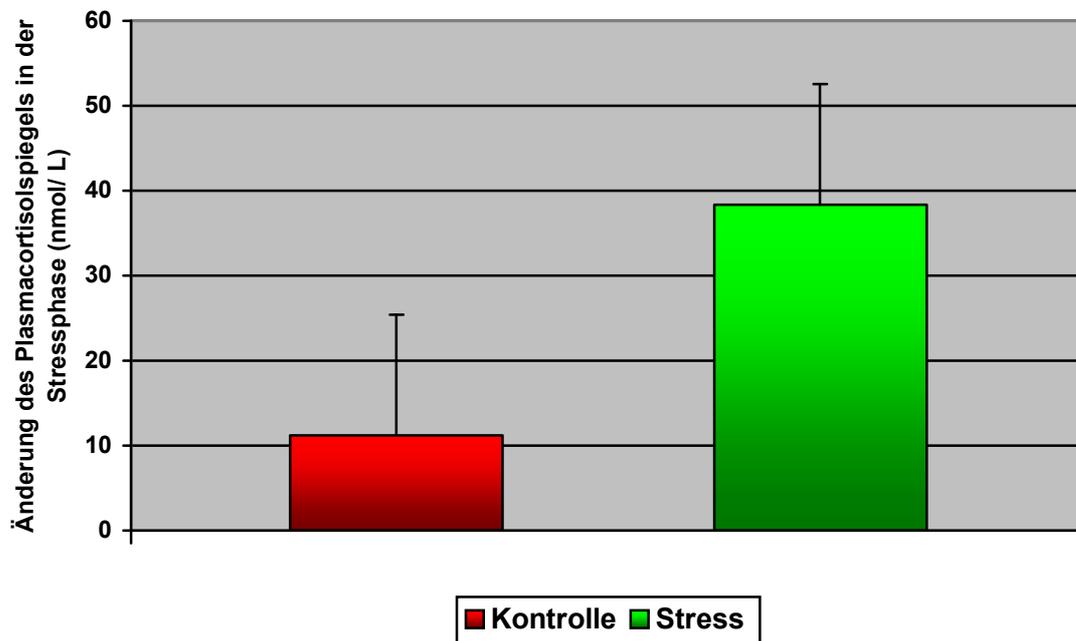
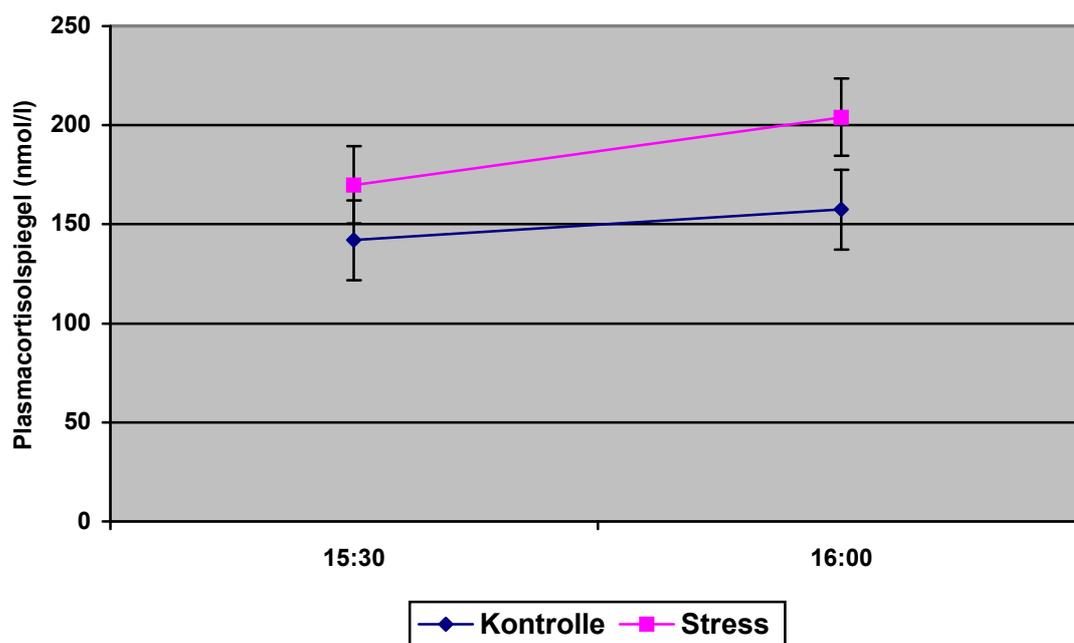


Abbildung 2.1.2.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel in den Placebogruppen, experimentelle Bedingung Stress vs. Non-Stress, Messung 2- 3 (15:30, 16:00 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 4:

Der Unterschied in der Cortisolspiegelerhöhung ist nicht signifikant, der Cortisolspiegel ist auch in der Placebogruppe, die keinem experimentellen Stress ausgesetzt war, angestiegen. In Abbildung 1 unter A: „Deskriptiver Überblick“ zeigte sich ebenfalls ein Anstieg in beiden Placebogruppen, unter Non- Stress- Bedingung jedoch flacher, die Gruppe unter Stressbedingung erreicht im weiteren Versuchsverlauf deutlich höhere Werte und die Kurven divergieren deutlich.

Die zeitlich verzögerte Sekretion des Stresshormons Cortisol ist vermutlich als Ursache der erst zu einem späteren Zeitpunkt eintretenden deutlicheren Divergenz der Cortisolspiegel zu sehen, in unserem Versuchsplan erfolgte die Blutentnahme zur Bestimmung des Plasmacortisolspiegels direkt nach der Stressphase um 16:00 Uhr, demnach ist noch kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Bezieht man einen späteren Zeitpunkt (16:40 Uhr) in die Berechnungen ein (siehe 4: Diskussion der Ergebnisse, 4.2.2. Wirksamkeit der Stressoren, Tabelle 4.2.2. und Abbildung 4.2.2., 4.2.3.) so findet sich ein signifikanter Unterschied in der Änderung der Plasmacortisolspiegel.

Dennoch muss Hypothese 4 an dieser Stelle als nicht zutreffend bezeichnet werden.

2.2. Veränderung der Befindlichkeit durch die experimentelle Bedingung Stress (Hypothese 5)

Die vier Faktoren der BSKE werden erneut gesondert betrachtet. Untersucht werden soll der Einfluss von Stress bzw. steigendem Plasmacortisolspiegel zusammen mit Deprivation auf die Befindlichkeit der Probanden. Es ist zu erwarten, dass sich die Befindlichkeit durch den experimentellen Stress in Einheit mit Nikotindeprivation im Vergleich zu einer Non- Stress- Bedingung signifikant verschlechtert. Als statistisches Instrument diente die univariate Kovarianzanalyse, als unabhängige Variablen Stress/ Non- Stress, als abhängige Variable die Differenz Messzeitpunkt 5- 3, Kovariate der Messzeitpunkt 3.

Tabelle 2.2.1.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 1 der BSKE (psychische/ physische Erregung) in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress (Differenz der Skalenwerte Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)), Kovariate Messung 3

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standartfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 1	Kontrolle	-0,00672	0,123	1/ 37	31,862	<0,001 signifikant
	Stress	0,924	0,123			

Abbildung 2.2.1.: Änderung BSKE Faktor 1 in den Placebogruppen Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)

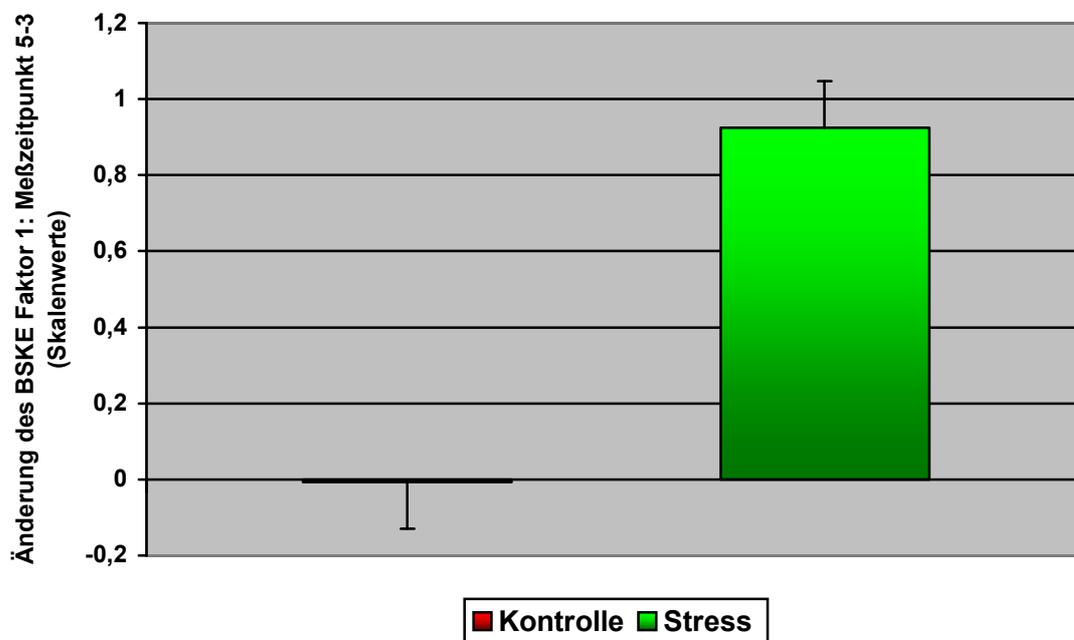


Tabelle 2.2.2.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 2 der BSKE (Negativer Affekt/ Missstimmung) in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress (Differenz der Skalenwerte Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)), Kovariante Messung 3

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 2	Kontrolle	-0,175	0,189	1/ 37	4,319	0,045 signifikant
	Stress	0,392	0,189			

Abbildung 2.2.2.: Änderung BSKE Faktor 2 in den Placebogruppen Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)

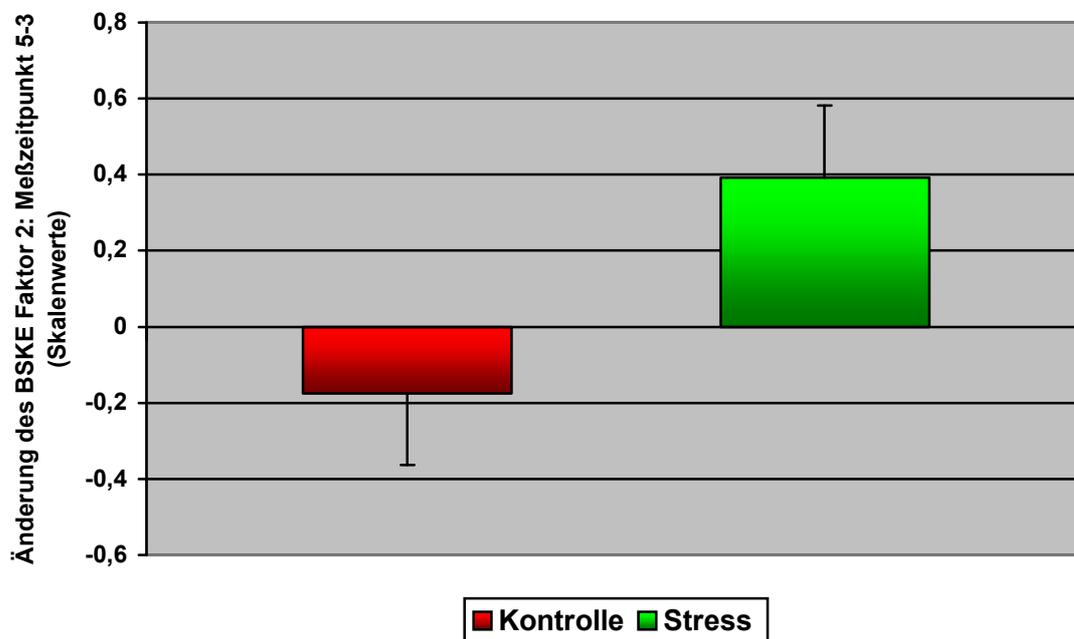


Tabelle 2.2.3..: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 3 der BSKE (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit) in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress (Differenz der Skalenwerte Messung 5-3 (16:00, 15:30 Uhr)), Kovariate Messung 3

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 3	Kontrolle	0,375	0,206	1/ 37	0,256	0,616 n.s.
	Stress	0,525	0,206			

Abbildung 2.2.3.: Änderung BSKE Faktor 3 in den Placebogruppen Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 5-3 (16:00, 15:30 Uhr)

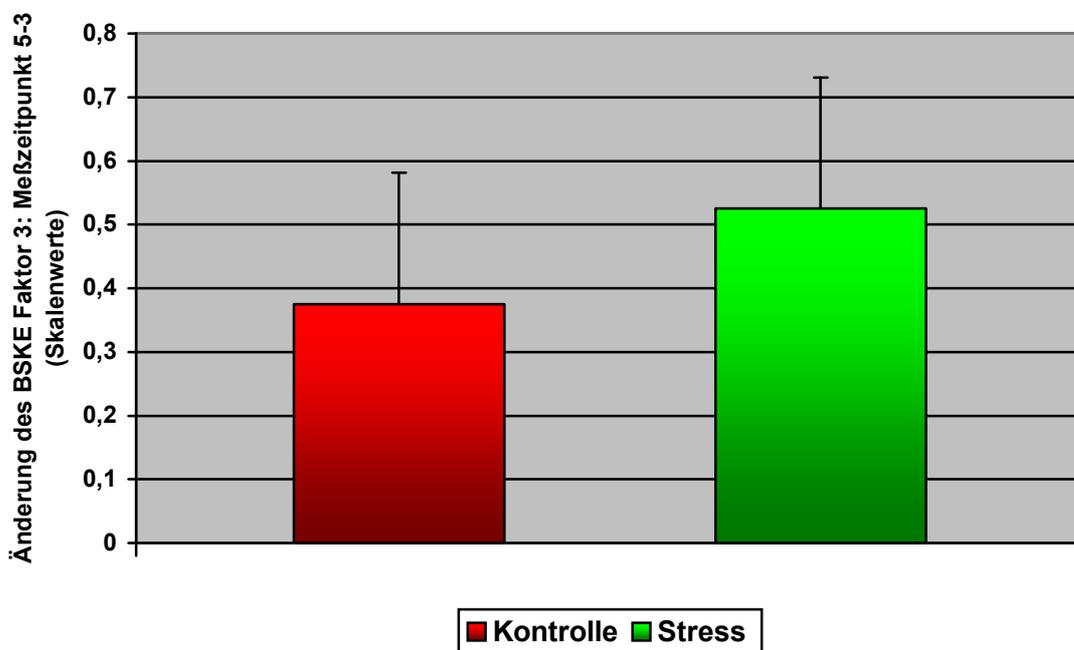
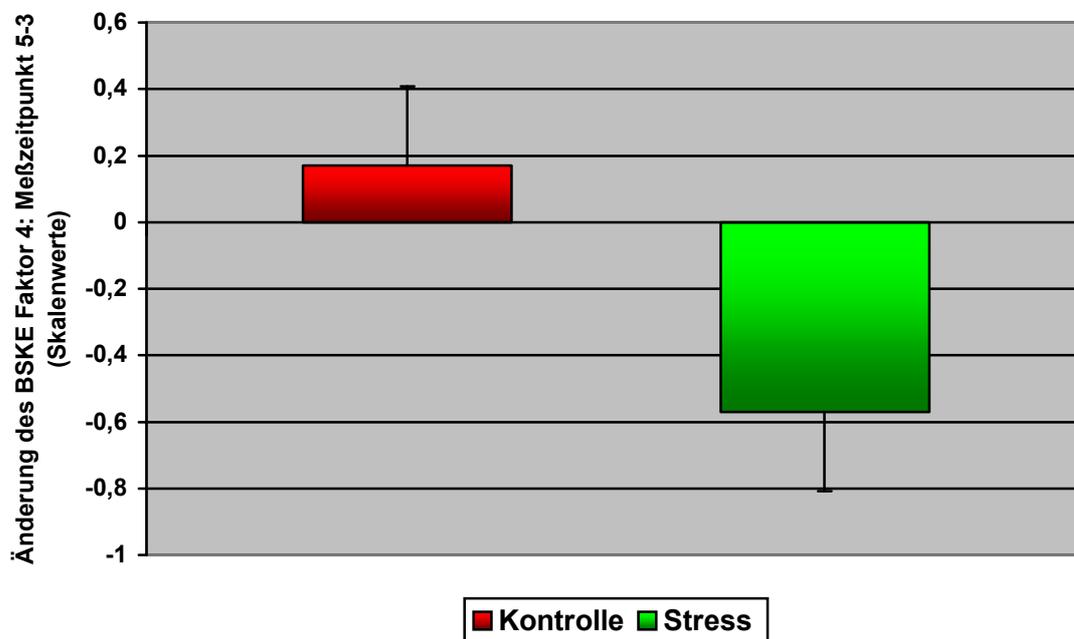


Tabelle 2.2.4.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 4 der BSKE (Müdigkeit/ Energielosigkeit) in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress (Differenz der Skalenwerte Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)), Kovariate Messung 3

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 4	Kontrolle	0,171	0,237	1/ 37	4,897	0,033 signifikant
	Stress	-0,571	0,237			

Abbildung 2.2.4.: Änderung BSKE Faktor 4 in den Placebogruppen Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 5-3 (16:00, 15:30 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 5:

Bezüglich der Befindlichkeit der Probanden ist ein deutlicher Einfluss der Stresssituation erkennbar. Die Faktoren 1, 2 und 4 der BSKE zeigen signifikant unterschiedliche Verläufe in der Stressphase. Psychische und physische Erregung, negativer Affekt bzw. Missstimmung nehmen unter der experimentellen Bedingung Stress deutlich zu, die Müdigkeit und Energielosigkeit nehmen unter der Bedingung deutlich ab. Unter Non- Stress- Bedingung ist eine Zunahme des Faktors 4 als Zeichen der im Versuchsverlauf zu diesem Zeitpunkt bereits 3,5 Stunden dauernden Deprivation zu werten. Einzig Faktor 3 als Maß der Aktiviertheit/ Konzentriertheit/ Wachheit zeigt keine signifikanten Unterschiede, dennoch ist unter Stressbedingung auch hier eine Zunahme erkennbar. Hypothese 5 trifft zu, die experimentelle Bedingung Stress hat die Befindlichkeit der Probanden deutlich verschlechtert. .

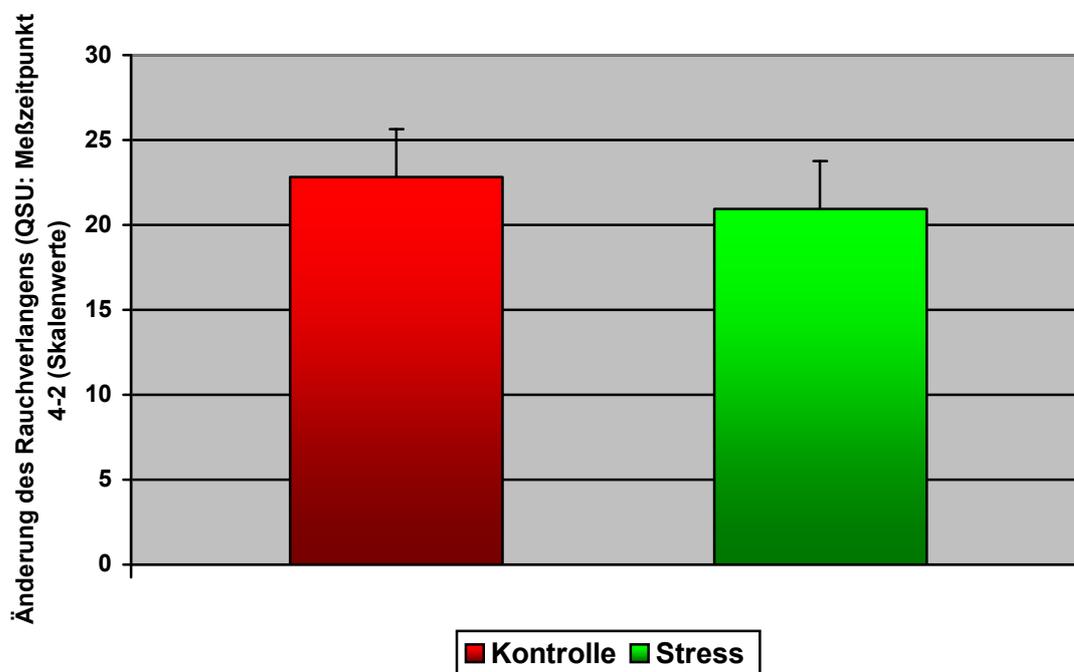
2.3. Einfluss der experimentellen Bedingung Stress auf das Rauchverlangen (Hypothese 6)

Nikotinabhängige Raucher rauchen in Belastungssituationen mehr, im Theorieteil wurde der Zusammenhang von Höhe des Plasmacortisolspiegels, Stress und Applikation von psychotropen Substanzen dargestellt. Demnach sollte sich in einer Deprivationsphase unter experimentellem Stress ein deutlicher Unterschied bzgl. des Rauchverlangens zwischen der Stress und Non- Stress- Bedingung zeigen, mit höherem Craving. Durchgeführt wurde eine univariate Kovarianzanalyse mit unabhängiger Variable Stress vs. Non- Stress, abhängiger Variable die Differenz 4-2, Kovariate Messzeitpunkt 2.

Tabelle 2.3.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des QSU in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress (Differenz der Skalenwerte Messung 4-2 ((16:00, 15:35 Uhr)), Kovariate Messung 2

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standartfehler SEM	df	F	p
QSU	Kontrolle	22,808	2,815	1/ 37	0,216	0,645 n.s.
	Stress	20,942	2,815			

Abbildung 2.3.: Änderung Rauchverlangen gemessen durch QSU in den Placebogruppen Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 4-2 (16:00, 15:35 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 6:

Bezüglich der Entwicklung des Rauchverlangens unter Stress zeigt sich im Vergleich zur Non- Stress Bedingung kein signifikanter Unterschied, im Gegenteil findet sich in der Stressgruppe sogar ein etwas geringerer Anstieg des Rauchverlangens.

Hierbei ist zu beachten, dass in die Studie nur nikotinabhängige Raucher mit einem Konsum von mindestens 15 Zig/ Tag einbezogen wurden. Zum Zeitpunkt der experimentellen Bedingung Stress bestand bereits eine Deprivationsdauer von drei Stunden, so dass von einer Überlagerung des Stressreizes durch die bereits lange anhaltende Nikotindeprivation in beiden Gruppen auszugehen ist. Hypothese 6 trifft nicht zu.

3.: Stressphase: Die Interaktion von Metyrapon und Stress auf Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen nach Deprivation

In den vorangehenden drei Hypothesen wurde der reine Effekt der experimentellen Bedingung Stress auf die abhängigen Variablen untersucht, der Effekt der medikamentösen Cortisol-suppression blieb unbeachtet.

Im folgenden Abschnitt soll demnach als zusätzlicher Faktor die medikamentöse Cortisol-suppression mit einbezogen werden und der Einfluss der medikamentösen Cortisol-suppression zusammen mit Stress auf Cortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen sowie die Wechselwirkung der beiden Faktoren beleuchtet werden. Die Analysen erfolgten an der Gesamtgruppe mit N=80 durch zweifaktorielle univariate Kovarianzanalysen mit unabhängigen Variablen Placebo/ Medikament und Stress/ Non- Stress. Abhängige Variable sind die Differenzen der Messzeitpunkte vor und nach experimentellem Stress, als Kovariate diente der Wert des jeweiligen Messzeitpunktes vor Stress.

3.1. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress unter Deprivation in Bezug auf den Plasmacortisolspiegel (Hypothese 7)

Die Ergebnisse der zweifaktoriellen Kovarianzanalysen geben Tabelle 3.1. sowie Abbildung 3.1.1. und 3.1.2. wieder.

Tabelle 3.1.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Plasmacortisolspiegel Messzeitpunkt 3 minus 2 (Differenz 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 2

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p
Medikament			1/75	32,045	<0,001 signifikant
Placebo	41,065	8,187			
Metopiron	-28,851	8,187			
Exp. Bedingung				0,106	0,746 n.s.
Kontrolle	4,350	7,620			
Stress	7,865	7,620			
Interaktion			6,018	0,016 signifikant	
Placebo/Kontrolle	26,058	10,931			
Placebo/ Stress	56,073	11,506			
Metopiron/ Kontrolle	-17,358	11,172			
Metopiron/ Stress	-40,343	11,717			

Abbildung 3.1.1.: Veränderung des Plasmacortisols innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)

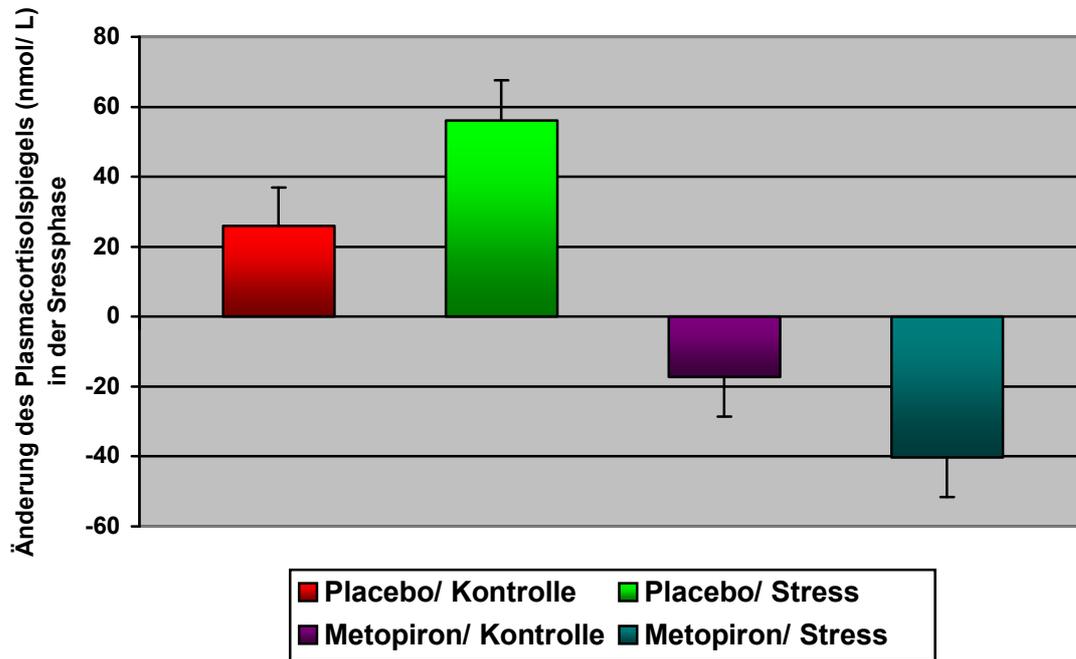
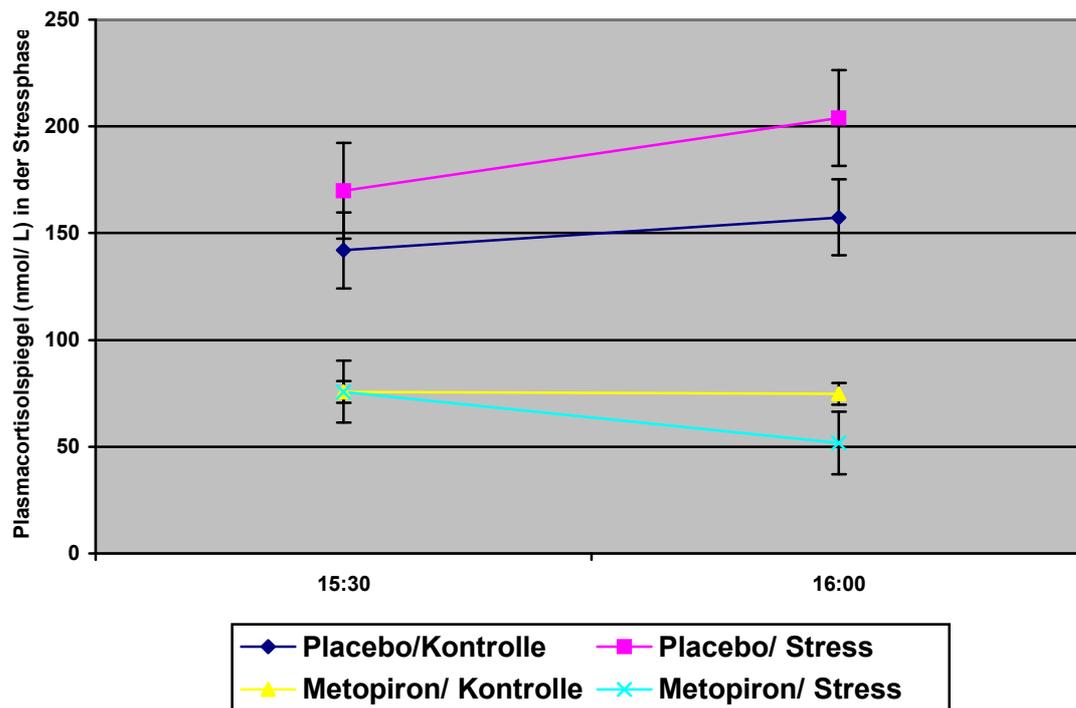


Abbildung 3.1.2.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel der Versuchsgruppen in der Stressphase (Rohmittelwerte, Messzeitpunkte 15:30 und 16:00 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 7:

Es findet sich ein signifikanter Einfluss der Medikation auf die Veränderung des Plasmacortisolspiegels, die Suppression ist also auch in der Stressphase weiterhin erfolgreich. Ein signifikanter Unterschied der experimentellen Bedingung Stress findet sich nicht, wobei in diesem Zusammenhang die zeitlich verzögerte Antwort des Organismus auf eine Stresssituation mit beachtet werden muss, wie bereits weiter oben ausgeführt wurde. In der Abbildung des Gesamtverlaufs der Cortisolspiegel (Abbildung 1 unter A. Deskriptiver Überblick) sowie in Abbildung 3.1.2. (s.o.) zeigt sich ein divergenter Verlauf der Plasmacortisolspiegel in den Placebogruppen mit der experimentellen Bedingung Stress/ Non- Stress, sodass davon auszugehen ist, dass sich im weiteren Verlauf ein signifikanter Unterschied ergeben wird. Da im weiteren Verlauf zusätzlich der Nikotinkonsum die Plasmaspiegel beeinflusst, wurde an dieser Stelle keine weitere Berechnung durchgeführt.

Es findet sich eine signifikante Wechselwirkung der Faktoren Stress/ Non- Stress und Placebo/ Metopiron, demnach trifft Hypothese 7 zu, die Wirkung der experimentellen Bedingung Stress auf den Plasmacortisolspiegel wurde durch die Cortisolblockade beeinflusst.

3.2. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress unter Deprivation in Bezug auf die Befindlichkeit, (Hypothese 8)

Die einzelnen Faktoren der BSKE werden im Folgenden erneut gesondert betrachtet, die Ergebnisse geben die Tabellen 3.2.1.- 3.2.4. und Abbildung 3.2.1.- 3.2.4 wieder.

Tabelle 3.2.1.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse , Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variablen BSKE Faktor 1 (Psychische/ physische Erregung), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 5 (16:00 Uhr) minus 3 (15:30 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 3

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p
Medikament			1/75	1,348	0,249 n.s.
Placebo	0,430	0,091			
Metopiron	0,280	0,091			
Exp. Bedingung				43,842	<0,001 signifikant
Kontrolle	-0,00978	0,094			
Stress	0,809	0,094			
Interaktion			0,301	0,585 n.s.	
Placebo/Kontrolle	-0,00587	0,130			
Placebo/ Stress	0,919	0,130			
Metopiron/ Kontrolle	-0,137	0,134			
Metopiron/ Stress	0,698	0,133			

Abbildung 3.2.1.: Veränderung der BSKE Faktor 1 innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)

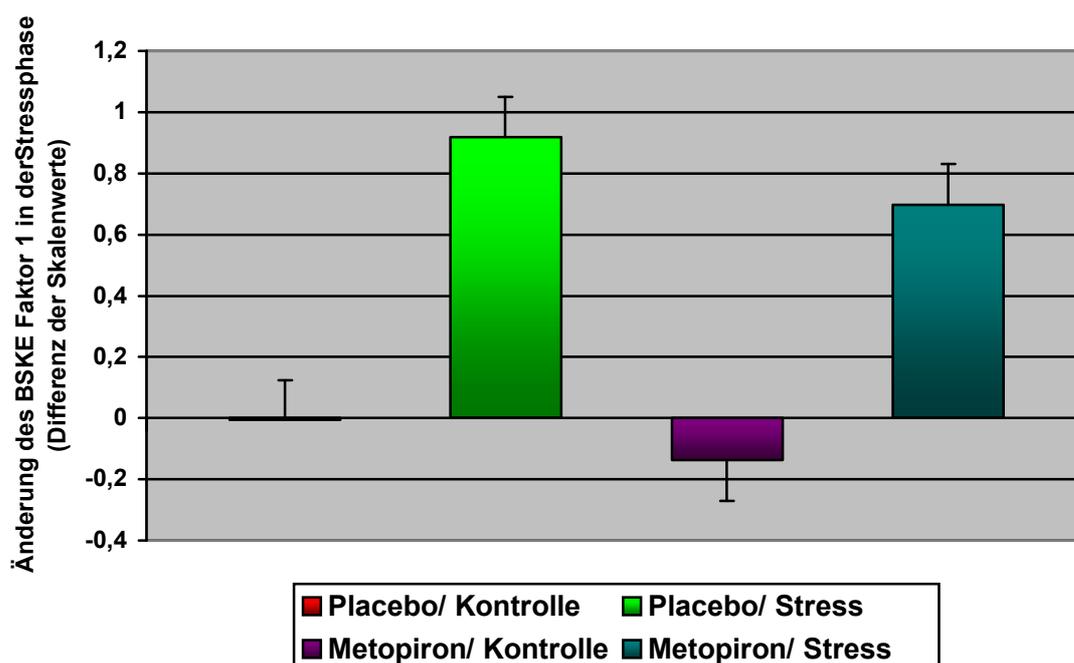


Tabelle 3.2.2.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse , Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 2 (Negativer Affekt/ Misstimmung), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 5 (16:00 Uhr) minus 3 (15:30 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 3

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p
Medikament					
Placebo	0,123	0,122	1/75	0,096	0,757 n.s.
Metopiron	0,177	0,122			
Exp. Bedingung					
Kontrolle	-0,00765	0,124	1/75	6,363	0,014 signifikant
Stress	00,376	0,124			
Interaktion					
Placebo/Kontrolle	-0,00951	0,172	1/75	0,009	0,925 n.s.
Placebo/ Stress	0,342	0,174			
Metopiron/ Kontrolle	-0,00579	0,176			
Metopiron/ Stress	0,411	0,173			

Abbildung 3.2.2.: Veränderung der BSKE Faktor 2 innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)

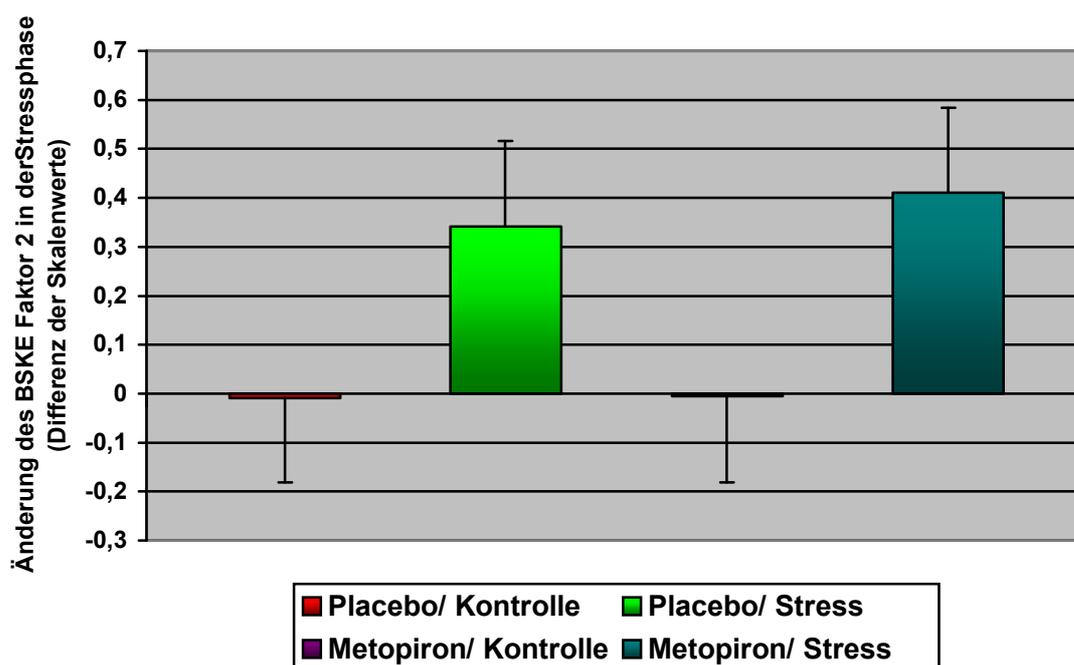


Tabelle 3.2.3.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variablen BSKE Faktor 3 (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 5 (16:00 Uhr) minus 3 (15:30 Uhr) Kovariante Zeitpunkt 3

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p
Medikament			1/75	1,633	0,205 n.s.
Placebo	0,412	0,126			
Metopiron	0,179	0,126			
Exp. Bedingung				0,100	0,753 n.s.
Kontrolle	0,267	0,127			
Stress	0,325	0,127			
Interaktion			0,309	0,580 n.s.	
Placebo/Kontrolle	0,335	0,174			
Placebo/ Stress	0,490	0,183			
Metopiron/ Kontrolle	0,199	0,199			
Metopiron/ Stress	0,160	0,160			

Abbildung 3.2.3.: Veränderung der BSKE Faktor 3 innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)

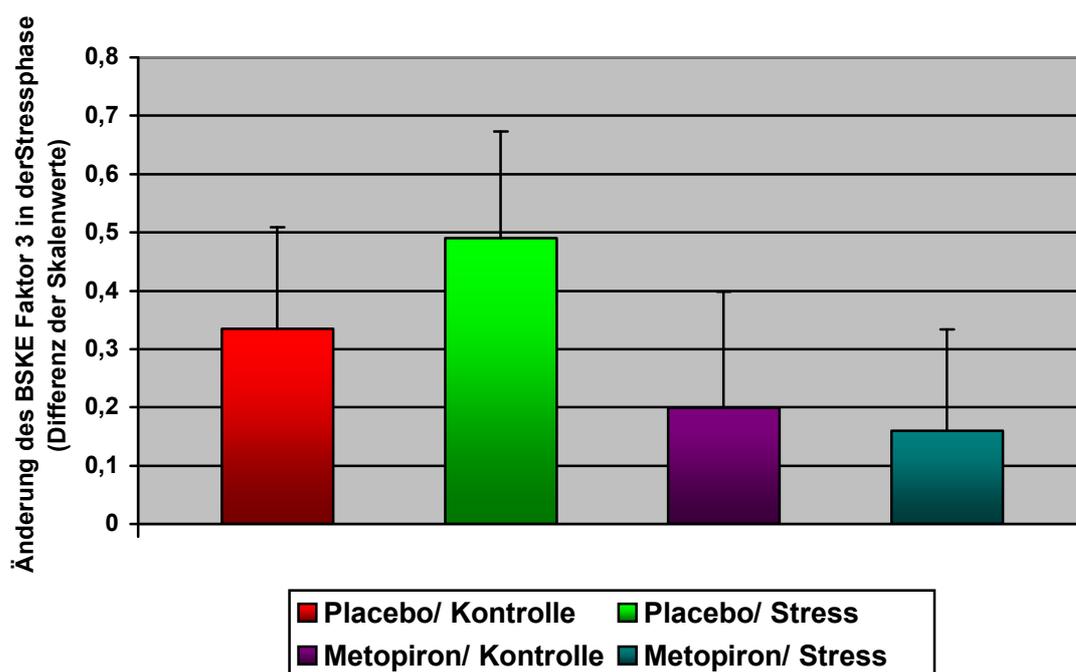
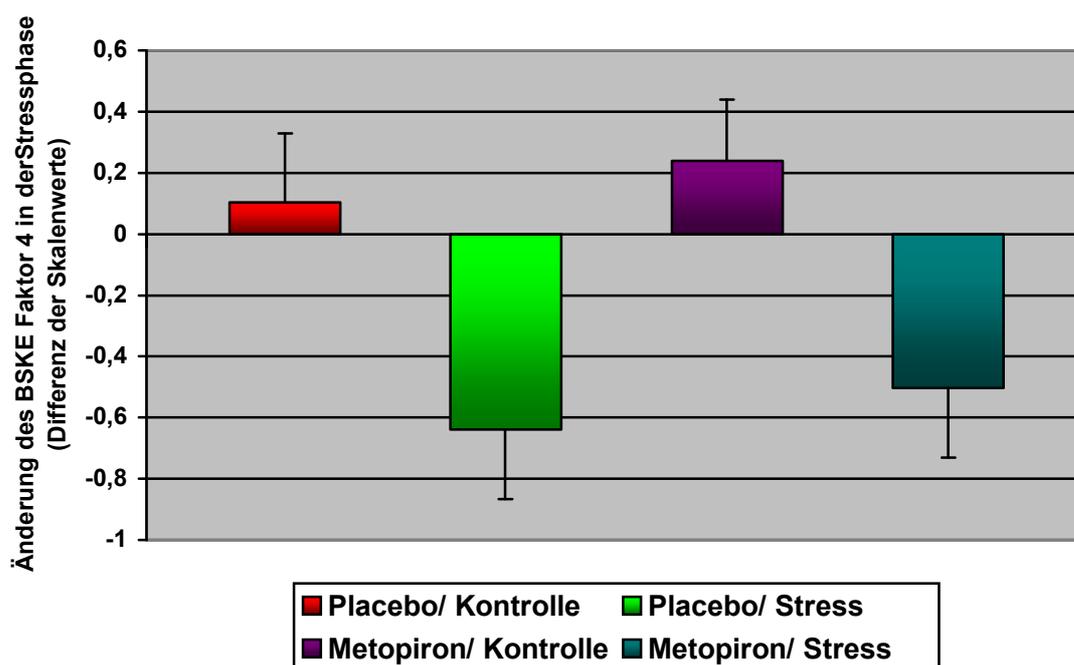


Tabelle 3.2.4.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 4 (Müdigkeit/ Energielosigkeit), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 5 (16:00 Uhr) minus 3 (15:30 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 3

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p
Medikament			1/75	0,357	0,552 n.s.
Placebo	-0,268	0,160			
Metopiron	-0,132	0,160			
Exp. Bedingung				10,520	0,002 signifikant
Kontrolle	0,172	0,160			
Stress	-0,572	0,160			
Interaktion			<0,001	0,999 n.s.	
Placebo/Kontrolle	0,103	0,226			
Placebo/ Stress	-0,640	0,226			
Metopiron/ Kontrolle	0,240	0,235			
Metopiron/ Stress	-0,504	0,226			

Abbildung 3.2.4.: Veränderung der BSKE Faktor 4 innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 8:

Es finden sich signifikante Einflüsse der experimentellen Bedingung Stress, der angewendete Stressor hat demnach die Befindlichkeit der Probanden stark negativ beeinflusst. Die psychische und physische Erregung und negativer Affekt haben unter Stress deutlich zugenommen, die Müdigkeit hat deutlich abgenommen. Auch bei Faktor 3 der BSKE, also der Aktivierung, zeigt die Placebo/ Stress- Gruppe die höchsten Werte, hier besteht jedoch kein signifikanter Zusammenhang.

Eine Beeinflussung der Befindlichkeit durch die Cortisolblockade lässt sich nicht bestätigen, es finden sich auch keine signifikanten Wechselwirkungen der Cortisolblockade und der experimentellen Bedingung Stress auf die Befindlichkeit. Hypothese 8 kann also nicht bestätigt werden.

3.3. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress in Bezug auf das Rauchverlangen (Hypothese 9)

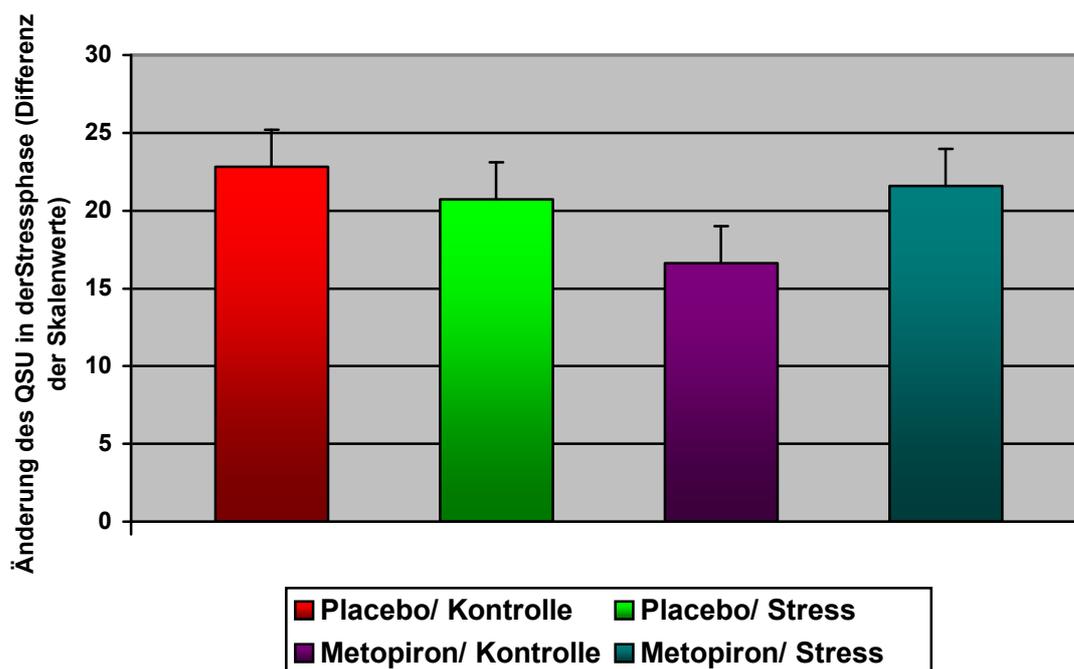
In einer Stresssituation ist wie im Theorieteil beschrieben ein erhöhtes Craving der Probanden zu erwarten, zum einen weil Raucher die Zigaretten zum Stressabbau einsetzen, zum anderen aufgrund der Wechselwirkung von Cortisol und Substanzapplikation (siehe Theorieteil Kapitel 1.3.6. und 1.4.4.) Die Suppression des Plasmacortisolspiegels sollte also einen Effekt auf das Rauchbedürfnis unter Stress haben.

Es erfolgte ebenfalls eine zweifaktorielle univariate Kovarianzanalyse, die Ergebnisse sind Tabelle 3.3. und Abbildung 3.3. zu entnehmen (s.u.)

Tabelle 3.3.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable QSU (Rauchverlangen) Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 4 (16:00 Uhr) minus 3 (15:35 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 2

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p	
Medikament						
Placebo	21,782	1,673	1/75	1,268	0,264 n.s.	
Metopiron	19,118	1,673				
Exp. Bedingung						
Kontrolle	19,733	1,682		0,359	0,551 n.s.	
Stress	21,167	1,682				
Interaktion						
Placebo/Kontrolle	22,830	2,380		2,220	0,140 n.s.	
Placebo/ Stress	20,734	2,375				
Metopiron/ Kontrolle	16,636	2,367				
Metopiron/ Stress	21,599	2,370				

Abbildung 3.3.: Veränderung des QSU innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 9:

Das Rauchverlangen unterscheidet sich in den vier Versuchsgruppen nur gering. In allen vier Gruppen sind hohe Skalenwerte nach der Deprivationsphase zu sehen als Zeichen des Cravings, da die Deprivation zum Messzeitpunkt 4 bereits 3,5 Stunden dauert. Sowohl experimentelle Bedingung als auch Medikation haben keinen signifikanten Einfluss auf das Rauchverlangen. Eine Wechselwirkung der Faktoren Stress und Medikament besteht in Bezug auf das Rauchverlangen nicht, Hypothese 9 kann nicht bestätigt werden.

4. Rauchphase: Einfluss der Cortisolsuppression auf Nikotinwirkung bzgl. Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Non- Stress- Gruppe

Die unter diesem Abschnitt folgenden Berechnungen wurden nur mit der Non-Stress- Gruppe gerechnet, um die reine Wirkung des Metyrapon bzw. die Wirkung des Zigarettenrauchens und der damit verbundenen Cortisolspiegelerhöhung darzustellen

4.1. Effektivität der Cortisolsuppression in der Rauchphase (Hypothese 10)

Die Berechnungen erfolgten durch univariate Kovarianzanalyse, die Ergebnisse sind Tabelle 4.1. sowie Abbildung 4.1.1. und 4.1.2. zu entnehmen.

Tabelle 4.1.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des Plasmacortisolspiegels nach Nikotinkonsum in der Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Zeitpunkt 5- 3 (Differenz der Mittelwerte 16:40, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 3

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
Cort	Kontrolle	106,437	17,507	1/37	14,327	0,001 signifikant
	Stress	4,869	17,507			

Abbildung 4.1.1.: Mittelwerte der Plasmacortisolspiegel, Non-Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 5- 3 (16:40, 16:00 Uhr)

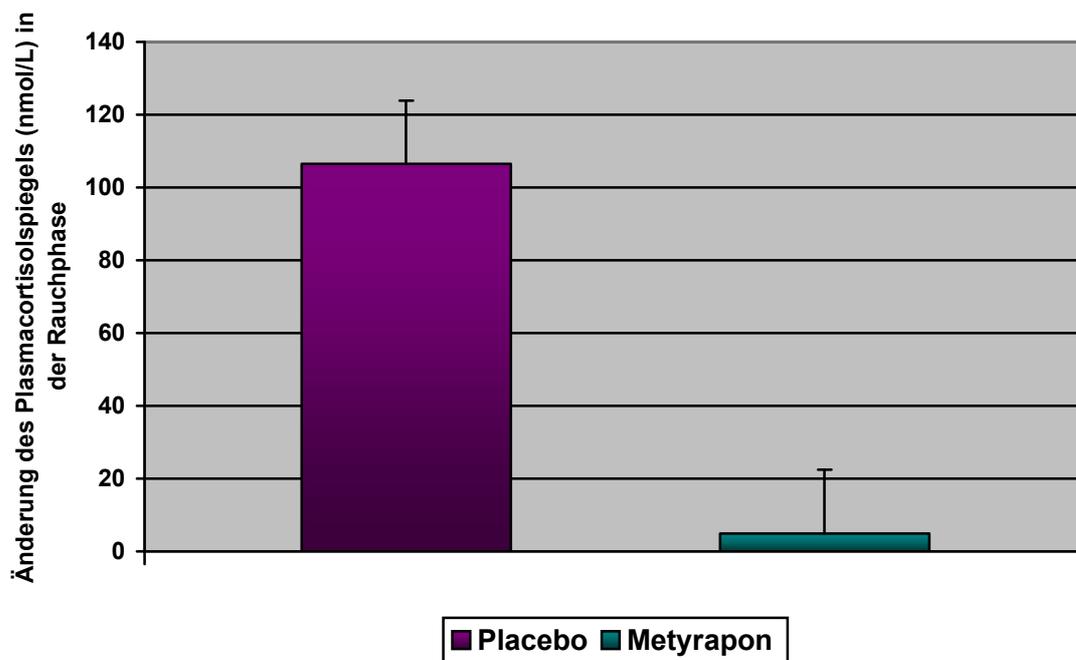
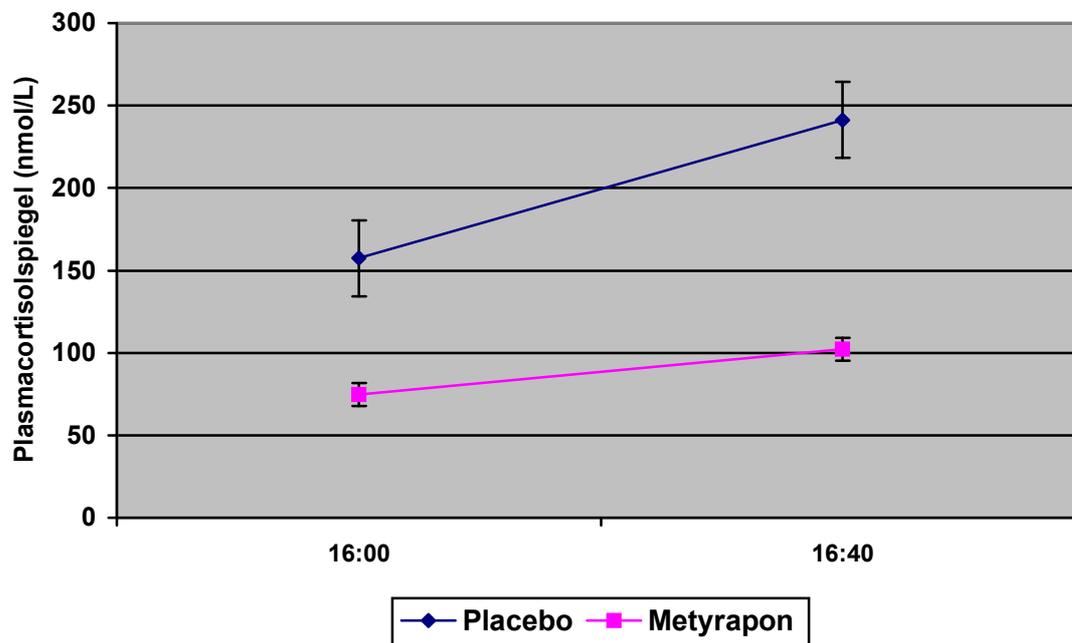


Abbildung 4.1.2.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel, Placebo vs. Medikamentengruppe, experimentelle Bedingung Non Stress, Messung 3- 5 (Mittelwerte 16:00, 16:40 Uhr)



Zusammenfassung der Hypothese 10:

Die Suppression der Cortisol synthese ist auch in der Rauchphase weiterhin erfolgreich, die Erhöhung des Cortisolspiegels durch den Nikotinkonsum ist nicht ausreichend, um die Wirkung des Medikaments aufzuheben bzw. zu durchbrechen. Es findet sich in beiden Gruppen eine Erhöhung des Plasmacortisols, mit deutlicherer Ausprägung in der Placebogruppe. Der leichte Anstieg des Plasmacortisols ist durch die zu diesem Zeitpunkt nachlassende Medikamentenwirkung zu erklären oder dadurch, dass Nikotin selbst in der Lage ist, eine Erhöhung des Cortisolspiegels zu verursachen. Da zu diesem Zeitpunkt alle Probanden rauchen durften, ist eine Differenzierung, ob das Nikotins oder der circadiane Rhythmus die Erhöhung verursacht hat, nicht möglich. Hypothese 10 trifft zu

4.2.: Veränderung der Befindlichkeit nach Nikotinapplikation durch die Cortisolblockade (Hypothese 11)

Falls Cortisol selbst abhängigkeiterzeugende Eigenschaften besitzt und einen verstärkenden Einfluss auf Substanzeinnahme- und Wirkung hat, sollte sich die Befindlichkeit in der Placebogruppe im Vergleich zur Medikamentengruppe durch den Zigarettenkonsum deutlicher bessern.

Zur Untersuchung der Fragestellung erfolgten einfaktorielle univariate Kovarianzanalysen innerhalb der Non- Stress- Gruppen. Die Ergebnisse sind Tabelle 4.2.1.- 4.2.4. sowie den Abbildungen 4.2.1.- 4.2.4. zu entnehmen.

Tabelle 4.2.1.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 1 nach Nikotinkonsum, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16: 00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 1	Placebo	0,209	0,119	1/37	0,580	0,451 n.s.
	Metyrapon	0,341	0,119			

Abbildung 4.2.1.: Mittelwerte der BSKE Faktor 1, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)

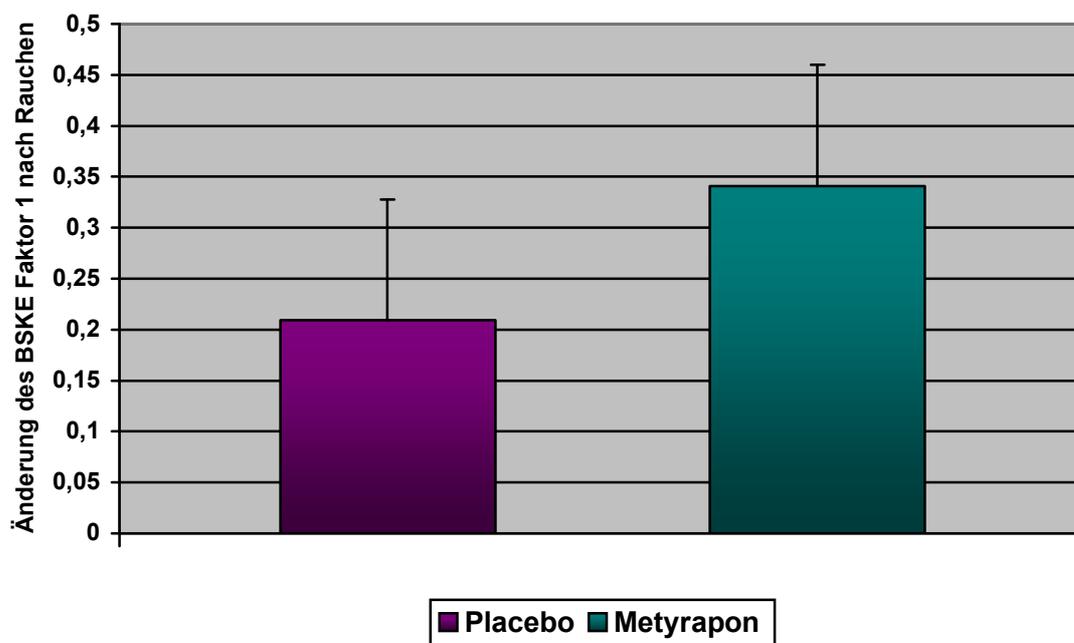


Tabelle 4.2.2.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 2 nach Nikotinkonsum, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr) , Kovariate Messpunkt 5

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 2	Placebo	0,0009232	0,120	1/37	0,043	0,837 n.s.
	Metyrapon	-0,002590	0,120			

Abbildung 4.2.2.: Mittelwerte der BSKE Faktor 2, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)

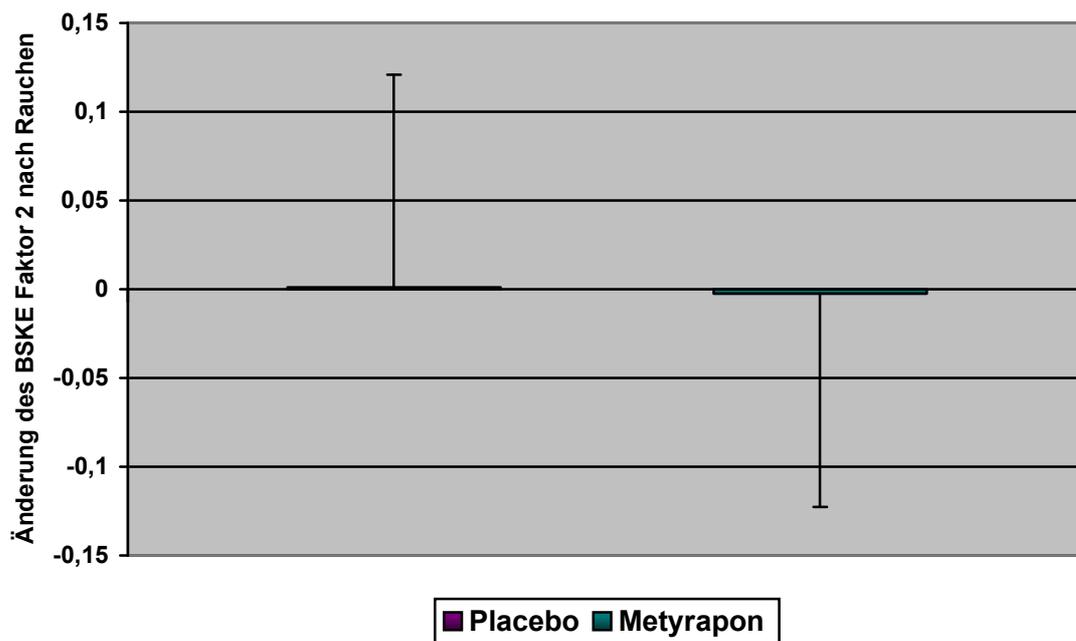


Tabelle 4.2.3.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 3 nach Nikotinkonsum, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 3	Placebo	0,167	0,206	1/37	2,865	0,099 tendenziell signifikant
	Metyrapon	0,666	0,206			

Abbildung 4.2.3.: Mittelwerte der BSKE Faktor 3, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)

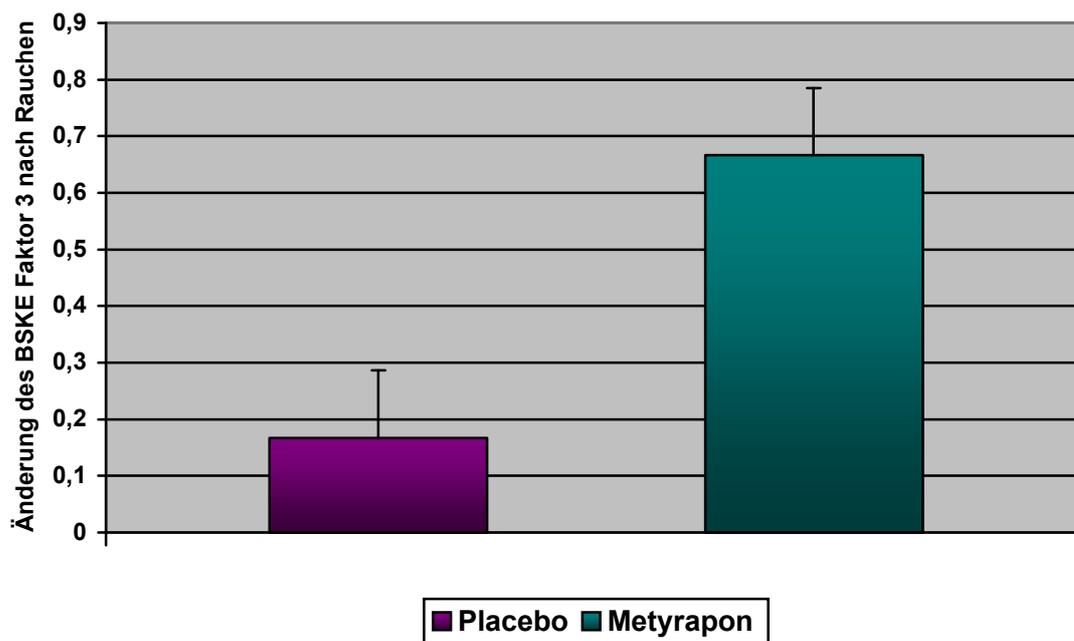
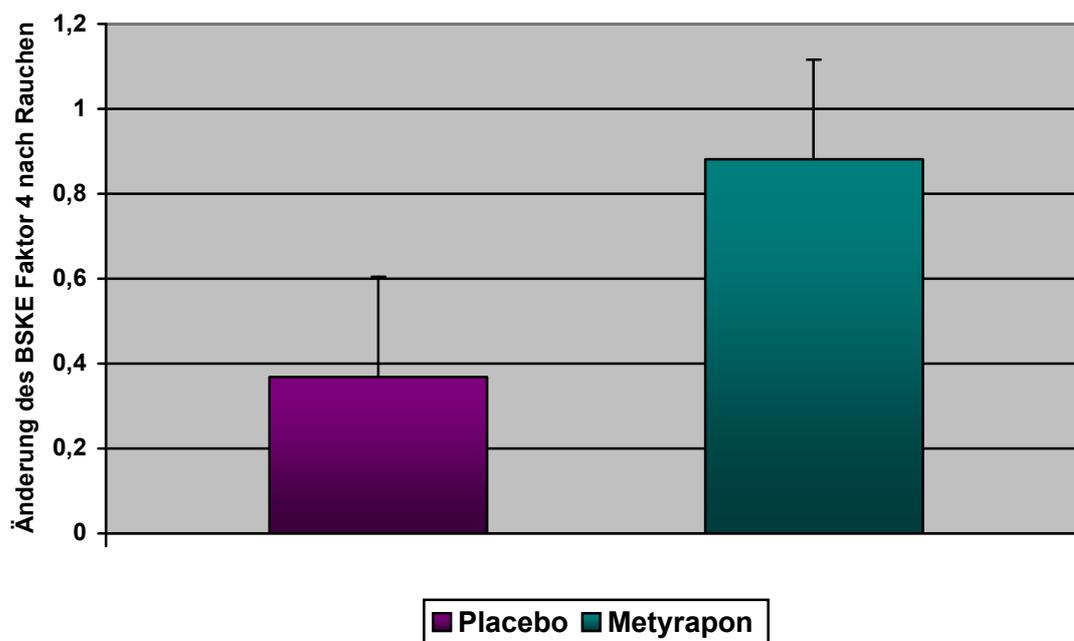


Tabelle 4.2.4.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 4 nach Nikotinkonsum, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 4	Placebo	0,369	0,235	1/37	2,241	0,143 n.s.
	Metyrapon	0,881	0,235			

Abbildung 4.2.4.: Mittelwerte der BSKE Faktor 4, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)



Zusammenfassung zu Hypothese 11:

Die Ergebnisse der Analyse können Hypothese 11 nicht stützen, lediglich bei der Veränderung von Faktor 3 zeigt sich ein tendenziell signifikanter Unterschied zwischen Placebogruppe und Medikamentengruppe, die Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit nimmt in der Medikamentengruppe stärker zu. Durch die Blockade des Cortisolanstiegs bei Nikotinkonsum ist demnach nur in Bezug auf Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit ein deutlicher Unterschied zwischen Placebo und Medikamentengruppe erzielt worden. Hypothese 11 trifft nur eingeschränkt zu.

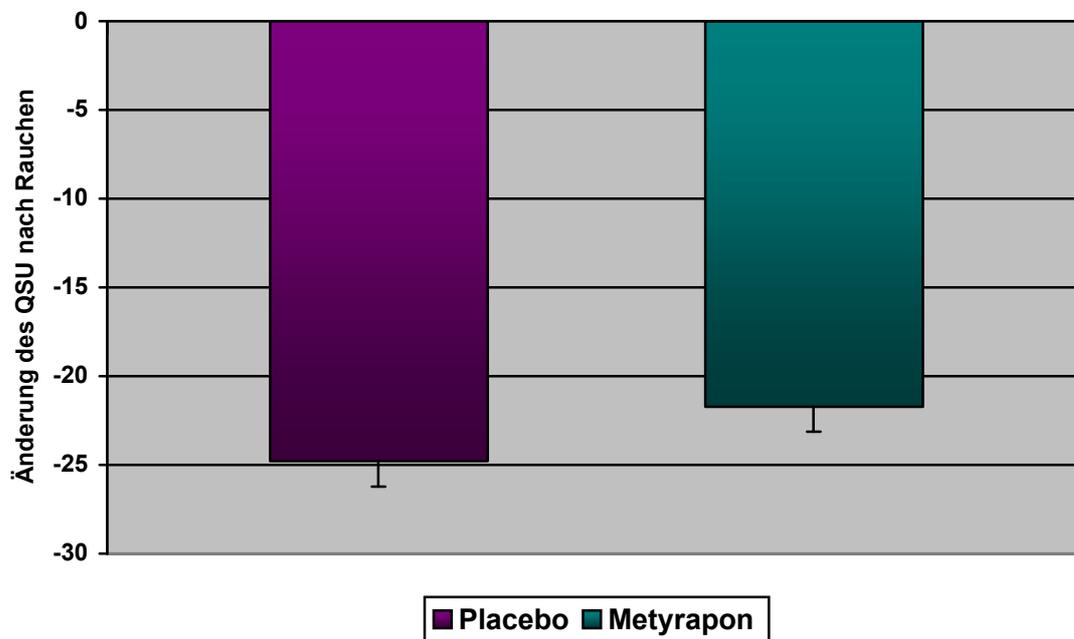
4.3. Veränderung des Rauchverlangens nach Nikotinapplikation durch die Cortisol-suppression (Hypothese 12)

Falls Cortisol selbst suchterzeugende Eigenschaften besitzt, wird bei Abhängigkeit demnach die Nikotinzufuhr zum einen wegen des Nikotins an sich, zum anderen wegen der Cortisolspiegelerhöhung durchgeführt. Eine Blockade des Cortisols sollte bewirken, dass die zu erreichende Befriedigung durch Nikotin geringer ausfällt und demzufolge das Craving nach Nikotinzufuhr weniger nachlässt. Es erfolgte eine univariate Kovarianzanalyse, die Ergebnisse stellen Tabelle 4.3. und Abbildung 4.3. dar.

Tabelle 4.3.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des QSU nach Nikotinkonsum unter experimenteller Bedingung Non- Stress, Placebo vs Medikamentengruppe, Zeitpunkt 5- 4 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 4

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
QSU	Placebo	-24,786	1,421	1/37	2,268	0,141 n.s.
	Metyrapon	-21,714	1,421			

Abbildung 4.3.: Mittelwerte des QSU, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 5- 4 (16:30, 16:00 Uhr)



Zusammenfassung zu Hypothese 12:

Es findet sich bezüglich des Rauchverlangens nach Zigarettenkonsum kein signifikanter Unterschied. Das Rauchverlangen nimmt in der Medikamentengruppe wie vermutet tatsächlich etwas weniger ab als in der Placebogruppe, aber der Unterschied ist gering. Demnach hat die Höhe des Plasmacortisolspiegels keinen bzw. einen nur sehr geringen Einfluss auf das Rauchverlangen nach Nikotinkonsum bzw. die Befriedigung durch die Zigarette. Hypothese 12 trifft nicht zu.

5. Rauchphase: Einfluss von Stress auf Nikotinwirkung bzgl. Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Placebogruppe

5.1. Effekt von Stress nach Nikotinapplikation auf den Plasmacortisolspiegel (Hypothese 13)

Die folgende Berechnung wurden nur mit der Placebogruppe durchgeführt mit N= 40, um den reinen Effekt der experimentellen Bedingung Stress zu erfassen, es wurden wieder univariante Kovarianzanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse geben Tabelle 5.1. sowie Abbildung 5.1.1. und 5.1.2. wieder.

Tabelle 5.1.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des Plasmacortisolspiegels nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Zeitpunkt 5- 3 (Differenz der Mittelwerte 16:40, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 3

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
Cort	Kontrolle	73,617	22,730	1/ 37	6,788	0,013 signifikant
	Stress	158,828	22,730			

Abbildung 5.1.1.: Mittelwerte des Plasmacortisolspiegels, Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Messung 5- 3 (16:40, 16:00 Uhr)

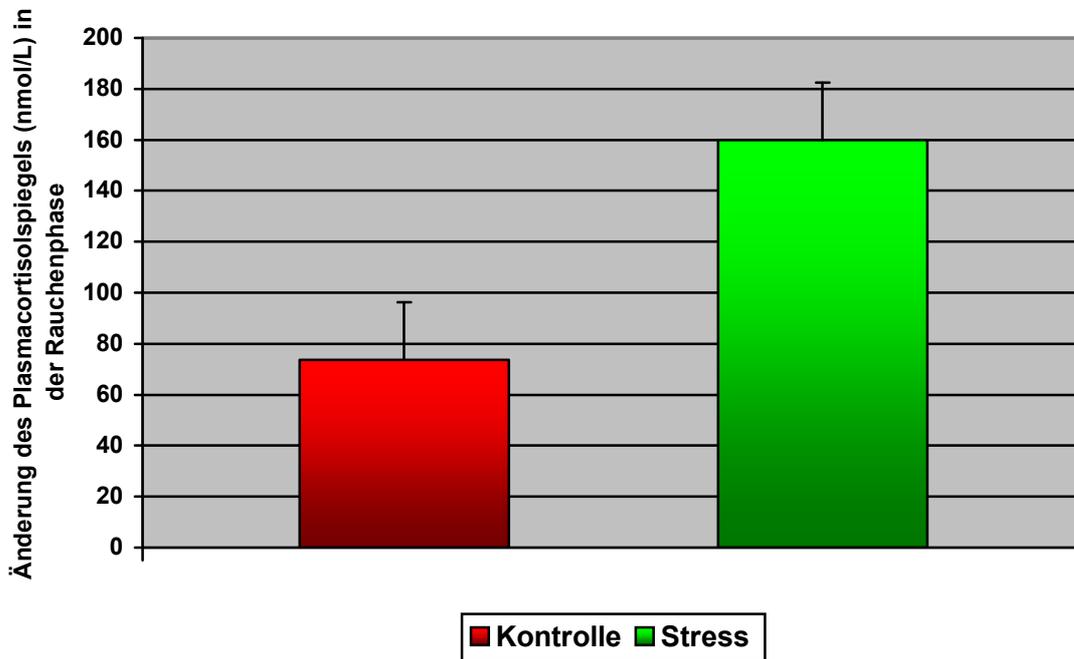
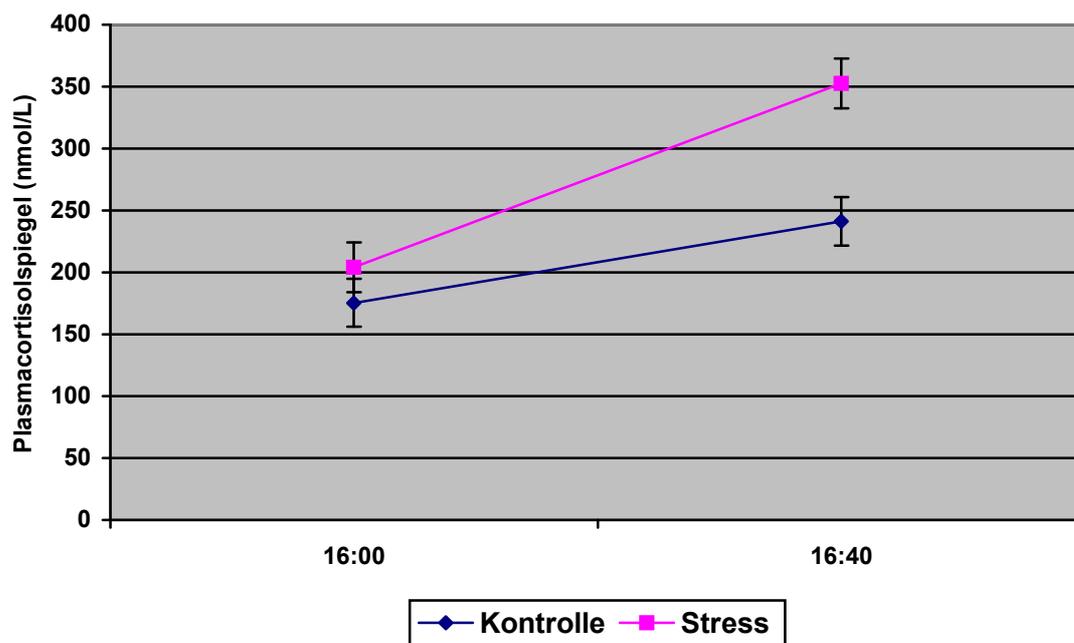


Abbildung 5.1.2.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel, Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Messung 3- 5 (16:00, 16:40 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 13:

Der Unterschied in der Cortisolspiegelerhöhung in den Placebogruppen mit experimenteller Bedingung Stress vs. Non Stress ist signifikant. Da zu dem gemessenen Zeitpunkt beide Gruppen geraucht hatten, ist der Unterschied in der Cortisolspiegelerhöhung mit höheren Werten in der Stressgruppe durch die experimentellen Bedingungen verursacht worden.

Da beide Gruppen einen Anstieg des Plasmacortisols zeigen, ist eine Erhöhung des Plasmacortisols durch das Rauchen alleine nicht auszuschließen, der Anstieg in der Non- Stress Gruppe ist vermutlich als Effekt des Nikotinkonsums zu sehen oder durch den circadianen Rhythmus der Cortisolausschüttung zu erklären.

Hypothese 13 trifft zu, der Stressor war erfolgreich, durch den Nikotinkonsum hat sich bezüglich des Plasmacortisolspiegels kein Hinweis auf eine Verminderung des Stressses ergeben, der Plasmacortisolspiegel bleibt erhöht.

5.2. Veränderung der Befindlichkeit durch Nikotinapplikation nach Stress (Hypothese 14)

In den folgenden Hypothesen soll die Interaktion von Nikotinabhängigkeit und Stress beleuchtet werden. Bei nikotinabhängigen Rauchern besteht in Stresssituationen ein erhöhtes Craving, demnach sollte der entlastende und belohnende Effekt des Zigarettenrauchens nach Erleben einer Stresssituation ausgeprägter sein als unter Non- Stress- Bedingung und sich demzufolge die Stimmung deutlicher bessern. Um den Effekt der Stresssituation unverfälscht hervorzuheben, wurden die Berechnungen nur mit der Placebogruppe mit N= 40 durchgeführt. Die Einzelfaktoren der BSKE werden getrennt betrachtet. Durchgeführt wurden univariate Kovarianzanalysen mit unabhängiger Variable Stress/ Non- Stress, als abhängige Variable die Differenz der Messpunkte 6 und 5 der BSKE (16:30 Uhr vs. 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5, die Ergebnisse sind Tabelle 5.2.1.- 5.2.4. und Abbildung 5.2.1.- 5.2.4. zu entnehmen.

Tabelle 5.2.1.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 1 nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, Bedingung Stress vs. Non-Stress, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 1	Kontrolle	0,134	0,174	1/37	0,934	0,340 n.s.
	Stress	-0,134	0,174			

Abbildung 5.2.1.: Mittelwerte der BSKE Faktor 1, experimentelle Bedingung Stress vs. Non-Stress, Placebogruppe, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)

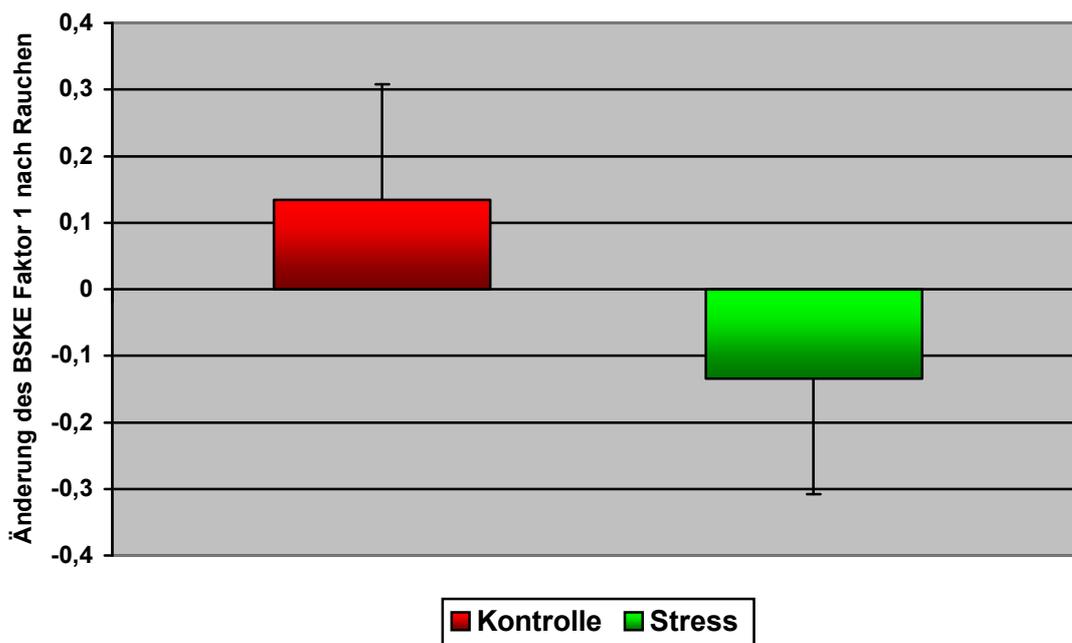


Tabelle 5.2.2...: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 2 nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, Bedingung Stress vs. Non-Stress, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 2	Kontrolle	-0,216	0,178	1/37	0,061	0,806 n.s.
	Stress	-0,151	0,178			

Abbildung 5.2.2.: Mittelwerte der BSKE Faktor 2, experimentelle Bedingung Stress vs. Non-Stress, Placebogruppe, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)

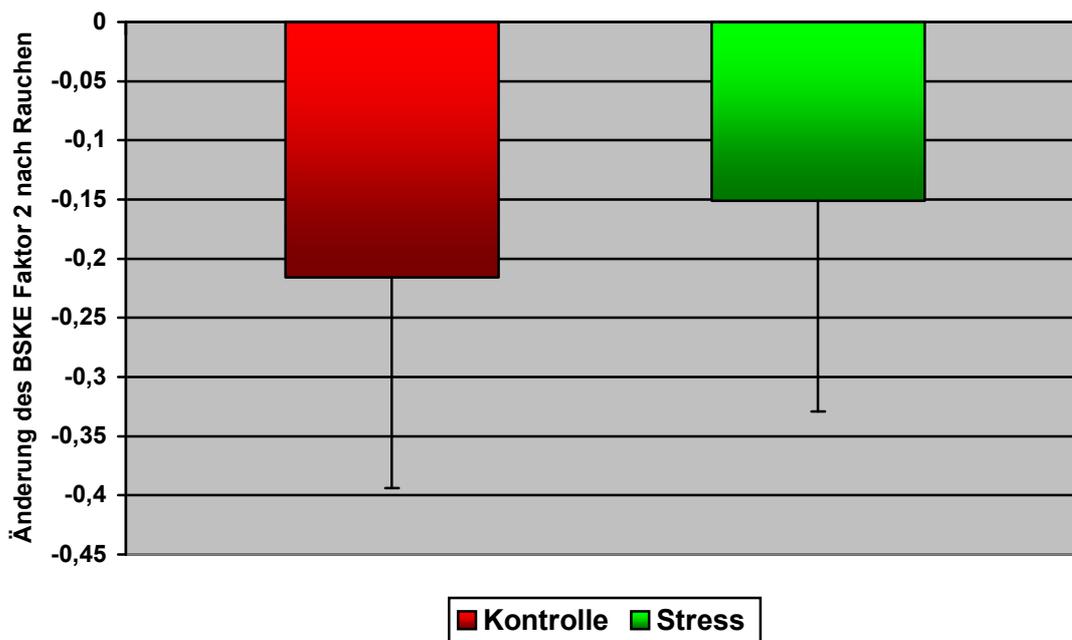


Tabelle 5.2.3.: Ergebnis der univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 3 nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, Bedingung Stress vs. Non- Stress, Zeitpunkt 6-5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr) , Kovariate Messpunkt 5

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 3	Kontrolle	0,364	0,211	1/ 37	5,903	0,020 signifikant
	Stress	-0,364	0,211			

Abbildung 5.2.3.: Mittelwerte der BSKE Faktor 3, experimentelle Bedingung Stress vs. Non-Stress, Placebogruppe, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)

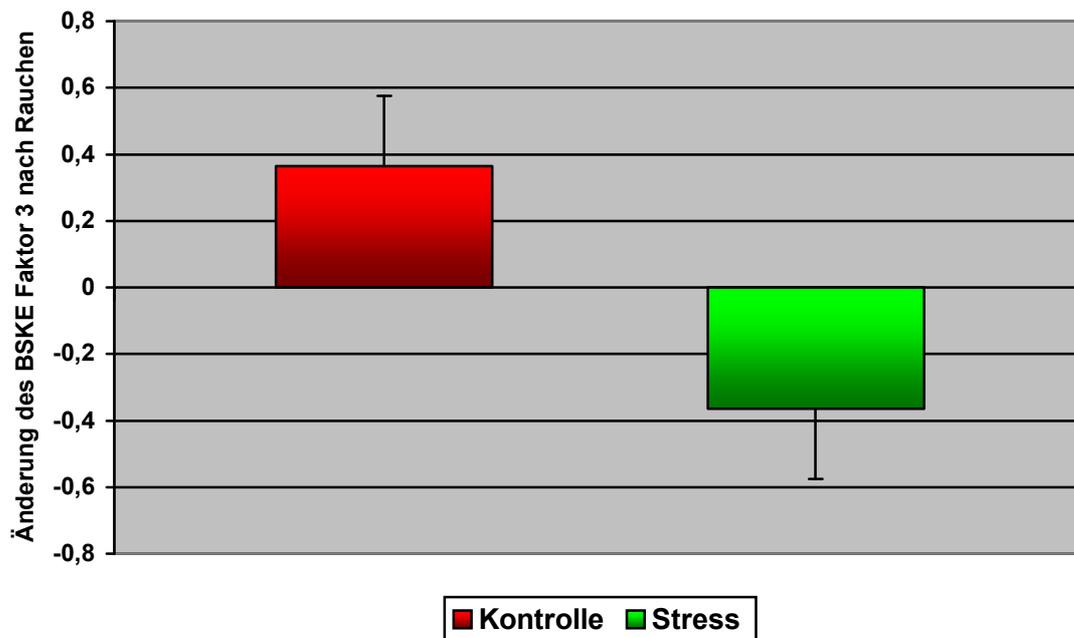
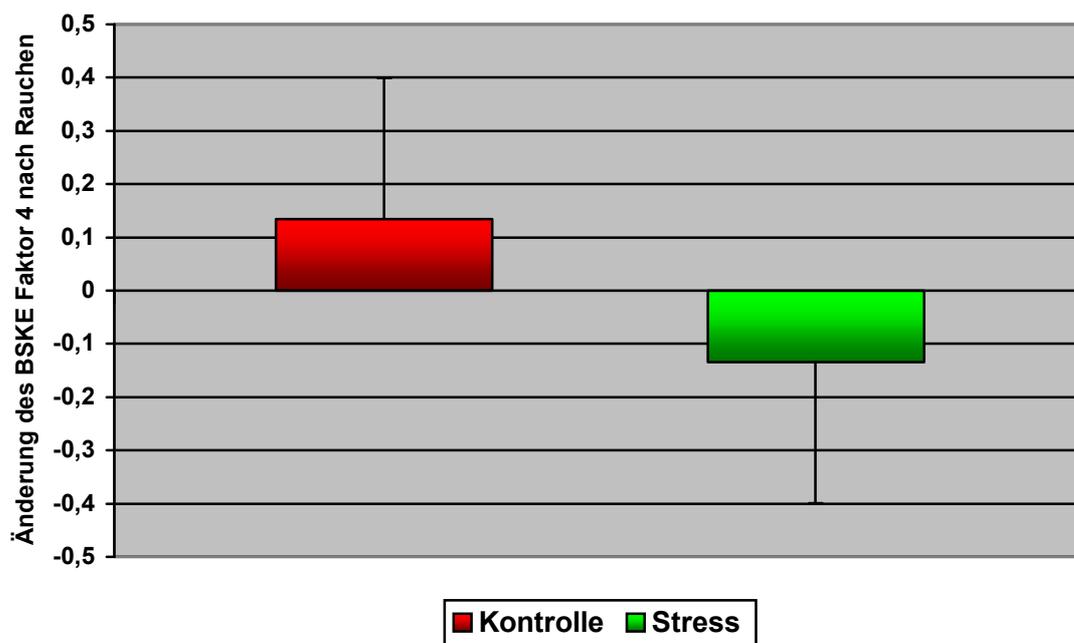


Tabelle 5.2.4.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 4 nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, Bedingung Stress vs. Non-Stress, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
BSKE Faktor 4	Kontrolle	0,803	0,265	1/ 37	2,852	0,106 n.s.
	Stress	-0,182	0,265			

Abbildung 5.2.4.: Mittelwerte der BSKE Faktor 4, experimentelle Bedingung Stress vs. Non-Stress, Placebogruppe, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 14:

Es findet sich erneut bei Faktor 3 der BSKE (Aktiviertheit/ Wachheit/ /Konzentriertheit) ein signifikanter Zusammenhang, dieser jedoch entgegen der Hypothese. Der Skalenwert von Faktor 3 (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit) hat zwischen Messzeitpunkt 6 und 5 nach der Stresssituation und nach Nikotinzufuhr demnach abgenommen. Die restlichen Faktoren zeigen keine signifikante Wechselwirkung mit der experimentellen Bedingung Stress/ Non- Stress. Faktor 1 (Erregung) und Faktor 2 (Missstimmung) haben nach Zigarettenkonsum in der Stressgruppe abgenommen, sodass man zwar von einer diskreten Verbesserung der Befindlichkeit ausgehen kann, diese zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied zur Non- Stress- Bedingung. Hypothese 14 kann nicht bestätigt werden.

5.3. Veränderung des Rauchverlangens durch Nikotinapplikation nach Stress (Hypothese 15)

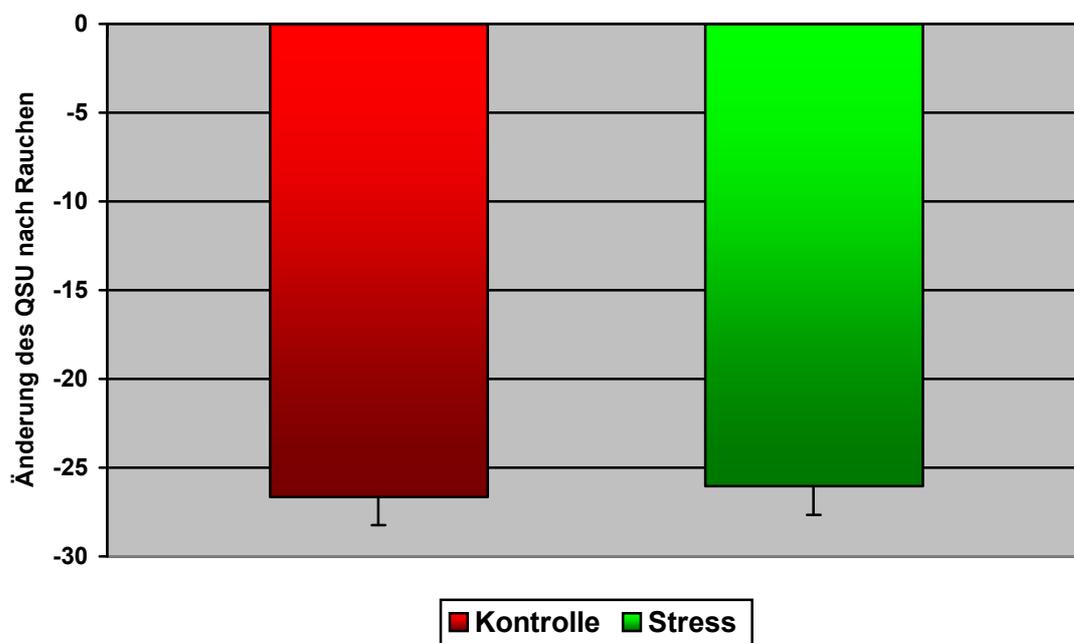
Die zuletzt zu untersuchende Hypothese betrifft das Verlangen nach Nikotinkonsum nach Erleben einer Stresssituation. Da eine stressbeladene Situation bei abhängigen Rauchern das Craving verstärkt, sollte nach Nikotinkonsum das Craving deutlicher nachlassen als nach einer Non- Stress- Situation.

Die Berechnungen wurden nur mit der Placebogruppe mit N= 40 durchgeführt. Durchgeführt wurde eine univariate Kovarianzanalyse mit unabhängiger Variable Stress/ Non- Stress, als abhängige Variable die Differenz der Messpunkte 5 und 4 des QSU (16:30 Uhr vs. 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 4, die Ergebnisse sind Tabelle 5.3. und Abbildung 5.3. zu entnehmen.

Tabelle 5.3.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des QSU nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, Bedingung Stress vs. Non- Stress, Zeitpunkt 5-4 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 4

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
QSU	Kontrolle	-26,642	1,612	1/ 37	0,482	0,492 n.s.
	Stress	-26,642	1,612			

Abbildung 5.3.: Mittelwerte des QSU, experimentelle Bedingung Stress vs. Non- Stress, Placebogruppe, Messung 5- 4 (16:30, 16:00 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 15:

Das Craving lässt nach dem Rauchen der Zigaretten in beiden Gruppen annähernd gleich nach. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Stress- und der Non- Stress- Bedingung.

Die Abnahme des QSU in der Stressgruppe ist leicht geringer als in der Non- Stress- Gruppe, so dass man die Vermutung anstellen kann, dass die Stresssituation das Craving verstärkt hat und der Proband im Anschluss mehr Rauchen muss, um eine Suchtbefriedigung zu erlangen. Hypothese 15 kann nicht bestätigt werden.

6. Rauchphase: Die Interaktion von Metyrapon und Stress auf Plasmacortisol, Befindlichkeit und Rauchverlangen nach Nikotinapplikation

Im folgenden Abschnitt wird die Interaktion von Metyrapon und Stress in der Rauchphase untersucht, einbezogen wurden alle vier Gruppen mit N= 80.

Durchgeführt wurden zweifaktorielle univariate Kovarianzanalysen mit Stress/ Non-Stress und Placebo/ Medikament als unabhängige Variablen. Abhängige Variablen waren die Differenzen der Plasmacortisolspiegel zum Zeitpunkt 5 (16:40 Uhr) und 3 (16:40 Uhr) bzw. die Differenzen der Skalenwerte der BSKE Zeitpunkt 6 (16:30 Uhr) und 5 (16:00 Uhr) sowie Differenzen der Skalenwerte des QSU Messzeitpunkte 5 (16:30 Uhr) und 4 (16:00 Uhr). Als Kovariate diente jeweils der Messzeitpunkt vor dem Zigarettenrauchen.

6.1. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress in der Rauchphase auf den Plasmacortisolspiegel, (Hypothese 16)

Die Ergebnisse der zweifaktoriellen Kovarianzanalysen werden in Tabelle 6.1. sowie Abbildung 6.1.1. und 6.1.2. dargestellt.

Tabelle 6.1.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Plasmacortisolspiegel Messzeitpunkt 5 minus 3 (Differenz 16:40 Uhr minus 16:00 Uhr), Kovariate Zeitpunkt 3

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p
Medikament			1/75	42,254	<0,001 signifikant
Placebo	139,996	13,670			
Metopiron	-3,549	13,670			
Exp. Bedingung				3,417	0,068 tendenziell signifikant
Kontrolle	53,260	11,423			
Stress	83,186	11,423			
Interaktion				10,333	0,002 signifikant
Placebo/Kontrolle	98,149	16,749			
Placebo/ Stress	181,842	19,259			
Metopiron/ Kontrolle	8,371	17,224			
Metopiron/ Stress	-15,469	18,427			

Abbildung 6.1.1: Veränderung des Plasmacortisols innerhalb der Versuchsgruppen in der Rauchphase (adj. Mittelwerte, Differenz Messung 16:40 minus 16:00 Uhr)

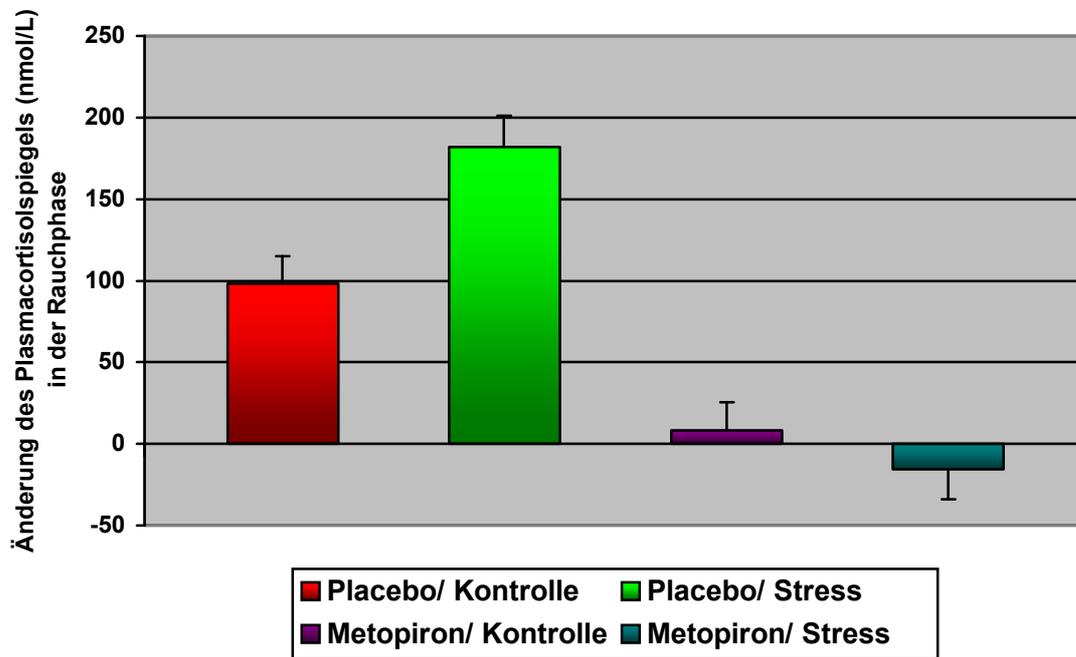
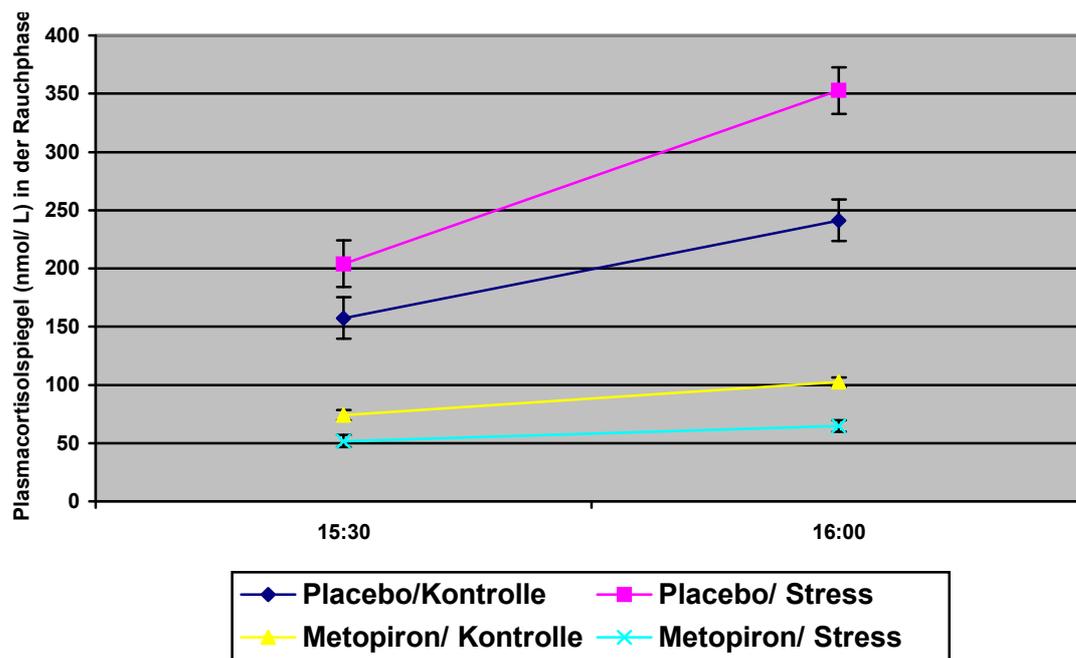


Abbildung 6.1.2.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel der Versuchsgruppen in der Rauchphase (Rohmittelwerte, Messzeitpunkte 16:00 und 16:40 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 16:

Der Einfluss des Medikaments auf die Höhe des Plasmacortisolspiegels ist erneut signifikant, auch in der Rauchphase bleibt die Cortisol-suppression unter Einbeziehen der Gesamtgruppe erfolgreich. Im Vergleich mit der Stressphase zeigt in der Rauchphase auch die experimentelle Bedingung Stress einen tendenziell signifikanten Einfluss auf die Höhe des Plasmacortisols, womit die Vermutung, dass die nicht signifikanten Ergebnisse in der Stressphase mit der zeitlich verzögerten Reaktion des Organismus auf einen Stressreiz zu erklären sind, bestätigt wird. Da in der Rauchphase alle Probanden rauchen durften, ist der Effekt der Nikotinwirkung auf den Plasmacortisolspiegel in den Gruppen vergleichbar und der signifikante Einfluss der experimentellen Bedingung damit tatsächlich auf den experimentellen Stressor zurückzuführen.

Es existiert eine signifikante Wechselwirkung zwischen experimentellem Stress und Medikament, die Auswirkung der experimentellen Bedingung Stress wird durch das Medikament signifikant negativ beeinflusst, trotz Stress und zusätzlicher Erhöhung des Plasmacortisols durch das Nikotin liegen die Cortisolspiegel deutlich niedriger. Hypothese 16 trifft zu.

6.2. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress in der Rauchphase auf die Befindlichkeit (Hypothese 17)

Die einzelnen Faktoren der BSKE werden im folgenden erneut einzeln dargestellt, die Ergebnisse sind den Tabellen 6.2.1.- 6.2.4. sowie den Abbildungen 6.2.1.- 6.2.4. zu entnehmen.

Tabelle 6.2.1.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 1 (Psychische/ physische Erregung), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 6 (16:30 Uhr) minus 5 (16:00 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 5

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p	
Medikament						
Placebo	0,001375	0,103	1/75	1,302	0,540 n.s.	
Metopiron	0,104	0,103				
Exp. Bedingung						
Kontrolle	0,167	0,119		0,379	0,258 n.s.	
Stress	-0,00489	0,119				
Interaktion						
Placebo/Kontrolle	0,009366	0,153	0,146	0,704 n.s.		
Placebo/ Stress	-0,00662	0,159				
Metopiron/ Kontrolle	0,240	0,163				
Metopiron/ Stress	-0,00317	0,157				

Abbildung 6.2.1.: Veränderung der BSKE Faktor 1 innerhalb der Versuchsgruppen in der Rauchphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:30 Uhr minus 16:00 Uhr)

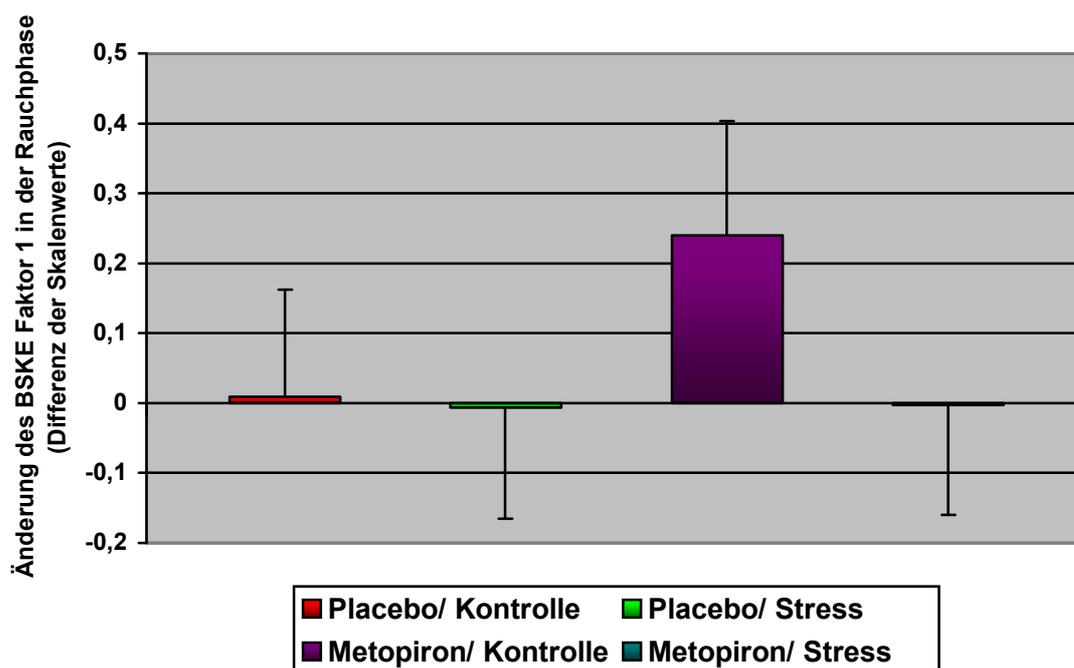


Tabelle 6.2.2.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 2 (Negativer Affekt/ Misstimmung), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 6 (16:30 Uhr) minus 5 (16:00 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 5

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p
Medikament					
Placebo	-0,169	0,103	1/75	0,079	0,586 n.s.
Metopiron	-0,00895	0,103			
Exp. Bedingung					
Kontrolle	-0,151	0,107	1/75	0,299	0,780 n.s.
Stress	-0,107	0,107			
Interaktion					
Placebo/Kontrolle	-0,131	0,147	1/75	0,693	0,408 n.s.
Placebo/ Stress	-0,207	0,148			
Metopiron/ Kontrolle	-0,172	0,150			
Metopiron/ Stress	-0,000704	0,148			

Abbildung 6.2.2.: Veränderung der BSKE Faktor 2 innerhalb der Versuchsgruppen in der Rauchphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:30 Uhr minus 16:00 Uhr)

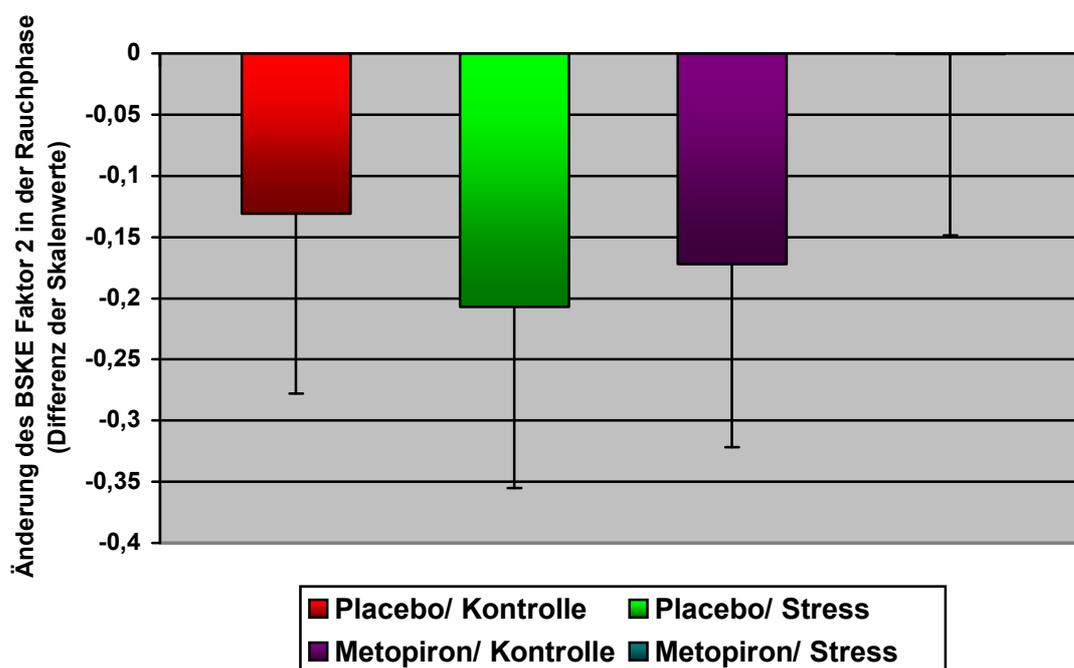


Tabelle 6.2.3.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 3 (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 6 (16:30 Uhr) minus 5 (16:00 Uhr), Kovariate Zeitpunkt 5

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p
Medikament					
Placebo	-0,00681	0,133	1/75	15,260	0,017 signifikant
Metopiron	0,393	0,133			
Exp. Bedingung					
Kontrolle	0,538	0,134	1/75	5,976	<0,001 signifikant
Stress	-0,213	0,134			
Interaktion					
Placebo/Kontrolle	-0,131	0,147	1/75	0,036	0,850 n.s.
Placebo/ Stress	-0,207	0,148			
Metopiron/ Kontrolle	-0,172	0,150			
Metopiron/ Stress	-0,000704	0,148			

Abbildung 6.2.3.: Veränderung der BSKE Faktor 3 innerhalb der Versuchsgruppen in der Rauchphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:30 Uhr minus 16:00 Uhr)

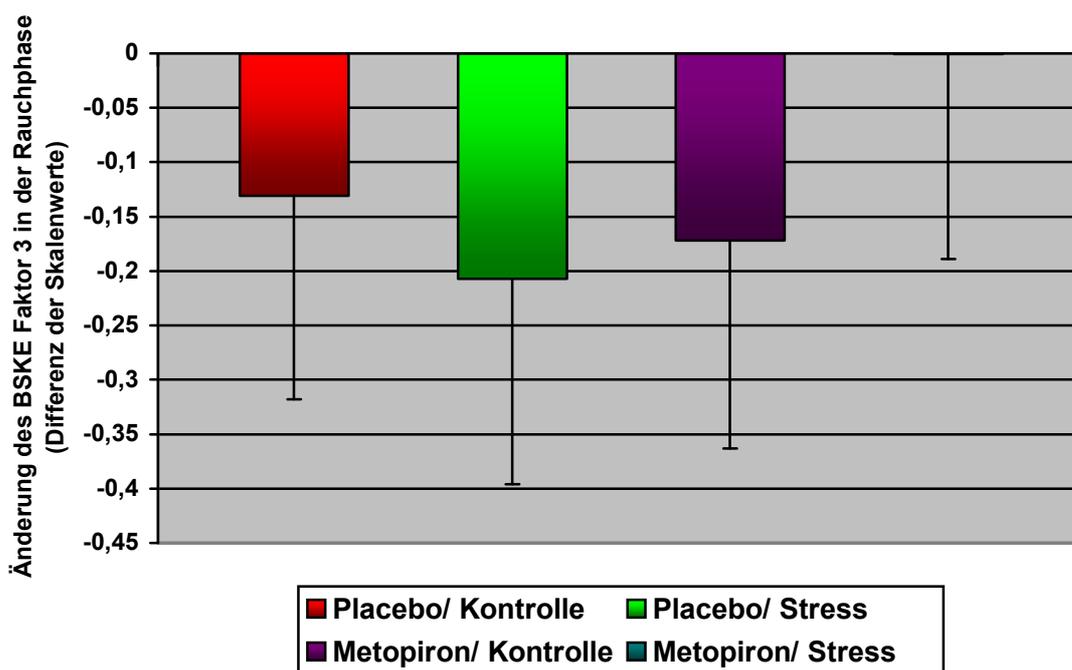
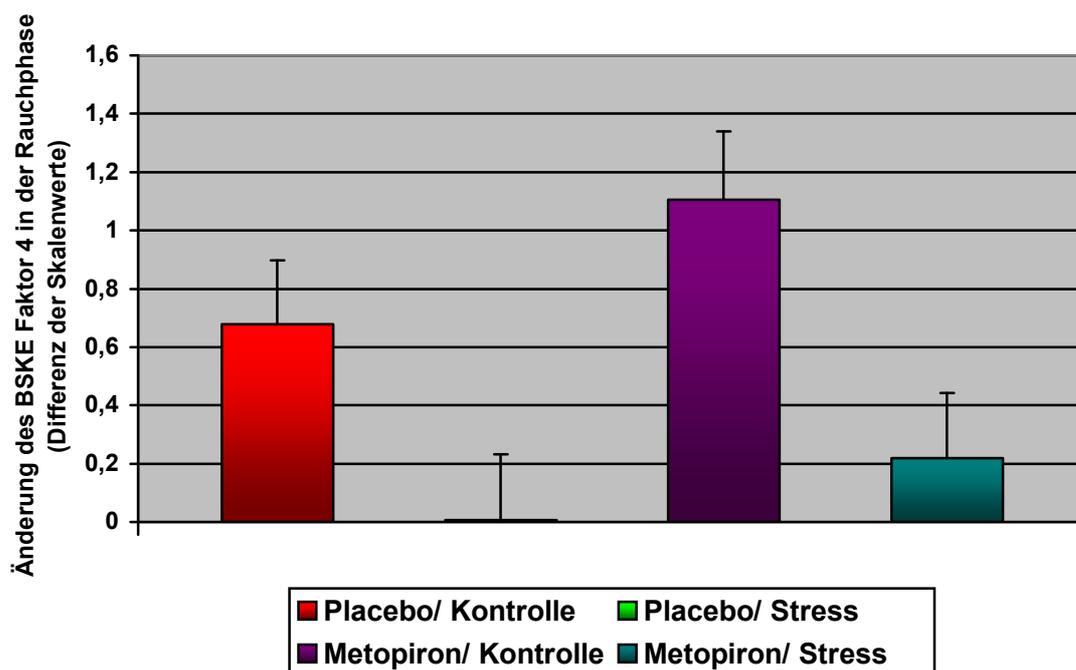


Tabelle 6.2.4..: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variablen BSKE Faktor 4 (Müdigkeit/ Energielosigkeit), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 6 (16:30 Uhr) minus 5 (16:00 Uhr), Kovariate Zeitpunkt 5

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p	
Medikament						
Placebo	0,369	0,157	1/75	16,638	0,740 n.s.	
Metopiron	0,443	0,157				
Exp. Bedingung						
Kontrolle	0,892	0,162		0,111	<0,001 signifikant	
Stress	-0,00791	0,162				
Interaktion						
Placebo/Kontrolle	0,678	0,220	2,513	0,117 n.s.		
Placebo/ Stress	0,005975	0,225				
Metopiron/ Kontrolle	1,105	0,235				
Metopiron/ Stress	-0,218	0,224				

Abbildung 6.2.4.: Veränderung der BSKE Faktor 4 innerhalb der Versuchsgruppen (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:30 Uhr minus 16:00 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 17:

Eine signifikante Wechselwirkung der Faktoren Placebo/ Medikament und Stress/ Non- Stress bzgl. der Befindlichkeit findet sich in der Rauchphase bei keinem der Faktoren der BSKE. Dennoch finden sich signifikante Effekte der experimentellen Bedingung Stress auf die Faktoren 3 (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit) und 4 (Müdigkeit/ Energielosigkeit), bei Faktor 3 zusätzlich ein signifikanter Einfluss der Medikation. Die Änderungen der einzelnen Faktoren nach Nikotinapplikation bestätigen die zu erwartenden Tendenzen nach Deprivation und Stress: Negativer Affekt sinkt durch die Befriedigung durch das Rauchen, Aktivierung nimmt nach durchgestandener Stresssituation ab und die Müdigkeit steigt. Hypothese 17 kann dennoch nicht bestätigt werden.

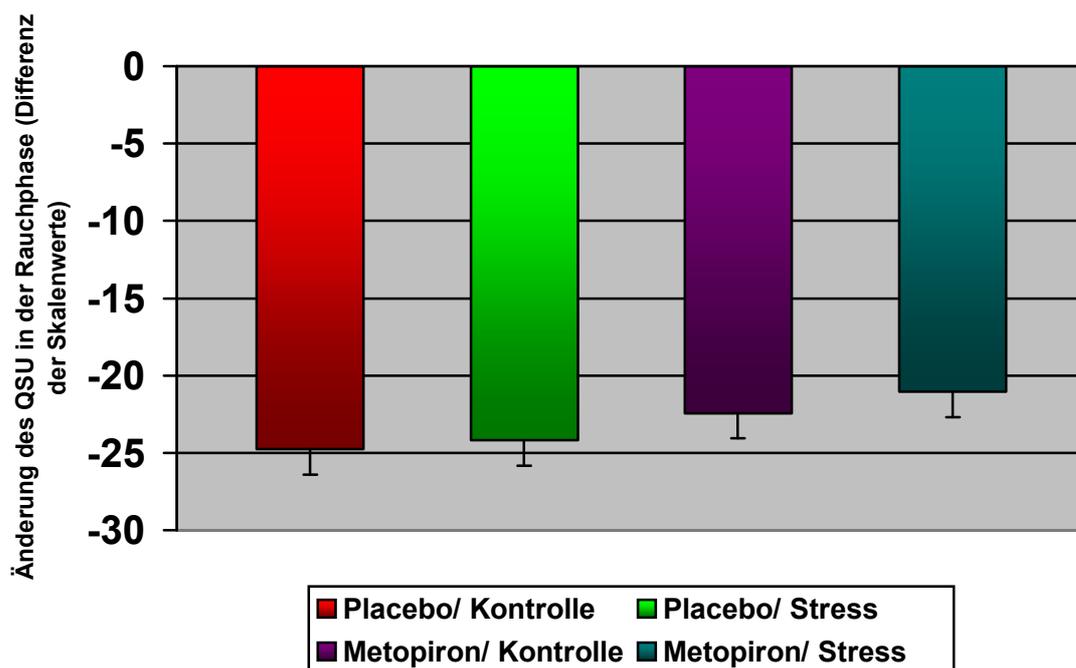
6.3: Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress auf das Rauchverlangen in der Rauchphase, (Hypothese 18)

Falls ein Zusammenhang von experimentellem Stress, Craving und Plasmacortisolspiegel besteht und die Befriedigung durch Nikotin nach Stress und erhöhte Plasmacortisolspiegel verstärkt wird, so sollte die Blockade des Cortisols einen Effekt auf das Rauchverlangen haben in dem Sinne, dass die Befriedigung durch das Rauchen geringer ausfällt, das Craving also nach Zigarettenkonsum trotzdem erhöht bleibt. Die Ergebnisse zu Hypothese 18 gibt Tabelle 6.3. und Abbildung 6.3. wieder.

Tabelle 6.3.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse , Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variablen QSU (Rauchverlangen), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 5 (16:30 Uhr) minus 4 (16:00 Uhr), Kovariate Zeitpunkt 4

Effekt	Adj. Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p
Medikament			1/75	0,845	0,361 n.s.
Placebo	-24,969	1,151			
Metopiron	-21,756	1,151			
Exp. Bedingung				3,870	0,053 tendenziell signifikant
Kontrolle	-24,113	1,151			
Stress	-22,612	1,151			
Interaktion			0,005	0,946 n.s.	
Placebo/Kontrolle	-25,775	1,627			
Placebo/ Stress	-24,164	1,651			
Metopiron/ Kontrolle	-22,451	1,624			
Metopiron/ Stress	-21,060	1,627			

Abbildung 6.3.: Veränderung des QSU innerhalb der Versuchsgruppen in der Rauchphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:30 Uhr minus 16:00 Uhr)



Zusammenfassung Hypothese 18:

Bezüglich des Rauchverlangens nach Zigarettenkonsum findet sich ein tendenziell signifikanter Einfluss der experimentellen Bedingung Stress, das Craving hat in der Stressgruppe nach dem Zigarettenrauchen weniger nachgelassen als in der Non-Stress-Gruppe, was die Hypothese, dass Stress das Craving erhöht, stützt.

Die medikamentöse Beeinflussung des Cortisolspiegels hat keinen signifikanten Einfluss gezeigt, eine Wechselwirkung von experimenteller Bedingung und Stress liegt nicht vor. Hypothese 18 kann nicht bestätigt werden.

7. Rauchphase: Bewertung des Nikotinkonsums durch die Probanden anhand der visuellen Analogskala; Einfluss von Stress bzw. Cortisolblockade auf die Bewertung des Nikotinkonsums

Zur Veranschaulichung werden zunächst in unten stehender Abbildung 7. die Items und Polungen der visuellen Analogskala angeführt. Ursprünglich ist das Item 3 gegensätzlich gepolt zu den anderen Items. Für die Berechnungen wurde Item 3 demnach invertiert, so dass bei allen Items hohe Werte eine negative, niedrige Werte eine positive Einschätzung bedeuten.

Abb. 7: Items der visuellen Analogskala

Zig 1: Gut	-----	schlecht
Zig 2: Stark	-----	schwach
Zig 3: Aromatisch	-----	fad
Zig 4: sehr beruhigt	-----	gar nicht
Zig 5: sehr angeregt	-----	gar nicht.

7.1. Effekt der Cortisolblockade auf die Zigarettenbewertung (Hypothese 19)

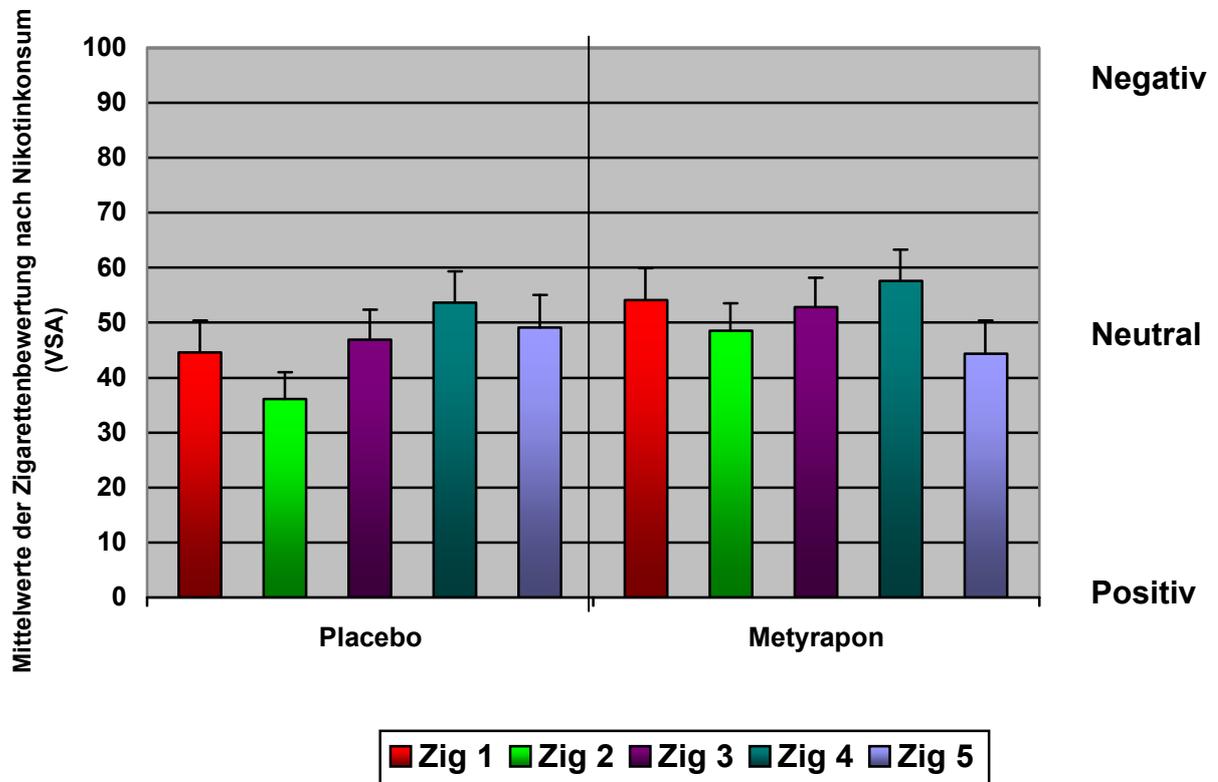
In der folgenden Hypothese wird überprüft, ob sich die Bewertung der Zigarettenwirkung unter Medikation von der Placebogruppe unterscheidet. Zu erwarten ist eine schlechtere Bewertung der Zigarette unter Cortisolblockade, da die Höhe des Plasmacortisolspiegels die Wirkung des Nikotins unterstützt.

Es wurden univariate Varianzanalysen durchgeführt, abhängige Variable die Items der visuellen Analogskala, unabhängige Variable Medikament/ Placebo. Es wurden nur die Probanden der Non- Stress- Gruppe untersucht, um den reinen Medikamenteneffekt darzustellen, die Ergebnisse zeigen Tabelle 7.1. und Abbildung 7.1.

Tabelle 7.1.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse der Items der VSA, Non-Stress- Gruppe, N= 40, Faktor Placebo vs. Metyrapon

Abhängige Variable	Experimentelle Bedingung	Mittelwert	Standardfehler	df	F	P
Zig 1	Placebo	44,650	5,747	1/38	0,004	0,951
	Metyrapon	54,150	5,747			
Zig 2	Placebo	36,100	4,919	1/38	3,229	0,080
	Metyrapon	48,600	4,919			
Zig 3	Placebo	46,950	5,377	1/38	0,602	0,443
	Metyrapon	52,850	5,377			
Zig 4	Placebo	53,700	5,701	1/38	0,240	0,627
	Metyrapon	57,650	5,701			
Zig 5	Placebo	49,100	5,978	1/38	0,309	0,582
	Metyrapon	44,400	5,978			

Abbildung 7.1.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung nach Nikotinkonsum, Non-Stress-Gruppe, Faktor Placebo vs. Medikament nach Nikotinkonsum (Mittelwert der Einzelitems)



Zusammenfassung zu Hypothese 19:

Wie weiter oben angeführt wurde die visuelle Analogskala anhand einer Linie von 10 Zentimetern erhoben, demnach liegt die Mitte also bei 5 Zentimetern, auf der Skala demnach der Wert 50. Die Mittelwerte der Einschätzungen der Probanden liegen eng gruppiert in diesem Bereich, es finden sich auch rechnerisch bis auf Item 2 keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Medikamentengruppe. Die Probanden unter Cortisolblockade haben die Zigarette demnach als schwächer empfunden als die Probanden der Placebogruppe bei tendenziell signifikantem Gruppenunterschied. Da eine starke Zigarette hohe Befriedigung durch das Rauchen verspricht, kann dieser Zusammenhang im Sinne der Hypothese gewertet werden, die Cortisolblockade hat also den Rewardeffekt des Nikotinkonsums gemindert.

Hypothese 19 kann nur eingeschränkt in Bezug auf Item 2 bestätigt werden.

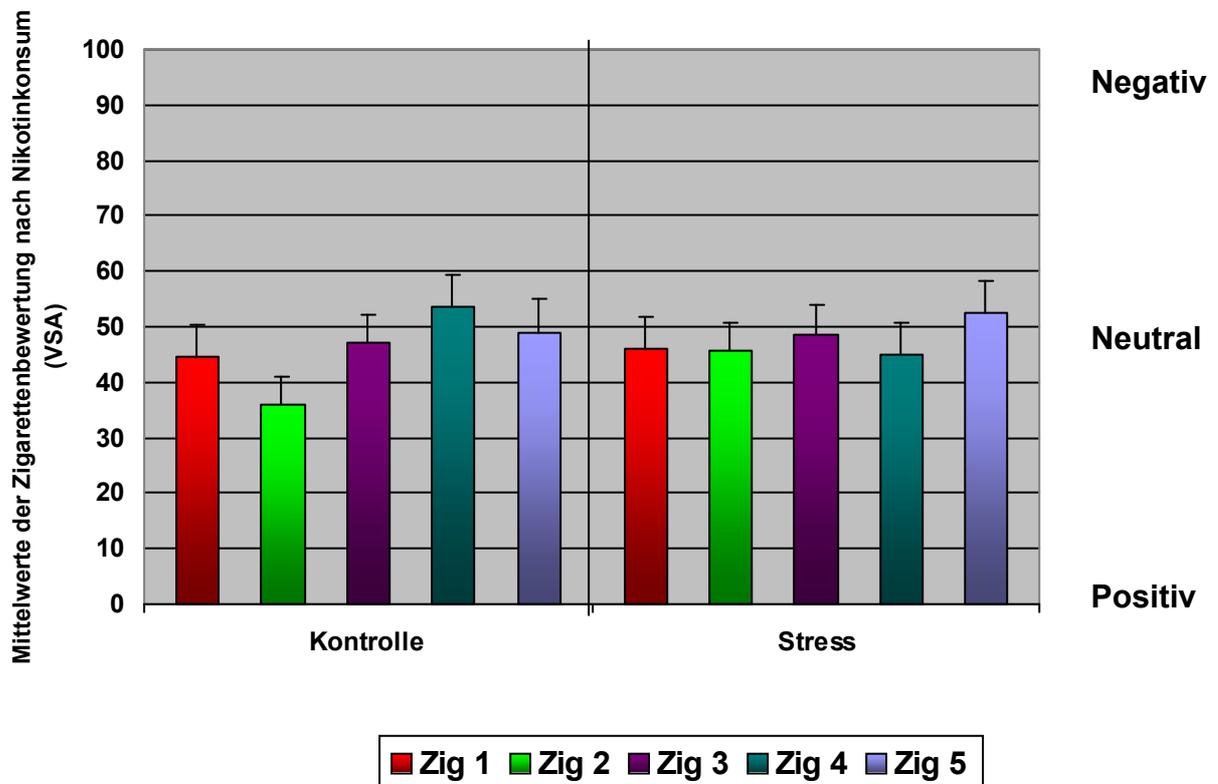
7.2. Effekt der experimentellen Bedingung Stress auf die Zigarettenbewertung (Hypothese 20)

Zur Prüfung, ob sich die Bewertung der Zigarettenwirkung in der Stress- und Non-Stressgruppe unterscheidet wurden univariate Varianzanalysen durchgeführt, abhängige Variable das Item der visuellen Analogskala, unabhängige Variable Stress/ Non- Stress. Es wurden nur die Probanden der Placebogruppe untersucht, um den reinen Stresseffekt darzustellen. Nach experimentellem Stress und dadurch erhöhtem Cortisolplasmaspiegel ist eine stärkere Nikotinwirkung und damit positivere Bewertung der Zigarette zu erwarten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7.2. sowie Abbildung 7.2. dargestellt.

Tabelle 7.2.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse der Items der VSA, Placebogruppe, N= 40, Faktor Non- Stress vs. Stress

Abhängige Variable	Experimentelle Bedingung	Mittelwert	Standardfehler	df	F	P
Zig 1	Kontrolle	44,650	5,310	1/38	0,43	0,838
	Stress	46,200	5,310			
Zig 2	Kontrolle	36,100	4,649	1/38	2,199	0,146
	Stress	45,850	4,649			
Zig 3	Kontrolle	46,950	5,900	1/38	0,035	0,854
	Stress	48,500	5,900			
Zig 4	Kontrolle	53,700	5,342	1/38	1,326	0,257
	Stress	45,000	5,342			
Zig 5	Kontrolle	49,100	5,789	1/38	0,162	0,689
	Stress	52,400	5,789			

Abbildung 7.2.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung nach Nikotinkonsum, Placebogruppe, Faktor Stress vs. Non- Stress (Mittelwert der Einzelitems)



Zusammenfassung Hypothese 20:

Es findet sich in keinem der Items der VSA eine signifikanter Zusammenhang zwischen Stress und Nikotinwirkung bzw. Zigaretten Genuss. Hypothese 20 kann nicht bestätigt werden.

7.3. Wechselwirkung von Cortisolblockade und Stress auf die Zigarettenbewertung (Hypothese 21)

Zur Beantwortung der letzten Hypothese bzgl. Interaktion der beiden Faktoren werden die Items der visuellen Analogskala einzeln dargestellt. Es wurden univariate zweifaktorielle Varianzanalysen durchgeführt mit abhängiger Variable Mittelwert der Items, unabhängigen Variablen Stress/ Non- Stress und Placebo/ Metyrapon, untersucht wurde die Gesamtgruppe, die Ergebnisse zeigen Tabelle 7.3.1.- 7.3.5. sowie Abbildung 7.3.1.- 7.3.5..

Tabelle 7.3.1: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Zigarettenbewertung Item 1

Effekt	Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p
Medikament			1/76	0,734	0,394 n.s.
Placebo	45,425	4,107			
Metopiron	49,350	4,107			
Exp. Bedingung				0,457	0,501 n.s.
Kontrolle	44,900	4,107			
Stress	49,875	4,107			
Interaktion				0,348	0,557 n.s.
Placebo/Kontrolle	44,650	5,809			
Placebo/ Stress	46,200	5,809			
Metopiron/ Kontrolle	45,150	5,809			
Metopiron/ Stress	53,550	5,809			

Abbildung 7.3.1.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung Item 1 der vier Versuchsgruppen nach Nikotinkonsum

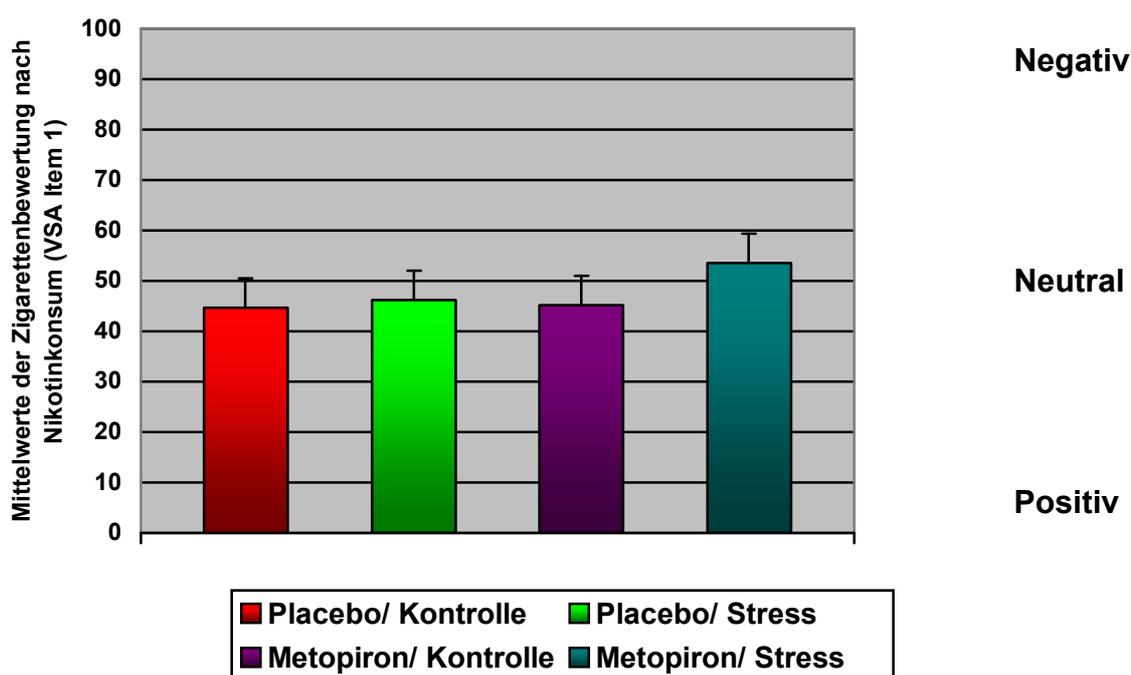


Tabelle 7.3.2: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Zigarettenbewertung Item 2

Effekt	Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p	
Medikament						
Placebo	40,975	3,431	1/76	0,206	0,652 n.s.	
Metopiron	45,925	3,431				
Exp. Bedingung						
Kontrolle	42,350	3,431		1,041	0,311 n.s.	
Stress	44,550	3,431				
Interaktion						
Placebo/Kontrolle	36,100	4,853	2,421	0,124 n.s.		
Placebo/ Stress	45,850	4,853				
Metopiron/ Kontrolle	48,600	4,853				
Metopiron/ Stress	43,250	4,853				

Abbildung 7.3.2.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung Item 2 der vier Versuchsgruppen nach Nikotinkonsum

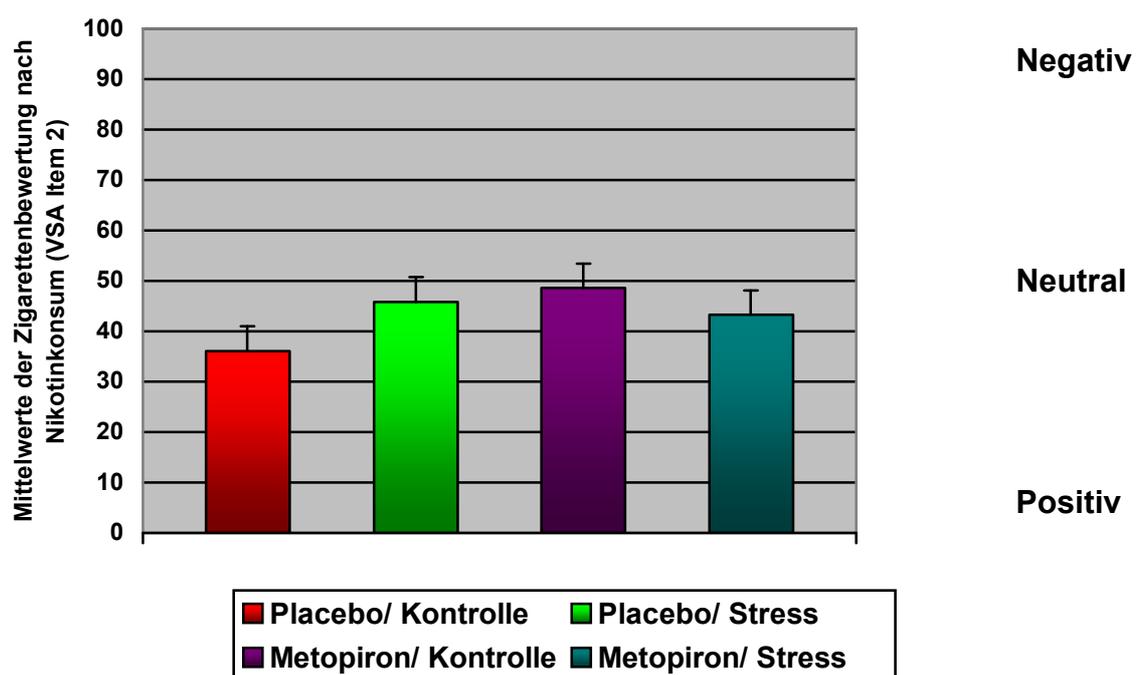


Tabelle 7.3.3: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variablen Zigarettenbewertung Item 3

Effekt	Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p	
Medikament						
Placebo	47,725	4,060	1/76	0,016	0,900 n.s.	
Metopiron	51,350	4,060				
Exp. Bedingung						
Kontrolle	49,900	4,060		0,399	0,530 n.s.	
Stress	49,175	4,060				
Interaktion						
Placebo/Kontrolle	46,950	5,742		0,157	0,693 n.s.	
Placebo/ Stress	48,500	5,742				
Metopiron/ Kontrolle	52,850	5,742				
Metopiron/ Stress	49,850	5,742				

Abbildung 7.3.3.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung Item 3 der vier Versuchsgruppen nach Nikotinkonsum

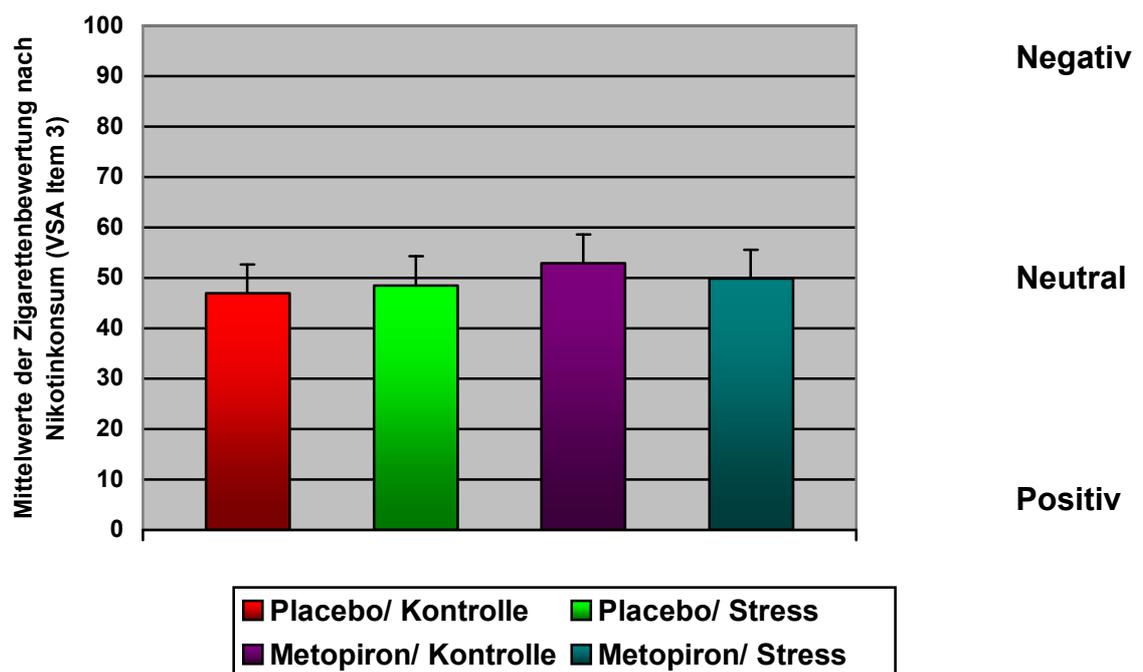


Tabelle 7.3.4: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variablen Zigarettenbewertung Item 4

Effekt	Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p	
Medikament						
Placebo	49,350	3,878	1/76	0,133	0,716 n.s.	
Metopiron	60,000	3,878				
Exp. Bedingung						
Kontrolle	55,675	3,878		3,771	0,056 tendenziell signifikant	
Stress	53,675	3,878				
Interaktion						
Placebo/Kontrolle	53,700	5,485		1,492	0,226 n.s.	
Placebo/ Stress	45,000	5,485				
Metopiron/ Kontrolle	57,650	5,485				
Metopiron/ Stress	62,350	5,485				

Abbildung 7.3.4.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung Item 4 der vier Versuchsgruppen nach Nikotinkonsum

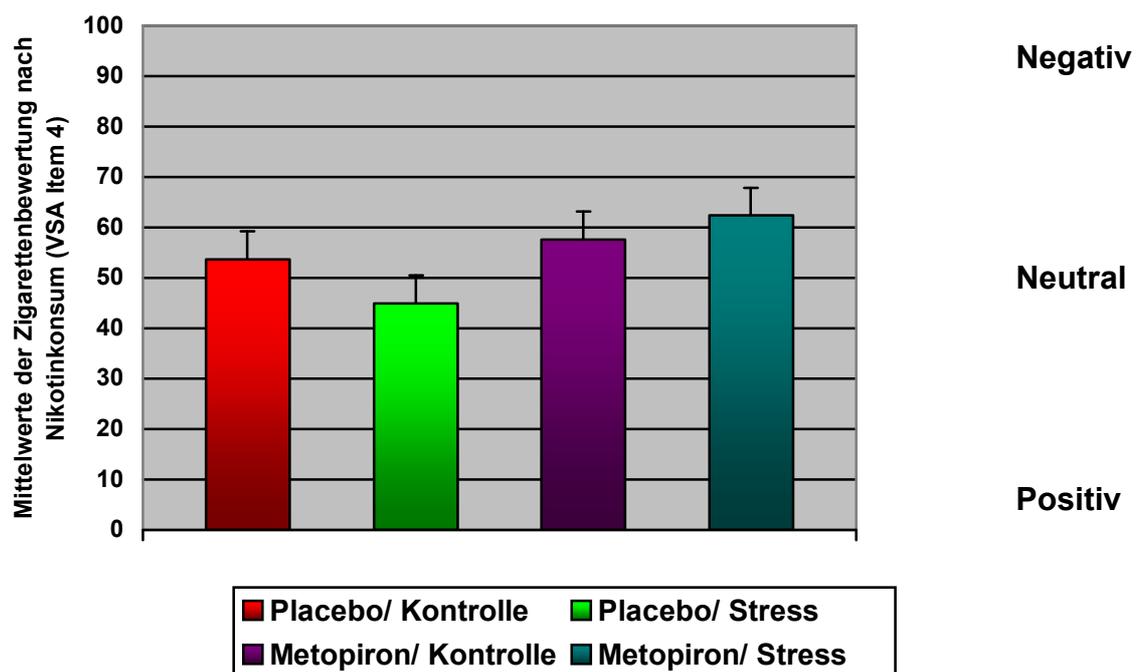
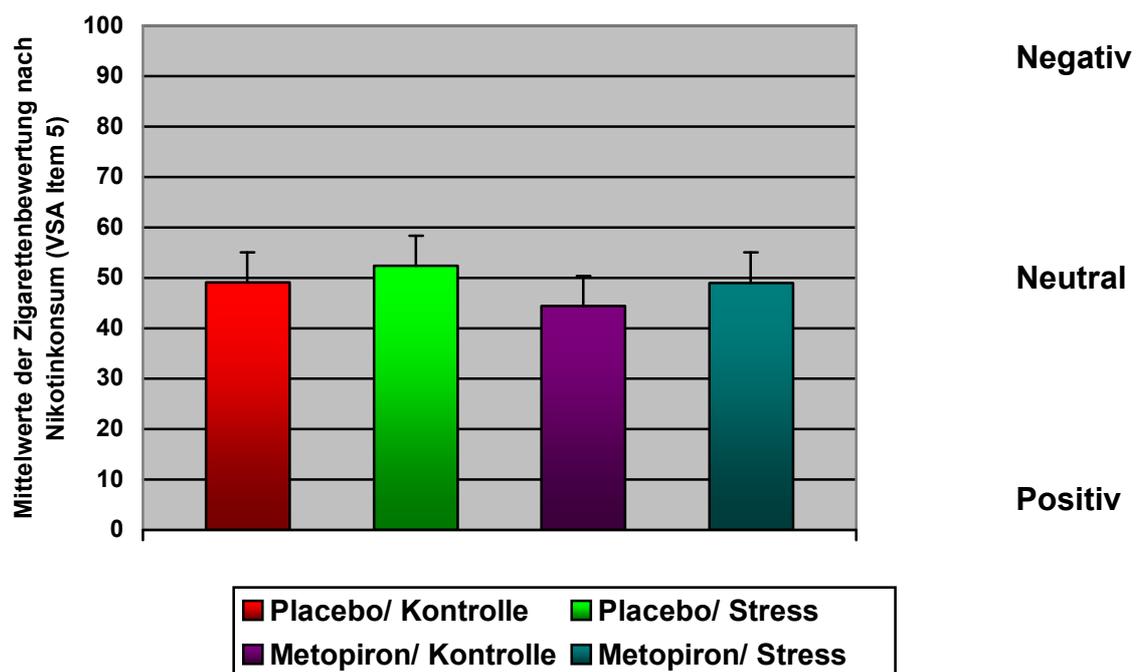


Tabelle 7.3.5: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse , Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variablen Zigarettenbewertung Item 5

Effekt	Mittelwerte	Standardfehler	df	F	p	
Medikament						
Placebo	50,750	4,230	1/76	0,442	0,508 n.s.	
Metopiron	46,725	4,230				
Exp. Bedingung						
Kontrolle	46,750	4,230		0,453	0,503 n.s.	
Stress	50,725	4,230				
Interaktion						
Placebo/Kontrolle	49,100	5,982	0,013	0,910 n.s.		
Placebo/ Stress	52,400	5,982				
Metopiron/ Kontrolle	44,400	5,982				
Metopiron/ Stress	49,050	5,982				

Abbildung 7.3.5.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung Item 5 der vier Versuchsgruppen nach Nikotinkonsum



Zusammenfassung Hypothese 21:

Es findet sich keine Wechselwirkung zwischen Medikament/ Placebo und Stress/ Non- Stress in Bezug auf die Bewertung der Zigarette. Die Mittelwerte aller vier Gruppen liegen eng um den Median verteilt. Insgesamt werden die Zigaretten positiv bewertet, es findet sich eine Tendenz zur schlechteren Bewertung unter Medikament, der Unterschied ist jedoch marginal und nicht signifikant.

Zwischen experimenteller Bedingung Stress/ Non- Stress und Item 4, also der Frage, ob die Zigaretten beruhigend gewirkt haben, besteht bei Einbeziehen der Gesamtgruppe ein tendenziell signifikanter Zusammenhang. Nach experimentellem Stress wurde die Wirkung der Zigarette als beruhigender empfunden als ohne Stress, was die Hypothese, dass Stress einen Einfluss auf die Rewardwirkung von Nikotin hat, stützt. Dieser Effekt bestand jedoch unabhängig von der Höhe des Plasmacortisolspiegels, lag also am subjektiven Stressempfinden der Probanden. Zur Besseren Übersichtlichkeit der Ergebnisse soll Tabelle 7.4. dienen, in der die Ergebnisse aller Berechnungen nochmals zusammen gefasst sind.

Tabelle 7.4. Zusammenfassung der Fragestellungen, Hypothesen, Gruppen und untersuchten Faktoren sowie Ergebnissen, signifikante und tendenziell signifikante Ergebnisse sind orange markiert

Fragestellung/ Hypothese		Gruppe/ untersuchter Faktor	N	p
Deprivationsphase				
Einfluss Cortisol-suppression auf				
H1	Plasmacortisol	Gesamtgruppe; Medikament vs. Placebo	80	<0,001
H2	BSKE Faktor 1			0,948
	BSKE Faktor 2			0,120
	BSKE Faktor 3			0,031
	BSKE Faktor 4			0,171
H3	QSU			0,265

Fragestellung/ Hypothese		Gruppe/ untersuchter Faktor	N	p	
Stressphase					
Einfluss experimentelle Bedingung Stress auf					
H4	Plasmacortisol	Placebogruppe; Stress vs. Non- Stress	40	0,187	
H5	BSKE Faktor 1			<0,001	
	BSKE Faktor 2			0,045	
	BSKE Faktor 3			0,661	
	BSKE Faktor 4			0,033	
H6	QSU			0,645	
Interaktion Cortisol-suppression und Stress auf					
H7	Plasmacortisol	Gesamtgruppe; Medikament vs. Placebo; Stress vs. Non- Stress	80	Med: <0,001 Bdg: 0,746	0,016
H8	BSKE Faktor 1			Med: 0,249 Bdg: <0,001	0,585
	BSKE Faktor 2			Med: 0,757 Bdg: 0,014	0,925
	BSKE Faktor 3			Med: 0,205 Bdg: 0,753	0,580
	BSKE Faktor 4			Med: 0,552 Bdg: 0,002	0,999
H9	QSU			Med: 0,264 Bdg: 0,551	0,140

Fragestellung/ Hypothese		Gruppe/ untersuchter Faktor	N	p
Rauchphase				
Einfluss Cortisol-suppression auf Nikotinwirkung bzgl.				
H10	Plasmacortisol	Non- Stress- Gruppe Medikament vs. Placebo	40	<0,001
H11	BSKE Faktor 1			0,451
	BSKE Faktor 2			0,837
	BSKE Faktor 3			0,099
	BSKE Faktor 4			0,143
H12	QSU			0,141
Einfluss Stress auf Nikotinwirkung bzgl.				
H13	Plasmacortisol	Placebogruppe; Stress vs. Non- Stress	40	0,013
H14	BSKE Faktor 1			0,340
	BSKE Faktor 2			0,806
	BSKE Faktor 3			0,020
	BSKE Faktor 4			0,106
H15	QSU			0,492

Fragestellung/ Hypothese		Gruppe/ untersuchter Faktor	N	p		
Rauchphase						
Interaktion Cortisolsuppression und Stress bzgl.						
H16	Plasmacortisol	Gesamtgruppe; Medikament vs. Placebo; Stress vs. Non-Stress	80	Med: <0,001 Bdg: 0,068	0,002	
H17	BSKE Faktor 1			Med: 0,540 Bdg: 0,258		0,704
	BSKE Faktor 2			Med: 0,586 Bdg: 0,780	0,408	
	BSKE Faktor 3			Med: 0,017 Bdg: <0,001		0,850
	BSKE Faktor 4			Med: 0,740 Bdg: <0,001	0,117	
H18	QSU			Med: 0,361 Bdg: 0,053		0,946
Bewertung der Nikotinwirkung unter Cortisolsuppression						
H19	VSA Zig 1			Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament	40	
	VSA Zig 2	0,080				
	VSA Zig 3	0,443				
	VSA Zig 4	0,627				
	VSA Zig 5	0,582				

Fragestellung/ Hypothese		Gruppe/ untersuchter Faktor	N	p	
Rauchphase					
Bewertung der Nikotinwirkung unter Stress					
H20	VSA Zig 1	Placebogruppe; Stress vs. Non- Stress- Gruppe	40	0,838	
	VSA Zig 2			0,146	
	VSA Zig 3			0,854	
	VSA Zig 4			0,257	
	VSA Zig 5			0,689	
Interaktion von Stress und Cortisolwirkung auf Nikotinwirkung bzgl.					
H21	VSA Zig 1	Gesamtgruppe; Medikament vs. Placebo, Stress vs Non-Stress	80	Med: 0,394	
				Bdg: 0,501	0,557
	VSA Zig 2			Med: 0,652	0,124
				Bdg: 0,311	
	VSA Zig 3			Med: 0,900	0,693
				Bdg: 0,530	
	VSA Zig 4			Med: 0,716	0,226
				Bdg: 0,056	
	VSA Zig 5			Med: 0,508	0,910
				Bdg: 0,503	

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Diskussion der Ergebnisse wird im folgenden in drei Abschnitte gegliedert. Zunächst erfolgt eine Begründung der zentralen Fragestellungen und Hypothesen der Arbeit rückblickend auf den Theorieteil anhand der Literatur.

Im zweiten Abschnitt wird untersucht, ob die Voraussetzungen zur Überprüfung der zentralen Fragestellungen gegeben waren und dieses mit der Literatur verglichen.

Im dritten und letzten Abschnitt werden die Hypothesen im Rückblick auf den Theorieteil auf Grundlage der Literatur diskutiert.

4.1. Begründung der zentralen Fragestellungen

Nikotinabhängige Raucher rauchen in stressbehafteten Situationen mehr. Eines der Hauptargumente des Rauchers zur Rechtfertigung des Zigarettenkonsums ist die Reduktion von Stress. Nikotinkonsum bewirkt jedoch paradoxerweise ein Arousal der corticalen Aktivität, während sich der Raucher selbst als entspannter und emotional ruhiger bezeichnet (Nesbitts Paradoxon, 1973, zitiert nach Parrot, 1998).

Ein führendes Hormon im Rahmen der Reaktion des Organismus auf Stress ist neben den Katecholaminen, die die Sofortreaktion vermitteln, das Hormon Cortisol.

Im Theorieteil wurde die Interaktion von Nikotin und Stress dargestellt. Raucher geben als Motivation für die Nikotineinnahme zwar Stressreduktion an, der subjektiv empfundene Stress ist bei Rauchern trotzdem höher als bei Nichtrauchern, wie Cohen & Lichtenstein (1990) anhand von Rauchern, die mit dem Rauchen aufhörten, zeigen konnten. Nach der akuten Entzugsphase des Nikotins fiel in deren Studie das Stressgefühl der Probanden, die mit dem Rauchen aufhörten, im Vergleich zu weiter rauchenden Probanden stetig ab.

Nikotin wird als Mittel gegen verschiedene unangenehme Gefühlszustände eingesetzt, es konnten Korrelationen zwischen Rauchbedürfnis und unangenehmen Gefühlszuständen festgestellt werden (Delfino, Jamner & Whalen 2001). Stress kann ebenfalls einen unangenehmen Gefühlszustand darstellen, sofern er bestimmte Aspekte erfüllt wie in unserem Versuch die Aspekte der Unkontrollierbarkeit, der Unbekanntheit und aufgrund der Einweisung durch den Versuchsleiter den Aspekt der Selbstwertrelevanz.

Verschiedene Studien konnten zudem eine stimmungsverbessernde, euphorisierende und anxiolytische Wirkung des Nikotins zeigen (Pomerleau & Pomerleau 1992; Gilbert et al. 2000; Delfino, Jamner & Whalen 2001). Andere Studien zeigten eine aufmerksamkeitssteigernde Wirkung des Nikotins (Stolerman, Mirza, Hahn & Shoaib, 2000; Warburton, Arnall, 1994).

Aufgrund o.g. Studien lässt sich demnach bei Rauchern eine Korrelation zwischen Stresserleben und der Befindlichkeit sowie Stresserleben und Craving postulieren. Als objektives Maß für das Stressniveau der Probanden dient der Plasmacortisolspiegel. Obwohl die Höhe des Plasmacortisolspiegels nicht als direkter Parameter für das Stressempfinden der Probanden angesehen werden kann, wurde davon ausgegangen, dass der Cortisolspiegel ein gewisser Indikator für eine negative Befindlichkeit der Probanden ist, und dass im Umkehrschluss eine Blockade des Stresshormons Cortisol die Befindlichkeit der Probanden insbesondere in einer Deprivationssituation mit zusätzlichem experimentellem Stress positiv beeinflusst.

In Kapitel 1.4.4. wurde der Einfluss von Stress auf das mesolimbische System dargestellt. Offensichtlich existiert eine Wechselwirkung zwischen Stress und Nikotingebrauch bzw. Missbrauch, denn das Stresshormon Cortisol und damit eine stressbehaftete Situation interagieren beide mit dem dopaminergen System. Durch Abercrombie, Keefe, DiFrischia & Zigmond (1989) konnte eine erhöhte Konzentration von Dopamin im Nucleus accumbens durch Stress gezeigt werden. Ausgehend von den Studienergebnissen von Härfstrand et al. (1986), Ronken, Mulder & Schoffelmeer (1994), Biron, Dauphin und DiPaolo (1992) u.a. (siehe Theoretischer Teil, 1.4.4 Einfluss von Stress auf das mesolimbische System) scheinen Glucocorticoide an verschiedenen Stellen des mesenzephalen dopaminergen Systems Einflussmöglichkeiten zu besitzen. Über die Wirkung von Cortisol auf das Dopaminsystem existieren zahlreiche Studien, die zum einen eine Steigerung der dopaminergen Aktivität belegen und zum anderen eine eigene positiv verstärkende Eigenschaft des Cortisols belegen (Härfstrand et al. 1986; Nakahara et al. 2000; Piazza et al. 1996; De Roche, Piazza, Maccari, LeMoal und Simon 1992; DeRoche, Piazza, Casolini, Macciari, LeMoal und Simon 1992; Marinelli, Rouge- Pont, De Roche, Barrot, DeJesus- Oliveira, LeMoal, Piazza 1997). In den zuletzt genannten beiden Studien konnten die aktivierenden Effekte von Kokain und auch Amphetamin bei Ratten durch Adrenalectomie sogar aufgehoben werden, d.h. die

Verhaltensantwort auf Amphetamingabe antagonisiert werden. Zusätzlich zur medikamentösen Cortisolblockade wurde in unserem Versuch die experimentelle Bedingung Stress angewendet.

Es darf angenommen werden, dass eine erhöhte DA-Aktivität einen belohnenden Effekt im Sinne einer erhöhten Aktivierung hat und mit hohem Cortisolspiegel höher ausfällt als in einer entspannten Situation mit niedrigem Cortisolspiegel.

In einer Stresssituation ist demnach zu erwarten, dass das Craving im Vergleich zur Non- Stress- Situation ansteigt, insbesondere nach vorhergehender Deprivation, und die Besserung der Befindlichkeit durch Nikotinzufuhr nach Stress sollte deutlicher hervortreten. Zusätzlich scheint Stress einen direkten Einfluss auf den Plasmanikotinspiegel zu haben. Winders, Grunberg, Benowitz & Alvares (1998) konnten im Tierversuch eine Verringerung des Plasmanikotinspiegels durch Stress nachweisen. Durch den Abfall des Plasmanikotinspiegels wird in einer Stresssituation das Craving zusätzlich erhöht.

Falls die verstärkende Wirkung der Belohnungseffekte der Nikotineinnahme in einer Stresssituation durch Cortisol vermittelt bzw. verstärkt werden, sollte die Blockade des Hormons einen messbaren Effekt auf Befindlichkeit und Craving haben in dem Sinne, dass bei Probanden mit Cortisolblockade der belohnende Effekt der Substanzeinnahme nach Stress geringer ausfällt und das Craving weniger ausgeprägt ist.

Weiterhin sollte das Rauchbedürfnis der Probanden unter Deprivation und Stress aufgrund der stärkeren Drogenwirkung deutlich höher sein und durch die Blockade gemindert werden. Da der belohnende Effekt der Zigarette nach Stress intensiver empfunden wird, sollte sich ebenfalls ein Unterschied in der Zigarettenbewertung nach Rauchen abzeichnen.

4.2. Prüfung der Voraussetzungen

4.2.1. Wirksamkeit der Cortisol synthesehemmung

Nach Einnahme von Metyrapon werden innerhalb von 30 Minuten hohe Plasmaspiegel erreicht, Metyrapon hat eine relativ kurze Eliminationshalbwertszeit von nur 30 Minuten (Jubiz et al. 1970), nach vier Stunden fällt der Plasmaspiegel auf sein

Minimum ab. Deshalb wurden den Probanden in Anlehnung an den Metyrapontest drei Dosen des Medikaments verabreicht, wobei entgegen dem Metyrapontest keine Anpassung der Dosis an das Körpergewicht der Probanden erfolgte, sondern eine feste Dosis von 4x 250 mg gegeben wurde, die unter der im Rahmen des Tests gegebenen Dosis liegt. Ein Abfall des Plasmacortisols tritt ca. zwei Stunden nach Einnahme ein (siehe 3. Ergebnisse, A. Dekriptiver Überblick, Abbildung 1).

Die Wirksamkeit der medikamentösen Cortisolsuppression in der Deprivationsphase wird in Hypothese 1 anhand der Gesamtgruppe getestet.

Der Unterschied in der Placebo- und Medikamentengruppe in der Deprivationsphase war hochsignifikant (siehe B. Auswertung der Hypothesen, Tabelle 1.1. und Abbildung 1.1.1. sowie 1.1.2.), die Suppression also erfolgreich. In dieser Versuchsphase fand sich auch in der Placebogruppe ein Abfall des Plasmacortisolspiegels, jedoch weniger ausgeprägt als in der Medikamentengruppe. Der Abfall des Cortisolspiegels in der Placebogruppe ist dem circadianen Verlauf des Plasmacortisols zuzusprechen.

Die Wirksamkeit der Suppression in der Stressphase wurde in Hypothese 7 getestet. Trotz experimentellem Stress war auch hier der Unterschied der Plasmacortisolspiegel weiter hochsignifikant. Der Stressor vermochte demnach nicht, die Cortisolblockade zu durchbrechen, sondern unter Stress trat sogar ein stärkerer Abfall des Plasmacortisolspiegels als in der Kontrollgruppe auf (siehe B. Auswertung der Hypothesen, Tabelle 3.1. sowie Abbildung 3.1. und 3.2.).

Zuletzt wurde die Wirksamkeit der Suppression in der Rauchphase in Hypothese 10 bzw. 16 untersucht. Die Erhöhung des Plasmacortisols durch die Nikotinwirkung wurde durch das Medikament ebenfalls erfolgreich antagonisiert (siehe B. Auswertung der Hypothesen Tabelle 4.1. sowie Abbildung 4.1.1. und 4.1.2., Tabelle 6.1. und Abbildung 6.1.1. sowie 6.1.2.).

In beiden Gruppen fand sich ein Anstieg des Plasmacortisolspiegels, wobei der Gruppenunterschied signifikant war. Innerhalb des circadianen Rhythmus sind starke Schwankungen des Plasmacortisolspiegels zu erwarten mit Abfall der Konzentration über den Tag bis abends. Der Anstieg des Plasmacortisols in der Deprivationsphase in den Placebogruppen sowie in der Stressphase ist demnach nicht sicher der Wirkung der Nikotindeprivation zuzuschreiben. Innerhalb der Placebogruppen fand sich dennoch nach Rauchen eine Zunahme des Anstiegs insbesondere in der Non-

Stress- Gruppe, sodass dieser als Wirkung des Nikotins auf den Plasmacortisolspiegel interpretiert werden kann.

Diese Interpretation stützend fanden sich auch in den Medikamentengruppen Anstiege der Plasmacortisolspiegel, sowohl in der Stress- als auch in der Non-Stress- Gruppe.

Da alle Versuchsteilnehmer in dieser Versuchsphase rauchen durften, ist eine Objektivierung der Wirkung des Nikotins auf den Plasmacortisolspiegel nicht möglich. Zusammenfassend war das Medikament in allen Versuchsphasen wirksam, es fanden sich signifikante Unterschiede in den Plasmacortisolspiegeln der Versuchsgruppen. Die experimentelle Voraussetzung einer wirksamen Cortisolblockade war also erfüllt.

4.2.2. Wirksamkeit des Stressors

Die zweite Voraussetzung, um die Fragestellung der Interaktion von Plasmacortisolspiegel und Stress auf Befindlichkeit und Rauchverlangen zu beantworten ist die Wirksamkeit des Stressors. Der Stressor sollte in der Lage sein, innerhalb der Placebogruppe eine signifikante Erhöhung des Plasmacortisolspiegels zu verursachen.

In Hypothese 4 wurde der Effekt des Stressors auf den Plasmacortisolspiegel als objektives Maß des Stressniveaus der Probanden getestet.

Die Veränderung des Plasmacortisolspiegels wurde anhand der Blutentnahmen 2 (15:30 Uhr) und 3 (16:00 Uhr), also vor und nach experimentellem Stress untersucht. Die Veränderung des Plasmacortisolspiegels im Vergleich von Stress- und Kontrollgruppe war in diesem Zeitintervall nicht signifikant (siehe B. Auswertung der Hypothesen, Tabelle 2.1., Abbildungen 2.1.1. und 2.2.2.). Beide Gruppen zeigten einen Anstieg des Cortisolspiegels, wobei der Anstieg in der Stressgruppe deutlich steiler war und im weiteren Versuchsablauf die höchsten Werte aller Gruppen erreichte, der Verlauf des Plasmacortisolspiegels divergierte im weiteren deutlich (siehe A. Deskriptiver Überblick, Abbildung 1). Hier muss kritisch angemerkt werden, dass der Zeitpunkt zur Blutentnahme nach Stress ungünstig gewählt wurde. Beginn der Stressphase war 15:45 Uhr, diese dauerte 15 Minuten, im Anschluss erfolgte bereits um 16:00 Uhr die Blutentnahme. Der Anstieg des

Plasmaortisolspiegels zeigt jedoch nach Stressapplikation eine zeitliche Verzögerung von ca. 30 Minuten, sodass zum Zeitpunkt der Blutentnahme noch kein deutlicher Anstieg zu verzeichnen war. Im Original des Trier Social Stress Test wurde eine öffentliche Rede simuliert in Kombination mit Kopfrechnen. Es konnte eine Steigerung der Plasmacortisolspiegel um das doppelte bis dreifache, gemessen im Speichel, erreicht werden, wobei die höchsten Werte 30 Minuten nach Stressapplikation erreicht wurden (Kirschbaum, Bartussek und Strasburger 1992). In unserer Versuchsanordnung fand sich ebenfalls ein deutlicher Anstieg des Plasmacortisolspiegels, auf das 1,5-fache bzw. doppelte jedoch auch mit einer Verzögerung von 30 Minuten nach Stressapplikation (siehe A: Deskriptiver Überblick, Abbildung 1.), wobei zu diesem Zeitpunkt auch schon geraucht wurde. Da jedoch die Probanden aller Gruppen zu diesem Zeitpunkt rauchen durften, wird der den Plasmacortisolspiegel erhöhende Effekt des Nikotins als zwischen den Gruppen vergleichbar angenommen. Die fehlende Signifikanz der Gruppenunterschiede zwischen Stress- und Kontrollgruppe nach Stressapplikation ist demnach vermutlich nicht auf die Abänderung des Stress Tests zurückzuführen, sondern durch die kurze Zeitspanne zwischen Stress und Blutentnahme zu erklären.

In den nachfolgenden Betrachtungen werden spätere Entnahmezeitpunkte mit einbezogen, in diesen wird der Unterschied des Plasmacortisolspiegelanstiegs signifikant.

Im folgenden Versuchsablauf durften die Probanden aller Versuchsgruppen rauchen, der Effekt des Rauchens auf den Plasmacortisolspiegel sollte also zwischen der Stress- und der Non- Stress- Gruppe vergleichbar sein, sofern sich keine Wechselwirkung mit dem Stresseffekt einstellt. Der Einfluss der experimentellen Bedingung Stress auf den Plasmacortisolspiegel in der Rauchphase, gemessen zwischen den Messzeitpunkten 3 (16:00 Uhr) und 5 (16:40 Uhr) wurde in Hypothese 13 untersucht. Zu diesem Zeitpunkt des Versuchsablaufs fand sich ein signifikanter Unterschied der Plasmacortisolspiegel (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 5.1. sowie Abbildung 5.1.1. und 5.1.2.).

Betrachtet man abschließend die Änderung des Plasmacortisolspiegels über den Zeitraum der Stress- und der Rauchphase isoliert in den Placebogruppen, also Messzeitpunkt 2 (15:30 Uhr) und 5 (16:40 Uhr), so findet sich dann ein auffälliger signifikanter Unterschied zwischen Stress- und Non- Stress- Gruppe wie unten stehende Tabelle 4.2.2 und Abbildungen 4.2.4 und 4.2.5 zeigen.

Tabelle 4.2.2.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des Plasmacortisolspiegels innerhalb der Stress- und Rauchphase in der Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Zeitpunkt 5- 2 (Differenz der Mittelwerte 16:40, 15:30 Uhr) , Kovariate Messpunkt 2

Variable	Gruppe	Änderung des adj. Mittelwerts	Standardfehler SEM	df	F	p
Cort	Kontrolle	91,810	23,250	1/ 37	8,837	0,002 signifikant
	Stress	190,157	23,250			

Abbildung 4.2.2.: Änderung des Plasmacortisolspiegels in der Stress- und Rauchphase, Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Messung 5- 2 (16:40, 15:30 Uhr)

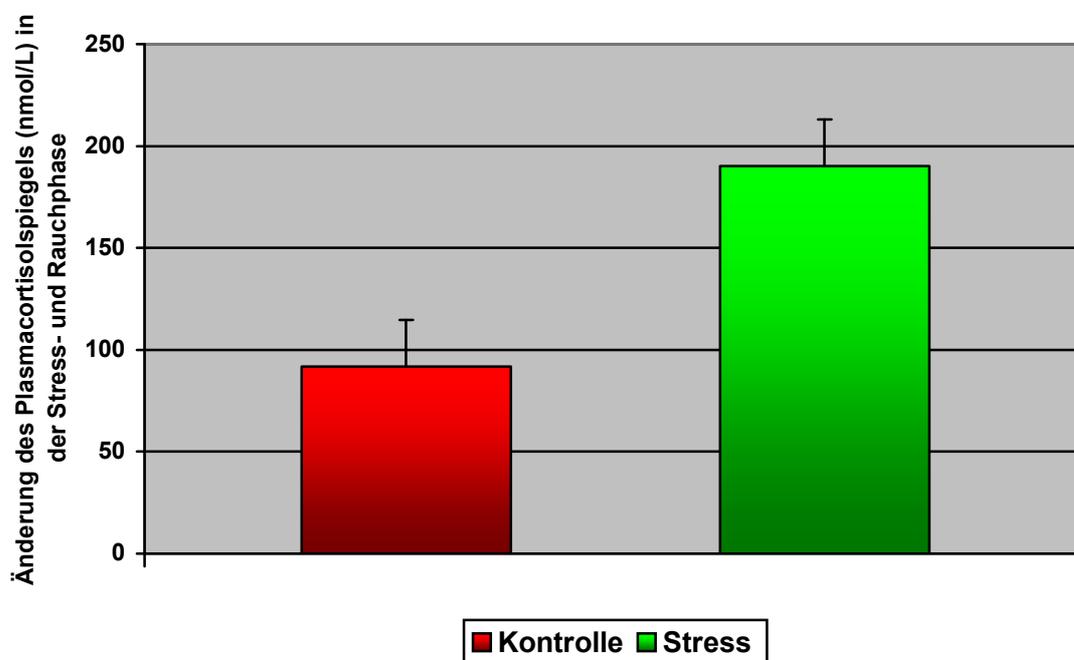
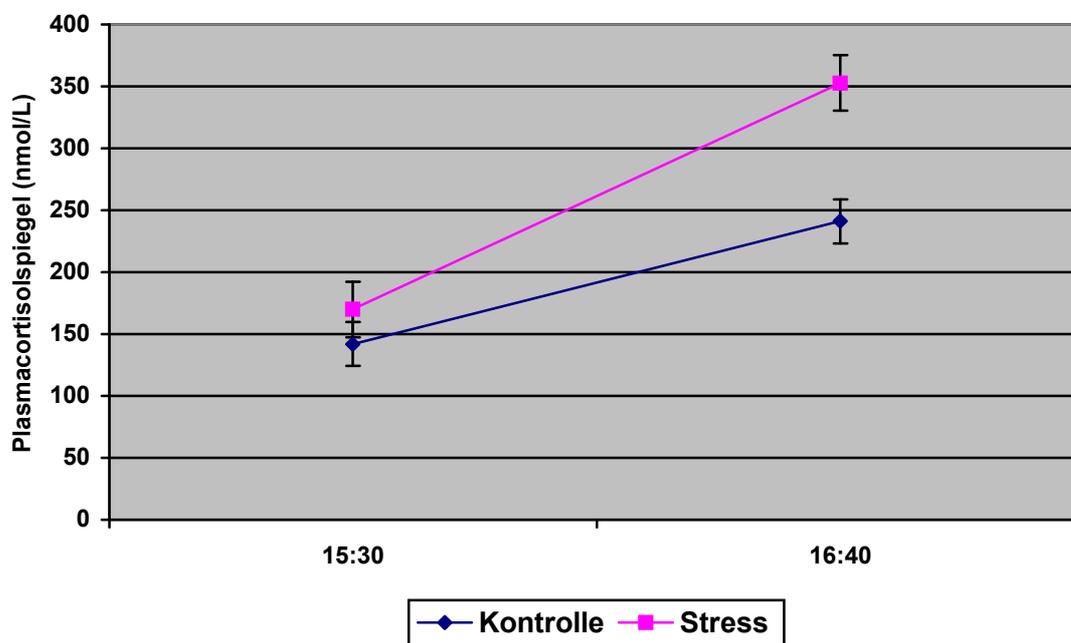


Abbildung 4.2.3.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel über Stress- und Rauchphase, Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Messung 2- 5 (15:30, 16:40 Uhr)



Der Effekt des Stressors darf in Anbetracht des kurzen zeitlichen Intervalls zwischen Stress und Blutentnahme 3 (16:00 Uhr) sowie des signifikanten Unterschieds zwischen Stress- und Kontrollgruppe bzgl. Plasmacortisolspiegel bei Betrachtung eines größeren Zeitintervalls (Blutentnahme 2 und 5, bzw. 3 und 5) zwischen Stress und Blutentnahme trotzdem als erfolgreich betrachtet werden, die Voraussetzung ist erfüllt.

Es fand sich nach Rauchen auch in den restlichen Gruppen, insbesondere auch in den Medikamentengruppen ein langsamer Anstieg des Plasmacortisols (siehe A: Deskriptiver Überblick, Abbildung 1).

Dieser ist entweder durch den circadianen Rhythmus in Kombination mit dem Nachlassen der Medikamentenwirkung (Halbwertszeit 30 Minuten) zu erklären oder als Effekt des Rauchens an sich, da Nikotinapplikation selbst einen Anstieg des Plasmacortisols bewirkt (Kershbaum et al. 1968, Kirschbaum, Wüst& Strasburger 1992, Matta, Beyer, McAllen,& Sharp 1987) bzw. handelt es sich um eine Kombination der Einzeleffekte.

Da alle Gruppen in dieser Versuchsphase rauchen durften, ist die Beantwortung dieser Frage, was den Anstieg verursacht haben könnte, durch unsere Versuchsanordnung nicht eindeutig möglich.

4.3. Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Hypothesen

4.3.1. Unterschiedliche Entwicklung der Befindlichkeit unter Deprivation in Abhängigkeit der Höhe des Cortisolspiegels bei nikotinabhängigen Rauchern

Hypothese 1 wurde bereits als zutreffend dargestellt. Deprivation bedeutet für den Raucher subjektiven Stress, zum einen aufgrund der sich entwickelnden Entzugssymptomatik, zum anderen aufgrund der Applikation des Nikotins zur Stressreduzierung. Cortisol wurde hier als objektiver Parameter verstanden, um das Stressniveau des Probanden zu messen.

Die Ergebnisse von Hypothese 2 überprüfen den Zusammenhang zwischen Höhe des Plasmacortisolspiegels und der Befindlichkeit der Probanden. Die Höhe des Plasmacortisolspiegels beeinflusst die Wirkung des Nikotinentzugs und damit die Stimmung, es wurde angenommen, dass Cortisol in Bezug auf die Stimmung unter Nikotinentzug verstärkende Wirkung zukommt, die Stimmungsverschlechterung unter Nikotinentzug sollte bei gleichzeitig hohem Plasmacortisolspiegel stärker ausfallen. Unter Deprivation sollte demnach durch Senkung des Plasmacortisolspiegels eine Minderung der unangenehmen Wirkungen des Entzugs erreicht werden. In der Studie wurden verschiedene Parameter der Befindlichkeit durch die vier Faktoren der BSKE untersucht (Faktor 1: psychische/ physische Erregung; Faktor 2: negativer Affekt/ Missstimmung; Faktor 3: Aktiviertheit, Konzentriertheit, Wachheit; Faktor 4: Energielosigkeit/ Müdigkeit). Nikotin bewirkt ein Arousal der corticalen Aktivität, wie sich im EEG nachweisen lässt. Die Aufmerksamkeit und kognitive Leistungsfähigkeit werden gesteigert (Stolerman, Mirza, Hahn & Shoib, 2000; Warburton, Arnall, 1994). Weiterhin bewirkt Nikotin eine Stimmungsverbesserung wie Stein et al. (1998) durch intravenös verabreichtes Nikotin zeigen konnten. Plötzlicher Nikotinentzug kann zu Nervosität, Unruhe, Gespanntheit, Konzentrationsstörung und Depression führen (Benowitz 1996).

Unter Deprivation sollte sich eine Verschlechterung der Befindlichkeit einstellen, vermittelt durch den Anstieg des Rauchverlangens und den Anstieg des Plasmacortisolspiegels. In Abhängigkeit von der Medikation sollten sich demnach signifikante Gruppenunterschiede zeigen. Die Faktoren der BSKE wurden getrennt betrachtet.

Ein Zusammenhang zwischen Befindlichkeitsverschlechterung und Medikation lässt sich nur eingeschränkt bestätigen. Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich psychischer/ physischer Erregung, negativem Affekt/ Missstimmung und Müdigkeit/ Energielosigkeit in der Phase der Deprivation (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabellen 1.2.1.- 1.2.4. und Abbildungen 1.2.1.- 1.2.4.).

Es fand sich jedoch ein signifikanter Einfluss der Medikation auf Faktor 3 (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit) in der Deprivationsphase. Die Abnahme der Aktivierung war in der Metyrapongruppe signifikant geringer als in der Placebogruppe. Die Minderung der Konzentrationsfähigkeit/ Aktiviertheit/ Wachheit durch den Nikotinentzug konnte durch die Medikamentengabe also antagonisiert werden.

Die Verläufe der Einzelfaktoren lassen, auch wenn kein signifikanter Unterschied vorliegt, dennoch Tendenzen in der Befindlichkeit erkennen. Die physische und psychische Erregung verläuft ebenso wie Müdigkeit in Placebo- und Medikamentengruppen annähernd parallel. Bezüglich des negativen Affekts und der Missstimmung findet sich in den Metyrapongruppen ein geringerer Anstieg. Die Untersuchungen von Benowitz (1996); Stolerman, Mirza, Hahn & Shoaib (2000) sowie Stein et al. (1998) konnten in unserer Studie somit weitgehend bestätigt werden, denn der Nikotinentzug hat zu einer Verschlechterung der Befindlichkeit geführt mit Zunahme von Missstimmung/negativem Affekt und Abnahme von Aktiviertheit/ Konzentriertheit/ Wachheit. Entgegen o.g. Studien konnte eine Zunahme von Nervosität nicht bestätigt werden, die psychische/ physische Erregung hat in unserer Studien im Verlauf der Deprivation abgenommen.

Zieht man den Plasmacortisolspiegel in die Betrachtungen mit ein, so fanden sich innerhalb der Placebogruppen annähernd doppelt so hohe Werte am Ende der Deprivationsphase wie in den Medikamentengruppen bei gleichzeitig höheren Veränderungen der Einzelfaktoren der BSKE.

Demnach hat die Blockade des Plasmacortisols durch Metyrapon die negativen Stimmungseffekte des Nikotinentzugs zumindest gedämpft. Eine steigernde Wirkung des Cortisols auf die dopaminerge Aktivität bzw. eigene positiv verstärkende Wirkung des Cortisols, die in den unter Punkt 4.1. angeführten Studien gefunden wurde, konnte indirekt bestätigt werden, da in unseren Ergebnissen eine Senkung des

Plasmacortisolspiegels eine Verringerung der negativen Entzugserscheinungen zur Folge hatte.

Zur weiteren Klärung der Frage, ob die Höhe des Plasmacortisolspiegels unter Deprivation einen Einfluss auf die Befindlichkeit der Probanden hat bzw. umgekehrt, erfolgten Korrelationsanalysen in den Placebo- und Medikamentengruppen (siehe Tabelle 4.3.1.)

Tabelle 4.3.1.: Korrelationen der Plasmacortisolspiegeländerungen mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Phase der Deprivation (Blutentnahme 2- 1; 15:30 Uhr und 13:15 Uhr, BSKE 3- 1 (15:30 Uhr und 12:35 Uhr), jeweils N= 40)

Variable	Gruppe	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
Cortisol 2- 1	Placebo	0,276	0,267	-0,321*	-0,142
	Metyrapon	0,063	-0,001	-0,065	-0,054

*p= 0,044

Es finden sich keine Korrelationen der Änderung des Plasmacortisolspiegels mit der Befindlichkeitsänderung in der Medikamentengruppe, da die Varianz des Plasmacortisolspiegels aufgrund der medikamentösen Suppression zu gering ausfällt.

Es findet sich jedoch eine signifikante negative Korrelation zwischen Faktor 3 der BSKE (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit) und der Änderung des Plasmacortisolspiegels in der Phase der Deprivation mit $r = -0,321$ und $p = 0,044$.

Dies bedeutet, dass in der Deprivationsphase der Abfall des Plasmacortisolspiegels mit einer geringeren Abnahme der Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit einhergeht., d.h., dass nicht nur parallele Mittelwertsunterschiede vorlagen, sondern auch intraindividuell ein inverser Zusammenhang zwischen Höhe des Plasmacortisolspiegels und Aktiviertheit besteht. Dies mag im Zusammenhang mit den beobachtbaren Erregungs- und Schlaflosigkeits-Zuständen bei hohen exogenen therapeutischen Cortisolgaben verwundern.

4.3.2. Unterschiedliche Entwicklung des Rauchverlangens unter Deprivation in Abhängigkeit der Höhe des Cortisolspiegels bei nikotinabhängigen Rauchern

Hypothese 3 untersucht die Veränderung des Rauchverlangens unter Deprivation in Abhängigkeit von der Medikamentenwirkung. Die Deprivationsphase betrug 3,5 Stunden. In einer Deprivationssituation steigt bei einem nikotinabhängigen Raucher das Rauchverlangen an, die Entzugssymptomatik ist erkennbar an einer Erhöhung des Plasmacortisolspiegels und Verschlechterung der Befindlichkeit. Sollte der Anstieg des Plasmacortisols das Rauchverlangen entscheidend beeinflussen, so müsste das Rauchverlangen unter Cortisolblockade geringer ansteigen als unter Placebo.

In beiden Gruppen zeigte sich im Verlauf der Deprivationsphase eine deutliche Zunahme des Rauchverlangens.

Die Ergebnisse zu Hypothese 3 waren nicht signifikant (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 1.3 und Abbildung 1.3.), die Zunahme des Rauchverlangens war in beiden Gruppen annähernd gleich mit leicht geringerer Zunahme in der Metyrapongruppe.

Der Hypothese zusätzlich widersprechend fand sich, wie in Abbildung 1.1.1. zu sehen ist, ein Abfall des Plasmacortisols in beiden Versuchsgruppen unabhängig von der Medikation, wobei dieser in der Medikamentengruppe weit geringer ausfiel. Die Cortisol-suppression war zwar signifikant wirksam, ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmacortisolspiegels und dem Rauchbedürfnis in der Deprivationsphase lässt sich dennoch nicht verifizieren, wie die Korrelationen in Tab. 4.3.2.1 zeigen. Andere Faktoren als die Höhe des Plasmacortisols müssen also die Zunahme des Rauchverlangens bedingt haben.

Tabelle 4.3.2.1.: Korrelationen der Plasmacortisolspiegeländerungen mit der Änderung des Rauchverlangens (QSU) in der Phase der Deprivation (Blutentnahme 2- 1; 15:30 Uhr und 13:15 Uhr, QSU 2- 1(15:30 Uhr und 12:35 Uhr), jeweils N= 40)

Variable	Gruppe	QSU
Cortisol 2- 1	Placebo	0,049
	Metyrapon	-0,062

Auch wenn keine Korrelation zur Höhe des Plasmacortisolspiegels besteht, sollte dennoch ein Zusammenhang zwischen Befindlichkeit und Zunahme des Rauchverlangens herstellbar sein. In Tabelle 4.3.2.2. werden die Korrelationen zwischen der Änderung der Befindlichkeit und des Rauchverlangens in Abhängigkeit von der Medikation untersucht. Zu erwarten ist eine Verschlechterung der Befindlichkeit in Abhängigkeit vom Craving.

Tabelle 4.3.2.2.: Korrelationen der Änderung des Rauchverlangens mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Phase der Deprivation (Messzeitpunkte QSU 2-1; 15:35 Uhr und 12:35 Uhr, BSKE 3- 1 (15:30 Uhr und 12:35 Uhr), jeweils N= 40)

Variable	Gruppe	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
QSU	Placebo	0,295	0,402 **	-0,223	-0,059
	Metyrapon	0,130	0,160	0,081	0,280

**p= 0,010

Wie erwartet, findet sich eine signifikant positive Korrelation zwischen der Zunahme von Faktor 2 der BSKE (Negativer Affekt/ Missstimmung) und Zunahme des Rauchverlangens mit $r = 0,402$ und $p = 0,010$. Je höher das Rauchverlangen stieg, desto mehr nahmen demnach negativer Affekt und Missstimmung zu. Dies trifft jedoch nur in der Placebobedingung zu. Das heißt, obwohl sich zwischen der Höhe des Plasmacortisolspiegels und dem Craving keine signifikante Korrelation fand (vergl. Tab. 4.3.2.1) scheint durch die Cortisolblockade der Zusammenhang zwischen Stimmungsverschlechterung und Craving entkoppelt zu sein, da in der Medikamentengruppe keine signifikante Korrelation zwischen Craving und Stimmung besteht. Die Korrelation von Steigerung des Rauchverlangens und Verschlechterung der Befindlichkeit kann ebenfalls als Bestätigung der Studien von Benowitz (1996); Stolerman, Mirza, Hahn & Shoaib (2000) sowie Stein et al. (1998) sowie Delfino, Jamner & Whalen (2001) gewertet werden.

4.3.3. Unterschiedliche Entwicklung der Befindlichkeit unter der experimentellen Bedingung Stress ohne und mit Einfluss der Medikation

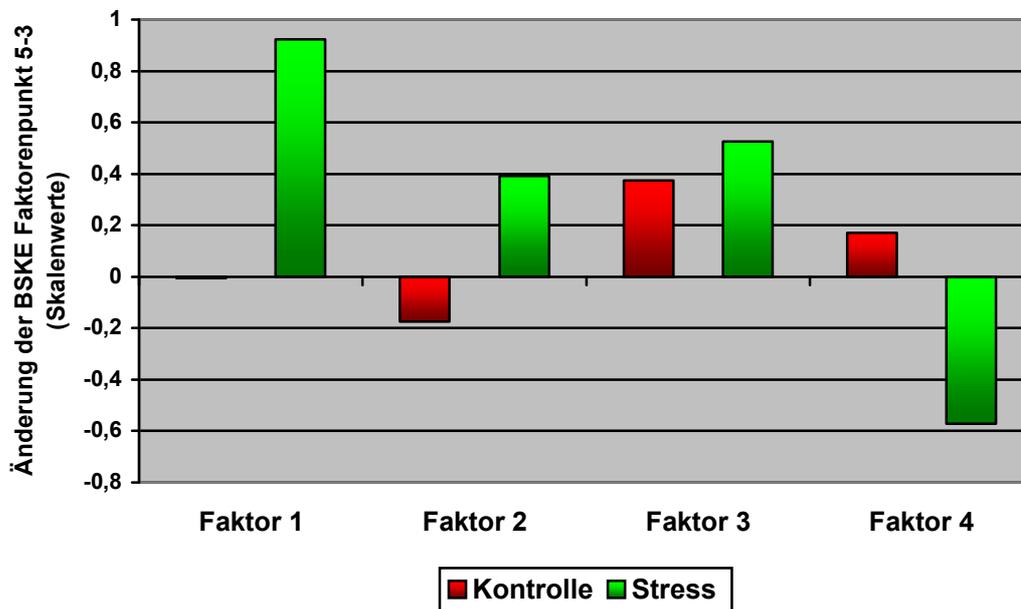
Der isolierte Einfluss der experimentellen Bedingung Stress auf den Plasmacortisolspiegel und damit die Wirksamkeit des Stressors wurde unter Punkt 4.2.2., die Wirksamkeit des Medikaments Metyrapon unter Punkt 4.2.1. behandelt. In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Studien wurden zum einen die Wirkung von Nikotinentzug auf die Befindlichkeit sowie die Wirkung des Plasmacortisolspiegels auf Substanzapplikation, Suchtverhalten und Substanzwirkung im Tierversuch untersucht. In unserer Arbeit wurde zusätzlich die experimentelle Bedingung Stress mit einbezogen und die Wechselwirkung von Stress und Höhe des Plasmacortisolspiegels unter Nikotinentzug auf Craving und die Befindlichkeit untersucht.

Im Folgenden soll zunächst die Veränderung der Befindlichkeit unter Stress und anschließend unter der Kombination von Medikation und Stress diskutiert werden. Der isolierte Einfluss der experimentellen Bedingung Stress auf die Befindlichkeit wurde unter Hypothese 5 anhand der Placebogruppen überprüft.

Der in der Versuchsanordnung verwendete Stressor erfüllte die Aspekte der Unkontrollierbarkeit, der Unbekanntheit und den Aspekt der Selbstwertrelevanz. Durch die Videoaufzeichnung und damit die Simulation von Öffentlichkeit wurde die Stressantwort zusätzlich erhöht.

Die Situation sollte also von den Probanden als unangenehm empfunden werden und sich dementsprechend auf die Faktoren der BSKE auswirken. Es fanden sich drei signifikante Zusammenhänge zwischen Stress und Veränderung der BSKE bezüglich Faktor 1, 2 und 4 der BSKE. Zur besseren Übersichtlichkeit der Veränderungen der Einzelfaktoren in der Stressphase soll Abbildung 4.3.3. dienen. Der Stressor hat, wie erwartet, die Erregung der Probanden und die Missstimmung gesteigert, Müdigkeit und Energielosigkeit haben in der Stressphase abgenommen. Dies bestätigt die experimentelle Stressliteratur. Es fand sich auch eine Zunahme von Faktor 3, hier jedoch in beiden Gruppen, wobei die Zunahme in der Stressgruppe, wenn auch nicht signifikant, so dennoch deutlicher war. Das subjektive Stressniveau der Probanden war also auch in Bezug auf die Befindlichkeit deutlich gestiegen, demnach war der Stressor erfolgreich und hat zu einer Befindlichkeitsverschlechterung der Probanden geführt.

Abbildung 4.3.3: Änderung der adjustierten Mittelwerte BSKE Faktor 1-4, Placebogruppe, Stressphase Messzeitpunkt 5-3 (16:00, 15:30 Uhr)



Die folgenden Korrelationsanalysen untersuchen, ob die Höhe des Plasmacortisolspiegels mit der Höhe der Befindlichkeitsverschlechterung in der Stressphase korrelieren, d.h., ob neben den parallelen Mittelwertsveränderungen auch intraindividuell Zusammenhänge zwischen Befindlichkeits- und Cortisoländerungen bestehen. Die Korrelationen wurden vergleichend für die Placebogruppe und Medikamentengruppe mit experimenteller Bedingung Stress berechnet (siehe Tabelle 4.3.3.).

Tabelle 4.3.3.: Korrelationen der Änderung des Plasmacortisolspiegels mit der Änderung der BSKE Faktor 1- 4 in der Stressphase (Messzeitpunkte BSKE 5-3; 16:00 Uhr und 15:30 Uhr, Blutentnahmen 3- 2 (16:00 Uhr und 15:30 Uhr), jeweils N= 20)

Variable	Gruppe	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
Cortisol 3- 2	Placebo	0,359	-0,144	-0,168	-0,107
	Metyrapon	0,120	0,183	-0,288	0,057

Obwohl sowohl Plasmacortisol als auch BSKE signifikante Veränderungen unter Stress gezeigt hatten, finden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Änderung des Plasmacortisolspiegels und der Änderung der Befindlichkeit der

Probanden. Demnach ist für die Stimmungsverschlechterung unter Stress nicht die Höhe des Plasmacortisolspiegels als physiologische Reaktion auf den Stressreiz verantwortlich. Dies heißt, dass der Cortisolspiegel in dieser Versuchsphase nicht auf intraindividuelle Basis mit der schlechten Stimmung assoziiert war. Für die mangelnde Signifikanz der Korrelationen in der Metyrapongruppe muss wieder die geringe Varianz der Cortisolwerte unter Suppression verantwortlich gemacht werden. In Hypothese 8 wurde der Einfluss der medikamentösen Cortisolblockade unter Stress auf die Befindlichkeit der Probanden untersucht (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabellen 3.2.1.- 3.2.4., Abbildungen 3.2.1.- 3.2.4.).

Die der Untersuchung zugrunde liegende Hypothese ist, dass subjektiv empfundener Stress, sichtbar durch die Verschlechterung der Befindlichkeit und objektiver Stressindikator, sichtbar durch Erhöhung des Plasmacortisolspiegels, einen deutlichen Effekt auf das Rauchverlangen der Probanden haben und dass demnach in einer Stresssituation ein erhöhtes Rauchbedürfnis besteht. Entzugssymptome und damit Befindlichkeitsverschlechterung sollten deutlicher hervortreten als ohne Stress. Obwohl, wie gezeigt, die Änderung der Befindlichkeit nicht mit der Erhöhung des Plasmacortisolspiegels zusammenhing, könnte die Verschlechterung der Befindlichkeit unter Cortisolblockade geringer ausfallen.

Der experimentelle Stressor entfaltete seine Wirkung jedoch auch ohne Berücksichtigung der Cortisol-suppression, denn es fand sich eine signifikante, stimmungsverschlechternde Wirkung des Stressors bezüglich Faktor 1,2 und 4 sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Placebogruppe. Dies impliziert jedoch, dass die Unterschiede zur Medikamentengruppe gering waren, und demnach fand sich keine Wechselwirkung von Stress und Medikament bezüglich der Faktoren der BSKE.

Die Blockade des Plasmacortisols durch Metyrapon war demnach nicht in der Lage, die Stimmungsverschlechterung eines Rauchers unter Stress und Deprivation zu beeinflussen.

4.3.4. Unterschiedliche Entwicklung des Rauchverlangens unter der experimentellen Bedingung Stress ohne und mit Einfluss der Medikation

Hypothese 6 und 9 untersuchten den Einfluss von Stress auf das Craving, also das Bedürfnis zu Rauchen, unter Stress und die gleichzeitige Auswirkung der Cortisolblockade auf das Craving.

Wie anhand der Studien unter 4.1. aufgeführt, scheinen Glucocorticoide einen verstärkenden Effekt auf das Craving zu haben. Im vorliegenden Versuch sollte demnach das Rauchverlangen durch die experimentelle Bedingung Stress stimuliert werden, innerhalb der Placebogruppe sollte ein deutlicher Unterschied bezüglich der Entwicklung des Rauchverlangens zwischen experimenteller Bedingung Stress und Non- Stress existieren. Unter der Annahme, dass Cortisol das Craving stimuliert, sollte eine Blockade der Cortisolsynthese demnach das Craving senken, ein Effekt, der insbesondere unter experimenteller Bedingung Stress deutlich zu Tage treten sollte.

Die Untersuchung des Rauchverlangens durch einfaktorielle univariate Kovarianzanalyse, gemessen durch den QSU innerhalb der Placebogruppe, ergab kein signifikantes Ergebnis (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 2.3. und Abbildung 2.3.). Bei diesem Ergebnis ist mit in Betracht zu ziehen, dass zu diesem Zeitpunkt sowohl Non- Stress als auch Stressgruppe bereits über einen Zeitraum von 3,5 Stunden depriviert wurden, was für einen Raucher mit durchschnittlich 15 Zigaretten/ Tag oder mehr bereits eine beträchtliche Zeitspanne darstellt. Die adjustierten Mittelwerte unterschieden sich nur geringfügig, sogar mit einem leicht geringeren Craving in der Stressgruppe. Demnach war der das Craving fördernde Effekt der experimentellen Stresssituation durch die lange Deprivationszeit höchstwahrscheinlich überlagert. Zudem muss kritisch angemerkt werden, dass bei Blutentnahme direkt nach der Stresssituation zum Zeitpunkt 3 (16:00 Uhr) auch der Plasmacortisolspiegel im Vergleich zur Non- Stress- Gruppe noch keine signifikante Änderung zeigte. Falls also ein Einfluss des Plasmacortisolspiegels auf das Craving bestand, so dürfte auch die Wechselwirkung zu diesem Zeitpunkt noch nicht signifikant sein. Eine genauere Aussage ließe sich treffen, wenn die Deprivationszeit kürzer gewählt wird oder wenn ein späterer Messzeitpunkt nach Stress in die Untersuchung einbezogen wird. Da die Probanden im Anschluss jedoch alle rauchen

durften, ist die Berechnung zu einem späteren Zeitpunkt anhand unserer Versuchsanordnung nicht möglich.

Die Interaktion von Stress und Medikament untersuchte Hypothese 9. Es konnte keine signifikante Wechselwirkung des Medikaments und der experimentellen Bedingung auf das Rauchverlangen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3.3. und Abbildung 3.3).

Die Effektivität des Stressors und auch des Medikaments konnten bereits unter Punkt 4.2.1. bzw. 4.2.2. gezeigt werden, beide zeigten einen signifikanten Einfluss auf den Plasmacortisolspiegel. Es bleibt nur der Rückschluss, dass die Ergebnisse der unter 4.1. beschriebenen Studien bzgl. des Zusammenhangs von Plasmacortisolspiegel und Craving anhand der hier vorliegenden Versuchsanordnung nicht bestätigt werden können. Zu beachten ist, dass die o.g. Studien sich auf andere abhängigkeiterzeugende Substanzen als Nikotin bezogen. Die aktivierende Wirkung von Amphetamin bzw. Kokain, die in den Studien als Substanz verwendet wurden, ist unvergleichlich höher als die des Nikotins, ebenso die Wirkung auf die HPA Achse und das Abhängigkeitspotential. Die Ergebnisse der blockierenden Wirkung des Metyrapon bzw. der verstärkenden Wirkung von Glucocorticoiden auf die Verhaltensantwort auf Kokain bzw. Amphetamin lassen sich also nur bedingt auf Nikotin übertragen. In unserer Studie hatten die Höhe des Plasmacortisolspiegels sowie die experimentelle Bedingung Stress zumindest in dieser Versuchsphase keinen Einfluss auf das Rauchverlangen.

Analysen der Korrelationen zwischen der Änderung des Rauchverlangens und der Änderung des Plasmacortisolspiegels ergeben in der Medikamentengruppe eine signifikante negative Korrelation von Rauchverlangen und Plasmacortisolspiegel (siehe Tabelle 4.3.4.1.). Im Ergebniskapitel (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 3.3. und Abbildung 3.4.) zeigte sich bei cortisolsupprimierten und nicht-supprimierten Probanden eine unterschiedliche Entwicklung des Rauchverlangens unter Nonstress-Bedingung mit deutlich höherem Craving in der Placebogruppe als in der Medikamentengruppe bei annähernd gleichem Craving in den Stressgruppen. Dies bekräftigt die Ergebnisse in der Deprivationsphase, in der das Craving in der Medikamentengruppe ebenfalls geringer ausfiel (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 1.3. und Abbildung 1.3.). Unsere Ergebnisse scheinen den Ergebnissen der Studien von DeRoche, Piazza, Casolini, Macciari, LeMoal und Simon 1992, Marinelli, Rouge- Pont, De Roche, Barrot, DeJesus- Oliveira, LeMoal,

Piazza 1997, in denen bei Ratten durch Adrenalektomie die Verhaltensantwort auf Kokain- bzw. Amphetamingabe geschwächt bzw. sogar aufgehoben werden konnten, zu widersprechen.

Zieht man jedoch die Arbeiten von DeRoche, Deminière, Maccari, LeMoal & Simon (1993) sowie Piazza, DeRoche, Deminière, Maccari, LeMoal, Simon (1993) heran, in welchen an Hand der Cortison selbstapplikation bei Ratten nachgewiesen werden konnte, dass Cortisol offenbar selbst eigene verstärkende Eigenschaften hat, so lassen sich gewisse Analogien zu unseren Ergebnissen finden: Wenn man unterstellt, dass das Verlangen nach Nikotin, das ja zur Cortisolerhöhung führt, ein indirekter Versuch ist, sich den Cortisolspiegel zu erhöhen, so könnte die negative Korrelation des Craving mit der Cortisoländerung in der Metyrapongruppe (Tab.4.3.4.1) trotzdem als Bestätigung des Zusammenhangs von Craving und Plasmacortisolspiegel gewertet werden in dem Sinne, dass bei stärkerer Blockade des Cortisols das Craving ansteigt.

Tabelle 4.3.4.1.: Korrelationen der Änderung des Plasmacortisolspiegels mit der Änderung des Rauchverlangens in der Stressphase (Messzeitpunkte QSU 4-2; 16:00 Uhr und 15:35 Uhr, Blutentnahmen 3- 2 (16:00 Uhr und 15:30 Uhr), jeweils N= 20)

Variable	Gruppe	QSU
Cortisol 3-2	Placebo	-0,134
	Metyrapon	-0,474 *

* p= 0,035

Wenn man den Zusammenhang zwischen der Änderung des Rauchverlangens und Änderung der Befindlichkeit in der Stressphase, Placebo- und Medikamentengruppe getrennt untersucht, finden sich keine signifikanten Korrelationen. Die Stärke des Rauchverlangens zeigt demnach keinen Zusammenhang mit der Höhe des Plasmacortisolspiegels und auch nicht mit der Befindlichkeitsveränderung in der Stressphase (siehe Tabelle 4.3.4.2.).

Tabelle 4.3.4.2.: Korrelationen der Änderung des Rauchverlangens mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Stressphase (Messzeitpunkte QSU 4-2; 16:00 Uhr und 15:35 Uhr, BSKE 5- 3 (16:00 Uhr und 15:30 Uhr), jeweils N= 20)

Variable	Gruppe	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
QSU	Placebo	-0,156	-0,054	-0,178	0,283
	Metyrapon	-0,054	0,016	0,263	-0,070

Die Verschlechterung der Befindlichkeit in der Stressphase war in unserer Versuchsanordnung demnach nicht dem Anstieg des Cravings zu schulden. Zwar fand sich eine deutliche Verschlechterung der Befindlichkeit durch den Stress und auch ein Anstieg des Rauchverlangens, diese beiden Parameter zeigen jedoch keinen Zusammenhang, die Verschlechterung der Befindlichkeit ist demnach eher auf das subjektive Stresserleben des Probanden zurückzuführen.

4.3.5. Unterschiedliche Entwicklung der Befindlichkeit in der Rauchphase in der Stress- und Medikamentengruppe, Interaktion von Stress und Medikation

Hypothese 11 und 14 untersuchten die Wirkung des Rauchens auf die Befindlichkeit in Abhängigkeit von der Medikation bzw. von experimentellem Stress.

Die zugrunde liegende Hypothese stützt sich auf die im Kapitel 4.1. angegebenen Studien, die einen Zusammenhang von Stress bzw. Höhe des Plasmacortisolspiegels, und Wirkung von psychoaktiven Substanzen belegen. Nach den Ergebnissen o.g. Vorgängerstudien kann Stress das mesenzepale dopaminerge System über Cortisol beeinflussen und hat demnach direkten Einfluss auf die Wirkung einer psychoaktiven Substanz sowie den Reward- Effekt.

Angemerkt werden muss, dass die experimentelle Bedingung Stress in den o.g. Vorgängerstudien nicht angewendet wurde.

Die Raucher in unserer Studie wurden über 3,5 Stunden depriviert und zusätzlich Stress ausgesetzt, durch Rauchen sollte sich also die Befindlichkeit deutlich bessern. Im Rückschluss sollte eine Blockade des Plasmacortisols den Reward- Effekt des Nikotins mindern und damit eine geringere Besserung der Befindlichkeit bewirken.

Nach experimentellem Stress sollte die Besserung der Befindlichkeit höher ausfallen als ohne Stress.

Zur Überprüfung von Hypothese 11 wurden, um den reinen Medikamenteneffekt zu untersuchen, zunächst nur die Probanden der Non- Stress- Gruppe einbezogen.

Bezüglich der Befindlichkeit fand sich erneut nur für Faktor 3 (Aktiviertheit/Wachheit/Konzentriertheit) ein signifikanter Zusammenhang (siehe B: Auswertung der

Hypothesen, Tabelle 4.2.1.- 4.2.4. und Abbildung 4.2.1.- 4.2.4.). Für Faktor 1

(psychische/ physische Erregung), Faktor 2 (negativer Affekt/ Missstimmung) und

Faktor 4 (Müdigkeit/ Energielosigkeit) fanden sich keine signifikanten

Zusammenhänge. Die Aktivierung stieg unter Medikation in der Rauchphase deutlich

stärker an. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Medikation und Faktor 3

zeigte sich bereits in der Deprivationsphase, hier ebenfalls mit höherer Aktivierung in

der Medikamentengruppe, durch die Cortisolblockade konnte die Abnahme an

Konzentrationsfähigkeit und Aktivierung durch Nikotinzug gemildert werden. Auch

in der Rauchphase hatte die Blockade einen Effekt, der dem erwarteten jedoch

widerspricht. Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Befindlichkeit unter

Medikation mit Zunahme von Faktor 1, 3 und 4 und Abnahme von Faktor 2.

Demnach konnte die Blockade des Cortisols in der Rauchphase den Reward- Effekt des Zigarettenrauchens nicht abschwächen, sondern verstärkte ihn sogar.

Die Korrelationsanalysen der Änderung des Plasmacortisolspiegels und der

Änderung der Befindlichkeit innerhalb der Non- Stress- Gruppe in der Rauchphase

gibt Tabelle 4.3.5.1. wieder.

Tabelle 4.3.5.1.: Korrelationen der Änderung des Plasmacortisolspiegels mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Rauchphase, nur Non- Stress- Gruppen (Blutentnahme 4- 3; 16:30 Uhr und 16:00 Uhr, BSKE 6- 5 (16:30 Uhr und 16:00 Uhr), jeweils N= 20)

Variable	Gruppe	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
Cortisol 4- 3	Placebo	0,132	0,081	-0,038	-0,063
	Metyrapon	-0,089	0,475 *	0,264	-0,299

* p= 0,035

Es findet sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Änderung des Plasmacortisolspiegels und Änderung von Faktor 2 der BSKE (negativer Affekt/ Missstimmung) in der Medikamentengruppe. Nach Medikamentengabe war demnach ein Anstieg des Plasmacortisolspiegels mit der Zunahme der Missstimmung in der Rauchphase assoziiert. Das Ergebnis kann so interpretiert werden, dass die nachlassende Medikamentenwirkung in dieser Versuchsphase, also ein langsamer Anstieg des Plasmacortisols auch eine Zunahme der Missstimmung bewirkt hat.

Die Höhe des Plasmacortisolspiegels scheint also generell unabhängig von Rauchverlangen und auch von Nikotinzufuhr mit einer schlechteren Stimmung assoziiert zu sein.

Hypothese 14 untersuchte den Zusammenhang zwischen Änderung der Befindlichkeit und Rauchen nach Stress. Die Besserung der Befindlichkeit durch die Zigaretten sollte nach Stress deutlicher sein, zum einen aufgrund des vom Raucher erlernten Verhaltens, dass Nikotin stressreduzierend wirkt, zum anderen jedoch durch die modulierenden Effekte der Glucocorticoide in den dopaminergen mesencephalen Arealen. Es wurde also angenommen, dass die Reward- Wirkung des Nikotins unter hohem Plasmacortisolspiegel höher sein sollte.

Ein deutlicher Einfluss der Zigaretten auf die Befindlichkeit nach experimentellem Stress konnte bei Betrachtung der Gesamtgruppe nicht bestätigt werden. Auch in dieser Anordnung fand sich lediglich bei Faktor 3, der Aktiviertheit, ein signifikanter Zusammenhang mit dem Plasmacortisol (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 5.2.1.- 5.2.4., Abbildung 5.2.1.- 5.2.4.). Die restlichen Faktoren zeigten keine signifikanten Zusammenhänge, aber dennoch deutliche Tendenzen. Psychische/ physische Erregung hat in der Stressgruppe deutlicher nachgelassen und zeigt eine Abnahme, Missstimmung/ negativer Affekt hat weniger nachgelassen als in der Kontrollgruppe. Die Aktiviertheit/ Konzentriertheit/ Wachheit hat durch das Zigarettenrauchen in der Stressgruppe deutlich nachgelassen, trotz hohem Cortisolspiegel. Die Müdigkeit/ Energielosigkeit ist in der Stressgruppe ebenfalls deutlich abgefallen. Die Ergebnisse zeigen, dass insgesamt eine Besserung der Stimmung eingetreten ist, sichtbar an der Abnahme von Faktor 2, der Missstimmung. Die Probanden der Stressgruppe hatten aber einen hohen Grad an subjektivem Stress erreicht, und die Reward- Wirkung der Zigaretten war offenbar nicht ausreichend, um die Werte der Kontrollgruppe zu erreichen.

Demnach kann man also Nesbitts Paradoxon, dass die physiologischen und psychischen Effekte des Rauchens in Widerspruch stehen, als bestätigt betrachten, da der Plasmacortisolspiegel in der Stressgruppe hoch war. Die Probanden bezeichneten sich nach Stress und Rauchen trotz des steigenden Cortisolspiegels als entspannter und weniger gestresst.

Die Korrelationsanalysen von Änderung des Plasmacortisols und Änderung der Befindlichkeit innerhalb der Stressgruppen ergeben keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4.3.5.2.), demnach war die Höhe des Plasmacortisolspiegels nicht mit der Befindlichkeit der Probanden assoziiert.

Tabelle 4.3.5.2: Korrelationen der Änderung des Plasmacortisolspiegels mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Rauchphase, nur Stress- Gruppen (Blutentnahme 4- 3; 16:30 Uhr und 16:00 Uhr, BSKE 6- 5 (16:30 Uhr und 16:00 Uhr), jeweils N= 20)

Variable	Gruppe	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
Cortisol 4- 3	Placebo	-0,402	0,131	-0,297	-0,251
	Metyrapon	0,052	0,362	-0,175	-0,038

Der zuletzt untersuchte Zusammenhang unter Hypothese 16 und 17 war die Interaktion von Stress und Medikation in der Gesamtgruppe nach Rauchen auf die Befindlichkeit, also die Frage, ob die Medikamentenwirkung die Wirkung des experimentellen Stress auf Plasmacortisolspiegel und Befindlichkeit beeinflusst hat und umgekehrt. Erneut fand sich in der Rauchphase eine signifikante Wirkung des Medikaments und der experimentellen Bedingung Stress auf den Plasmacortisolspiegel, es existierte auch eine signifikante Wechselwirkung (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 6.1., Abbildung 6.1.1. und 6.1.2.), demnach fand sich eine veränderte Medikamentenwirkung unter Stress- bzw. Non- Stress-Bedingung.

Eine Wechselwirkung der beiden Einflussfaktoren auf die Befindlichkeit existierte nicht (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 6.2.1.- 6.2.4., Abbildung 6.2.1.- 6.2.4.). Der schon beschriebene Einfluss des Medikaments auf Faktor 3 (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit) trat auch in der Gesamtgruppe auf (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 6.2.3., Abbildung 6.2.3.). Auch die experimentelle Bedingung zeigte einen signifikanten Einfluss auf Faktor 3. Zusätzlich

fand sich in der Gesamtgruppe ein signifikanter Einfluss der experimentellen Bedingung Stress auf Faktor 4 (siehe B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 6.2.4., Abbildung 6.2.4.), der in der Placebogruppe nicht deutlich hervortrat.

Insgesamt zeigte sich durch das Rauchen eine Verbesserung der Stimmung in allen Gruppen, was die Ergebnisse der Studien von Pomerleau & Pomerleau (1992), Gilbert et al. (2000), Delfino, Jamner & Whalen (2001), Stein et al. (1998) bestätigt.

Eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit und Steigerung der Aufmerksamkeit durch Nikotin (Stolerman, Mirza, Hahn & Shoaib, 2000, Warburton, Arnall, 1994) konnte in unserer Untersuchung nicht getestet werden, da nur die subjektive Einschätzung der eigenen Wachheit/ Aktiviertheit/ Konzentriertheit abgefragt und kein objektives Messverfahren angewendet wurde.

Abschließend lässt sich nur sehr bedingt ein Zusammenhang von Plasmacortisolspiegel bzw. medikamentöser Cortisol-suppression und Befindlichkeitsbesserung durch Nikotinzufuhr bestätigen. Die Höhe des Plasmacortisolspiegels beeinflusste in der hier vorliegenden Studienanordnung die Befindlichkeitsverbesserung durch Nikotinkonsum nur im Bereich der Konzentrationsfähigkeit bzw. Aktiviertheit. Eine Interaktion der experimentellen Bedingung Stress und Höhe des Cortisolspiegels auf die Befindlichkeit konnte nicht bestätigt werden.

4.3.6. Unterschiedliche Entwicklung des Rauchverlangens in der Rauchphase in der Stress- und Medikamentengruppe, Interaktion von Stress und Medikation

Die Hypothesen 12 und 15 beantworten die Frage, ob durch reduziertes Plasmacortisol oder durch die experimentelle Bedingung Stress die Befriedigung durch das Rauchen einer Zigarette beeinflusst und damit das Rauchverlangen stärker bzw. weniger stark reduziert wird.

Hypothese 18 untersuchte, ob eine Wechselwirkung von Medikament und Stress auf das Rauchverlangen existiert.

Ausgehend von den unter 4.1. genannten Vorstudien wurde die Hypothese aufgestellt, dass der Höhe des Plasmacortisolspiegels bei der Vermittlung der Effekte von psychotropen Substanzen zumindest bei aktivierenden Drogen wie Amphetamin, Kokain und eben auch Nikotin eine wichtige Rolle zukommt. Die

unterstützende oder permissive Wirkung des Cortisols kann zum einen durch externen Stress und dadurch erhöhte Substanzwirkung vermittelt werden, zum anderen durch die durch Nikotin selbst verursachte Erhöhung des Cortisolspiegels. Beide Möglichkeiten wurden im vorliegenden Versuch untersucht.

Demnach sollte nach vorangegangenem Stress die Reward- Wirkung des Nikotins in der Placebogruppe höher ausfallen (Hypothese 15) und unter Cortisol suppression geringer (Hypothese 12), das Rauchverlangen sich also in der Placebogruppe deutlicher verbessern.

Bezüglich der Medikation ließ sich innerhalb der Non- Stress- Gruppe kein signifikanter Einfluss auf das Rauchverlangen feststellen (B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 4.3., Abbildung 4.3.). Dennoch fand sich eine geringere Abnahme des Cravings in der Medikamentengruppe, was als Einfluss der Medikation gewertet werden kann und die Hypothese, dass die Befriedigung der Probanden durch die Nikotinwirkung unter Cortisolblockade geringer ausgefallen ist, stützt. Die experimentelle Bedingung Stress, analysiert innerhalb der Placebogruppe, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des Rauchverlangens nach Nikotinkonsum (B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 5.3., Abbildung 5.3.). Innerhalb aller vier Gruppen kam es nach Zigarettenkonsum zu einer deutlichen Reduzierung des Rauchverlangens, signifikante Gruppenunterschiede fanden sich bei isolierter Untersuchung der Non- Stress- Gruppe und der Placebogruppe nicht. Hypothese 18 testete die Wechselwirkungen von Medikament und experimenteller Bedingung Stress auf das Rauchverlangen anhand der Gesamtgruppe.

Es ließ sich zwar keine signifikante Wechselwirkung der Faktoren, aber dennoch ein tendenziell signifikanter Einfluss der experimentellen Bedingung Stress feststellen (B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 6.3., Abbildung 6.3.). Dieser Einfluss ist jedoch unabhängig von der Höhe des Plasmacortisolspiegels zu sehen und bestätigt die in früheren Studien gezeigten Zusammenhänge nicht. Bei Betrachtung der Verläufe des QSU in der Rauchphase zeigt sich dennoch eine geringere Abnahme des Rauchverlangens in beiden Medikamentengruppen, so dass zumindest ein geringer mindernder Einfluss der Cortisolblockade auf den Belohnungseffekt des Nikotinkonsums anzunehmen ist.

Korrelationsanalysen von Befindlichkeit und Rauchverlangen in der Rauchphase innerhalb der Stressgruppen zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung des Rauchverlangens und der Veränderung der Befindlichkeit

(siehe Tabelle 4.3.6.). Die Berechnungen wurden nur mit den Stressgruppen durchgeführt, da ein Effekt der Nikotinwirkung nach Stress deutlicher hervortreten sollte.

Tabelle 4.3.6.: Korrelationen der Änderung des Rauchverlangens mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Rauchphase, nur Stress- Gruppen (QSU 5- 4; 16:30 Uhr und 16:00 Uhr, BSKE 6- 5 (16:30 Uhr und 16:00 Uhr), jeweils N= 20)

Variable	Gruppe	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
QSU	Placebo	0,298	-0,059	0,137	-0,065
	Metyrapon	0,221	0,218	-0,402	0,297

Die Ergebnisse in früheren Studien von DeRoche, Piazza, Casolini, Macciari, LeMoal und Simon (1992), Marinelli, Rouge- Pont, De Roche, Barrot, DeJesus- Oliveira, LeMoal, Piazza (1997) können durch unsere Ergebnisse, im Sinne der grundlegenden Hypothese, dass Stress durch Erhöhung des Plasmacortisolspiegels Craving und Befindlichkeit beeinflusst, in der Rauchphase nicht bestätigt werden. Das Craving der Probanden ließ in allen Gruppen unabhängig von der Cortisolblockade nach, die medikamentöse Cortisolblockade konnte den Effekt der Nikotinzufuhr demnach nicht antagonisieren.

4.3.7. Unterschiedliche Zigarettenbewertung in der Stress- und Medikamentengruppe, Interaktion von Stress und Medikation auf die Zigarettenbewertung

Die Wirkung der Zigaretten am Ende unserer Versuchsanordnung sollten nach Stress angenehmer bewertet werden, unter Cortisolblockade durch Metyrapon sollte die Wirkung weniger angenehm eingestuft werden als innerhalb der Placebogruppe. Die Bewertung der Zigarette erfolgte anhand einer visuellen Analogskala (VSA), die einzelnen Items fragten verschiedene Qualitäten und Wirkungen der Zigarette ab. (Zig1: gut/ schlecht, Zig 2: stark/ schwach, Zig 3: aromatisch/ fad, Zig 4: sehr beruhigt/ gar nicht, Zig 5: sehr angeregt/ gar nicht).

Die Einflussfaktoren wurden zunächst getrennt geprüft. Zur Beurteilung des reinen Medikamenteneffekts erfolgte eine einfaktorielles univariate Varianzanalyse in der Non- Stress- Gruppe, zur Prüfung des Stresseffekts innerhalb der Placebogruppe. Zur Untersuchung, ob eine Wechselwirkung von Medikament und Stress existiert erfolgte eine zweifaktorielle univariate Varianzanalyse in der Gesamtgruppe.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse mit unabhängiger Variable Medikament zeigten nur bei Item 2 (Stark/ Schwach) ein tendenziell signifikantes Ergebnis (B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 7.1., Abbildung 7.1.). Zu beachten ist, dass hohe Werte in der visuellen Analogskala (VSA) aufgrund der Polung der Items eine negative Bewertung bedeuten. Demnach wurden die Zigaretten in der Medikamentengruppe als schwächer beurteilt. Da eine stärkere Zigarette mehr Nikotinwirkung verspricht, entspricht das Ergebnis demnach der Erwartung an die Cortisolblockade und bestätigt die Ergebnisse der Studien von DeRoche, Piazza, Casolini, Macciari, LeMoal und Simon (1992), Marinelli, Rouge- Pont, De Roche, Barrot, DeJesus- Oliveira, LeMoal, Piazza (1997). Ähnlich wie die in den o.g. Studien durchgeführte Adrenalektomie die Selbstapplikation der Substanz bei Ratten unterbinden konnte, konnte die medikamentöse Cortisolblockade die Bewertung der Zigarette beeinflussen. Ähnlich wie die in den o.g. Studien durchgeführte Adrenalektomie konnte auch die medikamentöse Cortisolblockade die Bewertung der Zigarette beeinflussen. Der Reward- Effekt des Nikotins fiel geringer aus, die Zigaretten wurden als schwach empfunden. Die restlichen Items konnten die Hypothese einer Beeinflussung der Zigarettenwirkung durch die Höhe des Plasmacortisolspiegels nicht stützen.

Die Ergebnisse der unabhängigen Variable Non- Stress/ Stress innerhalb der Placebogruppe konnten den oben vermuteten Zusammenhang ebenfalls nicht stützen. Die Mittelwerte der Zigarettenbeurteilung verteilten sich um den Median, es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der experimentellen Bedingung Stress und der Bewertung der Zigarette.

Bei Untersuchung der Gesamtgruppe fand sich keine Wechselwirkung zwischen Medikament und Stress bezüglich der Zigarettenbewertung.

Dennoch wurde in der Gesamtgruppe die Bewertung der Zigarette bezüglich ihrer beruhigenden Wirkung (Item 4) nach Stress tendenziell signifikant (B: Auswertung der Hypothesen, Tabelle 7.3.4., Abbildung 7.3.4.), auch wenn keine Wechselwirkung

mit der Medikation vorlag. Die Zigarettenwirkung wurde nach experimenteller Applikation von Stress etwas beruhigender bewertet als ohne Stress.

Durch die VSA konnten die Ergebnisse der unter 4.1. genannten Studien erneut nur eingeschränkt bestätigt werden, die experimentelle Cortisolblockade hatte nur einen sehr geringen Einfluss auf die Bewertung der Zigaretten.

5. Zusammenfassung

Ziel der Studie war die Untersuchung der Zusammenhänge und Wechselwirkungen von der Höhe des Plasmacortisolspiegels, der Befindlichkeit und dem Rauchverlangen bei nikotinabhängigen Rauchern in einer Deprivationssituation, unter experimentellem Stress und nach Nikotinkonsum.

Ausgegangen wurde von zahlreichen Studien, die zumindest im Tierversuch eine Wechselwirkung von Stress, Glucocorticoiden und Substanzgebrauch- bzw. applikation, Suchtentstehung und Abhängigkeit, sowie einen eigenen Reward- Effekt von Cortisol belegen (DeRoche, Piazza, Maccari, LeMoal, Simon (1992), Piazza& LeMoal (1998), Marinelli, Rouge- Pont, DeRoche, Barrot, De- Jesus- Oliveira, LeMoal, Piazza(1997), Marinelli, Aouizerate, Barrot, Le Moal, Piazza-P-V (1998), Goeders& Guerin (1996); Piazza, DeRoche, Deminière, Maccari, LeMoal, Simon (1993), DeRoche, Piazza, Deminière, LeMoal, Simon (1993).

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die Untersuchungen und Beobachtungen a) auf den Menschen , b) auf die Substanz Nikotin zu übertragen und c) unter der zusätzlichen experimentellen Bedingung Stress zu untersuchen.

Untersucht wurden 80 Probanden im Alter von 20- 35 Jahren, die mindestens 15 Zigaretten am Tag rauchen sollten.

Unabhängige Variablen waren zum einen Placebo/ Metyrapon und Stress/ Non-Stress, die Probanden wurden den vier Gruppen randomisiert zugeteilt.

Als Medikament zur Cortisolblockade wurde zeitlich gestaffelt insgesamt 1 g Metyrapon verabreicht. Für alle Gruppen war die Bedingung der Nikotin deprivation über insgesamt mehr als 3,5 Stunden sowie die am Ende des Versuchs folgende Phase des Rauchens von 2 Zigaretten identisch.

Die Höhe des Plasmacortisolspiegels wurde durch Blutentnahme an insgesamt sechs Zeitpunkten über den Versuch verteilt durch einen ELISA- Test durch ein

unabhängiges Labor bestimmt.

Die Befindlichkeit der Patienten wurde durch die BSKE an insgesamt sieben Zeitpunkten bestimmt, das Rauchverlangen durch den QSU an fünf Zeitpunkten.

Die Deprivationsphase betrug für alle Probanden 3,5 Stunden mit anschließender Stressapplikation und weiterer Deprivation für 30 Minuten, im Anschluss durften die Probanden zwei Standardzigaretten rauchen.

Die Suppression des Plasmacortisols sollte in Anlehnung an o.g. Studien eine Veränderung der Befindlichkeit und des Rauchverlangens unter Deprivation, Stress und nach Nikotinkonsum bewirken.

Die Auswertung erfolgte phasenweise unter Einbeziehung der jeweiligen Ausgangswerte als Kovariaten in ein- oder zweifaktoriellen Koavairanzanalysen. Die Analyse der Cortisolspiegel zeigte: Die Voraussetzung der Beantwortung der Fragestellungen waren gegeben, sowohl die Cortisolsuppression als auch der Stressor zeigten in allen Versuchsphasen einen signifikanten Einfluss auf den Cortisolspiegel.

Die Ergebnisse sollen kurz und stichwortartig nochmals zusammengefasst werden:

Deprivationsphase:

1. Die Cortisolsuppression war erfolgreich
2. Die Deprivation konnte eine deutliche Zunahme des Rauchverlangens bewirken
3. Die medikamentöse Suppression des Plasmacortisolspiegels konnte die Zunahme des Faktors negativer Affekt/ Misstimmung der Probanden unter Nikotinentzug leicht mindern
4. Die Höhe des Plasmacortisolspiegels unter Deprivation beeinflusste den Faktor Aktiviertheit/ Konzentriertheit/ Wachheit der Probanden, ein niedrigerer Spiegel war mit höheren Werten dieses Befindlichkeitsfaktors verbunden
5. Die Höhe des Plasmacortisolspiegels beeinflusste das Rauchverlangen unter Deprivation nicht
6. Durch die medikamentöse Cortisolsuppression konnte die Stimmungsverschlechterung unter Nikotinentzug leicht gemindert werden

Stressphase:

1. Die Cortisolsuppression war auch hier erfolgreich
2. Der Stressor wirkte sich erfolgreich in Form einer Erhöhung des Plasmacortisolspiegels aus
3. Die Höhe des Plasmacortisolspiegels beeinflusste die Befindlichkeit der Probanden auch unter zusätzlichem Stress nicht
4. Die experimentelle Bedingung Stress verschlechterte die Befindlichkeit der Probanden bezüglich der Faktoren psychische/ physische Erregung, negativer Affekt/ Missstimmung und Müdigkeit/ Energielosigkeit im Sinne einer Zunahme der Skalenwerte
5. Die Höhe des Plasmacortisolspiegels beeinflusste das Rauchverlangen auch unter zusätzlichem Stress nicht
6. Die Stimmungsverschlechterung unter Stress und Deprivation war nicht dem Anstieg des Rauchverlangens zu schulden, sondern dem subjektiven Stresserleben der Probanden

Rauchphase:

1. Die Cortisolsuppression war weiterhin erfolgreich
2. Der Stressor war in Bezug auf die Plasmacortisolspiegel weiterhin erfolgreich
3. Die Höhe des Plasmacortisolspiegels nach Nikotinzufuhr beeinflusste die Aktiviertheit/ Konzentriertheit/ Wachheit der Probanden, eine Abnahme oder ein geringerer Anstieg des Spiegels war mit höheren Werten dieses Faktors verbunden
4. Durch Stress nahm die Aktiviertheit/ Konzentriertheit/ Wachheit der Probanden deutlich stärker ab als in der Kontrollgruppe ohne Stress
5. Durch die medikamentöse Cortisolblockade zeigte sich nach Nikotinzufuhr eine leicht stärkere Verbesserung der Befindlichkeit der Probanden sichtbar an einer Zunahme von der Faktoren psychische/ physische Erregung, Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit sowie einer Abnahme des Faktors negativer Affekt/ Missstimmung
6. In der Gesamtgruppe reduzierte der Stress den belohnenden Effekt der Nikotinzufuhr, innerhalb der Stressgruppe nahm das Rauchverlangen nach

Nikotinzufuhr weniger ab als in der Kontrollgruppe

7. Die Stärke der Zigaretten wurde unter Cortisolsuppression als geringer beurteilt
8. Cortisolsuppression und Stress hatten keinen Einfluss auf die Beurteilung der übrigen Zigarettenqualitäten

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der vorhergehenden Studien im Rahmen der hier vorliegenden Studie nur bedingt bestätigen. Ein Zusammenhang zwischen Höhe des Plasmacortisolspiegels und Befindlichkeit lässt sich nur in Bezug auf die Aktivierung/ Konzentrationsfähigkeit bestätigen, das Rauchverlangen und der Reward- Effekt des Nikotins bleiben weitgehend unbeeinflusst.

6. Summary

The aim of the study was to examine the relationships and interactions between the level of plasma cortisol, mood state and craving of nicotine-dependent smokers in a condition of deprivation, after exposure to a stressor and after nicotine consumption. Hypotheses were derived from numerous studies demonstrating, at least in animal studies, an interaction between stress, glucocorticoids and substance use or application, development of addiction and dependency and in addition demonstrating an reward effect of cortisol itself (DeRoche, Piazza, Maccari, LeMoal, Simon (1992), Piazza& LeMoal (1998), Marinelli, Rouge- Pont, DeRoche, Barrot, De- Jesus- Oliveira, LeMoal, Piazza(1997), Marinelli, Aouizerate, Barrot, Le Moal, Piazza-P-V (1998), Goeders& Guerin (1996); Piazza, DeRoche, Deminière, Maccari, LeMoal, Simon (1993), DeRoche, Piazza, Deminière, LeMoal, Simon (1993).

In the present study it was attempted to transfer the investigations and results a) to the human range, b) to the substance nicotine and c) to the inclusion of an additional experimental condition of stress.

The study comprised 80 male smokers aged 20 - 35, consuming at least 15 cigarettes per day. Cortisol suppression was achieved by the cortisol synthesis blocker metyrapone and stress consisted of 10 minutes mental arithmetics in front of a camera. Independent variables were the medication (placebo / metyrapone) and the experimental condition Stress / Non-stress, the subjects were randomly assigned

to four groups defined by the two independent variables . For all groups deprivation from nicotine for altogether 3.5 hours and a phase of smoking two cigarettes at the end of the experiment were identical.

The level of plasma cortisol was determined from blood samples obtained from an indwelling cannula 7 times across the total experiment. The analysis was performed by ELISA technique in an independent laboratory.

Mood of the participants was assessed by an adjective check list (BSKE) comprising 4 factors at seven time points and the desire to smoke at five time points by the Questionnaire of Smoking Urges (QSU).

After 3 hours of deprivation from nicotine stress was applied to two of the groups and afterwards all participants were allowed to smoke two standard cigarettes.

Based on the studies mentioned above it was supposed that the suppression of plasma cortisol should cause changes in mood states and in smoking urge which would differ according to mere deprivation stress experience and application of nicotine by smoking.

The evaluation was performed for each phase separately using respective baseline values as covariates in one-or two-factorial analyses of covariance.

The analysis of cortisol levels showed: The prerequisite for answering the questions raised was fulfilled, since both the suppression of cortisol and the stressor showed a significant influence on cortisol levels in all phases of the experiment.

The results will be briefly summarized

Phase of deprivation:

1. The suppression of cortisol was successful
2. Deprivation from nicotine caused a significant increase in craving
3. Drug induced suppression of plasma cortisol levels was able to slightly reduce the increase of negative affect/ dysphoria observed with nicotine withdrawal in the placebo group .
4. An increase of plasma cortisol during deprivation was associated with a decrease of subjective activation / wakefulness.
5. The level of plasma cortisol levels did not affect the desire to smoke under deprivation

6. Drug induced cortisol suppression slightly reduced increase in negative mood observed during withdrawal from nicotine

Stress phase:

1. The suppression of cortisol was also successful in this phase
2. The stressor successfully caused an increase in plasma cortisol levels
3. The level of plasma cortisol did not influence the mood state of subjects in the condition of an additional stressor
4. The experimental stress condition increased mental/ physical arousal, negative affect / dysphoria and fatigue /lack of energy.
5. The level of plasma cortisol did not influence the desire to smoke, not even under additional stress
6. The deterioration of mood observed with stress and deprivation was not caused by an increase of craving, but by the subjective experience of stress of the subjects

Smoking phase:

1. The suppression of cortisol was still successful
2. The stressor was furthermore successful in terms of levels of plasma cortisol
3. The level of plasma cortisol after nicotine intake affected activation/ awareness/ wakefulness of the subjects, a decrease or lesser increase in levels was associated with higher levels of this factor
4. Stress decreased the activation / awareness/ wakefulness of the subjects much more than in the control group without stress
5. In the condition of cortisol suppression nicotine intake caused a slightly larger improvement in mood state of the subjects as shown by an increase in mental / physical arousal, activation /concentration/ wakefulness/ and a decrease of the factor negative affect / dysphoria
6. In the total group stress reduced the rewarding effects of nicotine, in the stress group craving for nicotine was less reduced by smoking than in the control group
7. The strength of the cigarettes was rated lower under suppression of cortisol
8. Suppression of cortisol and stress did not influence the assessment of the other qualities of the cigarettes smoked

In summary, the results of previous studies can be confirmed in this study only to a limited extent. A correlation between level of plasma cortisol levels and mood state can only be confirmed in relation to subjectively experienced activation / concentration wakefulness, effects on craving for and reward from nicotine remained largely unaffected.

7. Ausblick

Die durch die Vorstudien gefundenen Ergebnisse lassen sich also nur sehr begrenzt auf den Menschen übertragen. Die Versuche wurden mit Substanzen durchgeführt, die bezüglich ihrer Psychoaktivität und auch Wirkung auf den Gesamtorganismus ein weitaus höheres Potential als Nikotin haben, zudem wurden in den Versuchen auch interindividuelle Unterschiede mit einbezogen, die hier unbeachtet blieben.

Kritisch anzumerken ist, dass in dieser Studie kein Vergleich von einer deprivierten zu einer über den Versuchszeitraum nicht deprivierten Gruppe erfolgte und ebenso keine Gruppe untersucht wurde, die am Ende nicht rauchen durfte, sodass der Einfluss der Deprivation und der Nikotinzufuhr nicht im Vergleich zu Kontrollbedingungen abgesichert werden konnten.

Weiterhin sollte in weitergehenden Studien ein objektives Mass für die Konzentrationsfähigkeit, evtl. ein Reaktionstest mit eingeführt werden, um die subjektiven Faktoren der Befindlichkeit zu objektivieren. Ebenso lässt sich die subjektive Angabe des Rauchverlangens durch Verhaltensmaße besser abbilden, wie z.B. in der Untersuchung von Reuter et al.(2002).

Bezüglich einer möglichen unterstützenden Therapie eines Nikotinentzugs bietet eine Blockade des Cortisols nur geringe Anwendungsmöglichkeiten. In unserer Studie waren die positiven Effekte der Cortisolblockade unter Nikotinentzug auf die Stimmung gering bzw. auf das Rauchverlangen gar nicht vorhanden und rechtfertigen demnach die Medikamentengabe aufgrund der Wirkungen einer Cortisolblockade auf den Gesamtorganismus nicht.

8. Literaturverzeichnis

Abercrombie- E- D, Keefe- K- A, Di Frischia- D- S, Zigmond- M- J(1989): Differential effects of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *Journal of Neurochemistry* 52 (5), pp. 1655- 1658

Akert- K (1985): Das limbische System. In: Zenker- W (Hrsg.) *Benninghoff- Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, 3. Band: Nervensystem, Haut und Sinnesorgane*, 13./ 14. völlig neubearbeitete Auflage, München, Wien, Baltimore: Urban& Schwarzenberg, pp. 410- 416

Al'absi- M, Bongard- S, Buchanan- T, Pincomb- G- A, Licinio- J, Lovallo- W- R (1997): Cardiovascular and neuroendocrine adjustment to public speaking and mental arithmetic stressors. *Psychophysiology* 34 (3), pp. 266- 275

Alexis- M- N, Stylianopoulou- F, Kitraki- E, Sekeris- C- E (1983): The distribution of the glucocorticoid receptor from rat brain and pituitary. *Journal of Biological Chemistry*, 1983 Apr 25, 258 (8), pp. 4710- 4

Andersson- K, Fuxe- K, Eneroth- P, Agnati- L- F(1982): Involvement of cholinergic nicotine-like receptors as modulators of amine turnover in various types of hypothalamic dopamine and noradrenaline nerve terminal systems and of prolactin, LH, FSH and TSH secretion in the castrated male rat. *Acta Physiologica Scandinavica* 116(1), pp: 41-50

Antoni- F- A (1986): Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41- residue corticotropin- releasing factor. *Endocrinology* 7 (4), pp. 351-378

Arola- J, Heikkila- P, Voutilainen- R, Kahri- A- I (1993): Role of adenylate cyclase- cyclic AMP- dependent signal transduction in the ACTH- induced biphasic growth effect of rat adrenocortical cells in primary culture. *Journal of Endocrinology* 139 (3), pp. 451- 461

Barbieri- R- L, York- C- M, Cherry- M- L, Ryan- K- L (1987): The effects of nicotine, cotinine and anabasine on rat adrenal 11 β - Hydroxylase and 21 β - Hydroxylase. *Journal of Steroid Biochemistry* 28 (1); pp. 25- 28

Barrot- M, Marinelli- M, Abrous- D- N, Rouge- Pont- F, LeMoal- M, Piazza- P- V (2000): The dopaminergic hyper- responsiveness of the shell of the nucleus accumbens is hormone- dependent. *European Journal of Neuroscience* 12 (3), pp. 973- 979

Benowitz- N- L (1990): Pharmacokinetic considerations in understanding nicotine dependence. In: *The biology of nicotine dependence*. Ciba Foundation symposium 152, Chichester: Wiley, pp. 186- 209

Benowitz- N- L (1992): Cigarette smoking and nicotine addiction. *Medical Clinics of North America* 76(2), pp. 415- 437

Benowitz- N- L (1996): Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 36, pp. 597- 613

Betancur- C, L p e- Lorgeoux- I, Cazillis- M, Accili- D, Fuchs- S, Rost ne- W (2001): Neurotensin gene expression and behavioural responses following administration of psychostimulants and antipsychotic drugs in dopamine D(3) receptor deficient mice. *Neuropsychopharmacology* 24 (2), pp. 170- 182

Biron- D, Dauphin- C, Di- Paolo- T (1992): Effects of adrenalectomie and glucocorticoids on rat brain dopamine receptors. *Neuroendocrinology* 55 (4), pp. 468- 476

Bontempi- B, Whelan- K- T, Risbrough- V- B, Lloyd- G- K, Menzaghi- F (2003): Cognitive enhancing properties and tolerability of cholinergic agents in mice: a comparative study of nicotine, donepezil, and SIB- 1553 A, a subtype- selective ligand for nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropsychopharmacology* 28 (7), pp. 1235- 1246

- Brandon- C- L, Marinelli- M, White- J (2003): Adolescent exposure to methylphenidate alters the activity of rat midbrain dopamine neurons. *Biological Psychiatry* 54 (12), pp. 1338- 1344
- Broderick- P- A, Hope- O, Okonji- C, Rahni- D- N, Zhou- Y (2004): Clozapine and cocaine effects on dopamine and serotonin release in nucleus accumbens during psychostimulant behaviour and withdrawal. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 28 (1), pp. 157- 171
- Bruhn- T- O, Sutton- R- E, Rivier- C- L, Vale- W- W (1984): Corticotropin- releasing factor regulates proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid levels in vivo. *Neuroendocrinology* 39 (2), pp.: 170-175
- Buisson- B, Bertrand- D (2002): Nicotine addiction: the possible role of functional upregulation. *Trends in Pharmacological Sciences* 23 (3); pp. 130- 136
- Burgis-E (2005): Beeinflussung der vegetativen Ganglien. In: E. Burgis (Hrsg.) *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie. Zum klinischen Studienabschnitt*, 3. aktualisierte Auflage, München, Jena: Urban & Fischer Verlag, pp. 81-82
- Cai- A, Scarbrough- K, Hinkle- D- A, Wise- P- M (1997): Fetal grafts containing suprachiasmatic nuclei restore the diurnal rhythms of CRH and POMC mRNA in aging rats. *American Journal of Physiology* 273 (5 Pt 2), pp: 1764- 1770
- Caine- S- B, Negus- S- S, Mello- N- K, Patel- S, Bristow- L, Kulagowski- J, Vallone- D, Saiardi- A, Borrelli- E (2002): Role of D2-like receptors in cocaine self-administration: studies with D2 receptor mutant mice and D2 novel receptor antagonists. *Journal of Neuroscience* 22(7), pp. 2977- 2988
- Calabresi- P, Lacey- M- G, North- R- A (1989): Nicotine excitation of rat ventral tegmental neurones in vitro studied by intracellular recording. *British Journal of Pharmacology* 98 (1), pp. 135- 140

Calogero- A- E, Bernardini- R, Gold- P- W, Chrousos- G- P (1988): Regulation of rat hypothalamic corticotropin- releasing- hormone secretion in vitro: potential clinical implications. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 245, pp. 167-181

Calogero- A- E, Gallucci- W- T, Chrousos- G- P, Gold- P- W (1988): Interaction between GABAergic neurotransmission and rat hypothalamic corticotropin- releasing hormone secretion in vitro. *Brain Research* 463 (1), pp. 28-36

Calogero- A -E, Gallucci- W- T, Kling -M- A, Chrousos- G- P, Gold- P- W (1989): Cocaine stimulates rat hypothalamic corticotropin- releasing hormone secretion in vitro. *Brain Research* 505 (1), pp. 7- 11

Camp- D- M, Browman- K- E, Robinson- T- E (1994): The effects of methamphetamine and cocaine on motor behavior and extracellular dopamine in the ventral striatum of Lewis versus Fischer 344 rats. *Brain Research* 668 (1-2), pp:180-93.

Carey- M- P, Kalra- D- L, Carey- K- B, Halperin- S, Richards- C- S (1993): Stress and unaided smoking cessation: a prospective investigation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 61 (5), pp. 831- 838

Carrasco- G- A, Van de Kar- L- D (2003): Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology* 463 (1- 3), pp. 235-272

Changeux- J- P, Bertrand- D, Corringier- P- J, Dehaene- S, Edelstein- S, Léna- C, Le Novère- N, Marubio- L, Picciotto- M, Zoli- M (1998): Brain nicotinic receptors: structure and regulation, role in learning and reinforcement. *Brain Research Reviews* 26, pp. 198- 216

Chen-Y –Z, Hua- S- Y, Wang- C- A, Wu- L- G, Gu- Q, Xing- B- R (1991): An electrophysiological study on the membrane receptor- mediated action of Glucocorticoids in mammalian neurons. *Neuroendocrinology* 53 Suppl 1, pp. 25-30

Chrousos- G- A, Kattah- J- C, Beck- R- W, Cleary- P- A, Keltner- J, Brodsky- M (1993): Side effects of glucocorticoid treatment: experience of the optic neuritis treatment trial. *Journal of the American Medical Association* 269 (16), pp. 2110-2112

Ciliax- B- J, Nash- N, Hellman- C, Sunahara- R, Hartney- A, Tiberi- M, Rye- D- B, Caron- M- G, Niznik- H- B, Levey- A- I (2000): Dopamine D(5) receptor immunolocalization in rat and monkey brain. *Synapse* 37 (2), pp. 125- 145

Clarke- P- B, Pert- A (1985): Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Research* 348 (2), pp. 335- 338

Cohen- S, Lichtenstein- E (1990): Perceived stress, quitting smoking and smoking relapse. *Health Psychology* 9 (4), pp. 466- 478

Corrigall- W- A, Coen- K- M (1991): Cocaine self-administration is increased by both D1 and D2 dopamine antagonists. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 39 (3), pp. 799-802.

Corrigall- W- A, Franklin- K- B- J, Coen- K- M, Clarke- P- B- S (1992): The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology* (Berl) 107 (2-3), pp. 285- 289

Corrigall- W- A, Coen- K- M, Adamson- K- L (1994): Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Research* 653 (1-2), pp. 278-84.

Czyrak- A, Mackowiak- M, Chocyk- A, Fijał- K, Wedzony- K (2003): Role of glucocorticoids in the regulation of dopaminergic neurotransmission. *Polish Journal of Pharmacology* 55 (5), pp. 667- 674

Dallmann- M- F, Yates- F- E (1969): Dynamic asymmetries in the corticosteroid feedback path and distribution- metabolism- binding elements of the adrenocortical system. *Annals of the New York Academy of sciences* 156 (2), pp. 696- 721

Dani- J- A, Heinemann- S (1996): Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 16 (5); pp. 905- 908

Dani- J- A, Ji- D, Zhou- F- M (2001): Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron* 31, pp. 349- 352

Dani- J- A (2001): Overview if the nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. *Biological Psychiatry* 49 (3); pp. 166- 174

Davison- G- C, Neale- J- M, Hautzinger- M (2007 a): Psychophysiologische Störungen: Stress und Gesundheit. In: G.C. Davison, J. M. Neale, M. Hautzinger (Hrsg.) *Klinische Psychologie*, 7. vollständige und überarbeitete Auflage, Weinheim, Basel: Beltz Verlag, pp. 235- 236

Davison- G- C, Neale- J- M, Hautzinger- M (2007 b): Psychophysiologische Störungen: Stress und Gesundheit. In: G.C. Davison, J. M. Neale, M. Hautzinger (Hrsg.) *Klinische Psychologie*, 7. vollständige und überarbeitete Auflage, Weinheim, Basel: Beltz Verlag, p. 236

Dawe- S, Gerada- C, Russel- M- A, Gray- J- A (1995): Nicotine intake in smokers following a single dose of haloperidol. *Psychopharmacology* 117 (1), pp. 110- 115

De Biasi (2002): Nicotinic mechanisms in the autonomic control of organ systems. *Journal of Neurobiology* 53 (4); pp. 568- 579

Dekant- W, Vamvakas- S (2001): Wichtige Gifte und Vergiftungen: Tabak. In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*, 8. völlig überarbeitete Auflage, München, Jena: Urban & Fischer, pp. 1088- 1098

DeKloet- R- E, Oitzl- M- S, Joels- M (1999): Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?. *Trends in Neuroscience* 22 (10), pp. 422-426

Delfino- R- J, Jamner- L- D, Whalen- C- K (2001): Temporal analysis of the relationship of smoking behaviour and urges to mood states in men versus women. *Nicotine & Tobacco Research* 3 (3), pp. 235- 248

DeRoche- V, Piazza- P- V, Maccari- S, LeMoal- M, Simon- H (1992): Repeated corticosterone administration sensitizes the locomotor response to amphetamine. *Brain Research* 584 (1- 2), pp. 309- 313

DeRoche- V, Piazza- P- V, Casolini- P, Maccari- S, LeMoal- M, Simon- H (1992): Stress- induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depend on stress- induced corticosterone secretion. *Brain Research* 598 (1- 2), pp. 343- 348

DeRoche- V, Piazza- P- V, Deminière- J- M, LeMoal- M, Simon- H (1993): Rats orally self- administer corticosterone. *Brain Research* 622 (1- 2), pp. 315- 320

Diana- M, Pistis- M, Muntoni- A, Gessa- G (1995): Profound decreases of mesolimbic neuronal activity in morphine withdrawn rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 272 (2), pp. 781- 785

Diana- M, Pistis- M, Muntoni- A, Gessa- G (1996): Mesolimbic dopaminergic reduction outlasts ethanol withdrawal syndrome: evidence of protracted abstinence. *Neuroscience* 71 (2), pp. 411- 415

Diana- M, Muntoni- A- L, Pistis- M, Melis- M, Gessa- G- L (1999): Lasting reduction in mesolimbic dopamine neuronal activity after morphine withdrawal. *European Journal of Neuroscience* 11 (3), pp:1037-41.

Dörner- K (1998): Referenzregister. In: K. Dörner (Hrsg.) *Klinische Chemie und Hämatologie*, 3., überarbeitete und ergänzte Auflage, Stuttgart: Enke Verlag (Enke-Reihe zur AOÄ), p. 547

Drago- J, Padungchaiot- P, Accili- D, Fuchs- S (1998): Dopamine receptors and dopamine transporter in brain function and addictive behaviours: insights from targeted mouse mutants. *Developmental Neuroscience* 20 (2- 3), pp. 188- 203

Duus- P (1990 a): Hypothalamus: Äussere und innere Struktur. In: P. Duus (Hrsg.) *Neurologisch- topische Diagnostik: Anatomie, Physiologie, Klinik*, 5., überarbeitete Auflage, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, pp. 268- 275

Duus- P (1990 b): Hypothalamus: Funktionen des Hypothalamus. In: P. Duus (Hrsg.) *Neurologisch- topische Diagnostik: Anatomie, Physiologie, Klinik*, 5., überarbeitete Auflage, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, pp. 275- 295

Epping- Jordan- M- P, Watkins- S- S, Koob- G- F, Markou- A (1998): Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 393 (6680) ; pp. 76- 79

Erdmann- G, Voigt- K- H (1995): Vegetative und endokrine Veränderungen im Paradigma "Öffentliches Sprechen". Was indizieren sie? In: D. Debus, G. Erdmann, K. W. Kallus (Hrsg.): *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen: Ansätze interdisziplinärer Forschung*. Göttingen: Hogrefe, pp. 113- 128

Ezzati- M, Lopez- A- D (2003): Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *The Lancet* 362 (9387), pp. 847- 852

Fehm- H- L, Voigt- K- H, Kummer- G, Lang- R, Pfeiffer- E- F (1979): Differential and integral corticosteroid feedback effects on ACTH secretion in hypoadrenocorticism. *Journal of Clinical Investigation* 63 (2), pp. 247-253

Fehm- H- L, Born- J (1989): Non- Traditional effects in the control of cortisol secretion. In: H. Weiner, I. Florin, R. Murison, D. Hellhammer (Hrsg.) *Frontiers of Stress Research*, Stuttgart: Hans Huber, pp. 250- 261

Fernandez- R, Larrain- C, Zapata- O (2002): Acute ventilatory and circulatory reactions evoked by nicotine: are they excitatory or depressant? *Respiratory Physiology and Neurobiology* 133 (3); pp. 173- 182

Fichera- L- V, Andreassi- J- L (2000): Cardiovascular reactivity during public speaking as a function of personality variables. *International Journal of Psychophysiology* 37 (3), pp. 267- 273

Fleischhauer- K (1985 a): Die endokrinen Drüsen (Glandulae endocrinae): Die Hypophyse. In: K. Fleischhauer (Hrsg.): *Benninghoff- Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, 2. Band: Kreislauf und Eingeweide*, 13./ 14. völlig neubearbeitete Auflage, München, Wien, Baltimore: Urban& Schwarzenberg, pp. 569- 578

Fleischhauer- K (1985 b): Die endokrinen Drüsen (Glandulae endocrinae): Die Nebennieren. In: K. Fleischhauer (Hrsg.): *Benninghoff- Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, 2. Band: Kreislauf und Eingeweide*, 13./ 14. völlig neubearbeitete Auflage, München, Wien, Baltimore: Urban& Schwarzenberg, pp. 591- 599

Forget- H, Lacroix- A, Somma- M, Cohen- H (2000): Cognitive decline in patients with cushing´s syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society* 6 (1), pp. 20- 29

Forget- H, Lacroix- A, Cohen- H (2002) : Persistent cognitive impairment following surgical treatment of cushing´s disease. *Psychoneuroendocrinology* 27 (3), pp. 367- 383

Fuxe- K, Everitt- B- J, Hokfelt- T (1979): On the action of nicotine and cotinine on central 5- hydroxytryptamine neurons. *Pharmacological Biochemistry and Behaviour* 10 (5); pp. 671- 677

Fuxe-K, Agnati-L-F, Jansson-A, Von Euler- G, Tanganelli- S, Anderson- K, Eneroth- P (1990): Regulation of endocrine function by the nicotinic cholinergic receptor. In:

The biology of nicotine dependence. Ciba Foundation Symposium 152, Chichester: Wiley, pp. 113-130

Gerra- G, Zaimovic- A, Mascetti- G- G, Gardini- S, Zambelli- U, Timpano- M, Raggi- M- A, Brambilla- F (2001): Neuroendocrine responses to experimentally- induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology* 26 (1), pp. 91-107

Gilbert- D- G, Dibb- W- D, Plath- L- C, Hiyane- S- G (2000): Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology* 37(5), pp. 583-595.

Goeders- N- E, Guerin- G- F (1996): Effects of the surgical and pharmacological adrenalectomy on the initiation and maintenance of intravenous cocaine self-administration in rats. *Brain Research* 722, 1-2, pp. 145-152

Goldfarb- T- L, Jarvik- M- E, Glick- S- D (1970): Cigarette nicotine content as a determinant of human smoking behavior. *Psychopharmacologia* 17 (1), pp. 89-93.

Graeff- F- G, Parente- A, Del- Ben- C- M, Guimares- F- S (2003): Pharmacology of human experimental anxiety. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 36 (4), pp. 421- 432

Gram- L- F, Christensen- P (1986): Benzodiazepine suppression of cortisol secretion: a measure of anxiolytic activity? *Pharmacopsychiatry* 19 (1), pp. 19- 22

Gruber-H (1985): Innerer Aufbau und Leitungsbahnen des Zwischenhirns: Der Hypothalamus. In: W. Zenker (Hrsg.) *Benninghoff- Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, 3. Band: Nervensystem, Haut und Sinnesorgane*, 13./ 14. völlig neubearbeitete Auflage, München, Wien, Baltimore: Urban& Schwarzenberg, pp. 336- 351

Gurevich- E- V, Joyce- J- N (1999): Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D2 receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology* 20 (1), pp. 60- 80

Härfstrand- A, Fuxe- K, Cintra- A, Agnati- L- F, Zini- I, Wikström- A- C, Okret- S, Yu- Z- Y, Goldstein- M, Steinbusch- H et al. (1986): Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons of rat brain. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 83 (24), pp. 9779-9783

Hatsukami- D, Pentel- P- R, Jensen- J, Nelson- D, Allen- S- S, Goldman- A, Rafael- D (1998): Cotinine: effects with and without nicotine. *Psychopharmacology* (Berl) 135 (2); pp. 141- 150

Haustein- K- O (2003): What can we do in secondary prevention of cigarette smoking? *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 10 (6), pp. 476- 485

Hellerstein- M- K, Benowitz- N- L, Neese- R- A, Schwartz- J- M, Hoh- R, Jacob- P 3rd, Hsieh- J, Faix- D (1994): Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers. *Journal of Clinical Investigation* 93 (1); pp. 265- 272

Hennig- J, Netter- P (2005): Neurotransmitter. In: Hennig und Netter (Hrsg.): *Biopsychologische Grundlagen der Persönlichkeit*, Heidelberg : Elsevier Spektrum Akademischer Verlag, p. 244

Henningfield- J- E, Miyasato- K, Jasinski- D- R (1985): Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 234 (1), pp. 1-12

Henningfield- J- E, Stapleton- J- M, Benowitz- N- L, Grayson- R- F, London- E- D (1993): Higher levels in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug and Alcohol Dependence* 33 (1), pp. 23- 29

Herbert- M, Foulds- J, Fife- Schaw- C (2001): No effect of cigarette smoking on attention or mood in non- deprived smokers. *Addiction* 96, pp. 1349- 1356

Herman- J- P, Cullinan- W- E (1997): Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamic- pituitary- adrenocortical axis. *Trends in Neuroscience* 20, pp. 78-84

Hetem- L- A, de Souza- C- J, Guimaraes- E- S, Zuardi- A- W, Graeff- F- G (1996): Effect of d- fenfluramine on human experimental anxiety. *Psychopharmacology (Berl.)* 127 (3), pp. 276- 282

Hilmert- C- J, Christenfeld- N, Kulik- J- A (2002): Audience status moderates the effects of social support and self- efficacy on cardiovascular reactivity during public speaking. *Annals of Behavioral Medicine* 24 (2), pp. 122- 131

Horgert- B- A, Giles- M- K, Schenk- S (1992): Preexposure to amphetamine and nicotine predisposes rats to self- administer a low dose of cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 107 (2- 3), pp. 271- 276

Horn- F, Lindenmeier-G, Moc-I, Grillhösl-C, Berghold-S, Schneider- N, Münster-B (2003 a): 4. Das Blut. In: F. Horn, G. Lindenmeier, I. Moc, C. Grillhösl, N. Schneider, B. Münster (Hrsg.) *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium*, 2., korrigierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, pp. 482- 484

Horn- F, Lindenmeier-G, Moc-I, Grillhösl-C, Berghold-S, Schneider- N, Münster-B (2003 b): 2. Extrazellulärsubstanz- was zwischen den Zellen ist. In: F. Horn, G. Lindenmeier, I. Moc, C. Grillhösl, N. Schneider, B. Münster (Hrsg.) *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium*, 2., korrigierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, pp. 454- 455

Horowski- R (1999): Neuroleptika. In: E. Oberdisse, E. Hackenthal, K. Kuschinsky (Hrsg.): *Pharmakologie und Toxikologie*, 2. überarbeitete und aktualisierte Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: Springer, pp. 133- 135

Hughes- J- R, Hatsukami- D (1986): Sign and symptoms of tobacco withdrawal. *Archives of general Psychiatry* 43 (3), pp. 289- 294

Hughes- J- R (1992): Tobacco withdrawal in self- quitters. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 60 (5), pp. 689- 697

Hughes- J- R, Keely- J, Naud- S (2004): Shape of the relapse curve and long- term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 99 (1), pp. 29- 38

Hurd- Y- L, Suzuki- M, Sedvall- G- C (2001): D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain, *Journal of chemical Neuroanatomy* 22 (1- 2), pp. 127- 137

Imperato- A, Mulas- A, Di Chiara- G (1986): Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *European Journal of Pharmacology* 132 (2- 3), pp. 337- 338

Jänig- W (1990 a): Vegetatives Nervensystem: Aufgaben des Hypothalamus. In: R. F. Schmidt, G. Thews (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*, 24. korrigierte Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer Verlag, pp. 374- 380

Jänig- W (1990 b): Vegetatives Nervensystem: Das Nebennierenmark. Die systemischen Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin. In: R. F. Schmidt, G. Thews (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*, 24., korrigierte Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer Verlag, pp. 355- 357

Jänig- W (1990 c): Vegetatives Nervensystem: Limbisches System und Verhalten. In: R. F. Schmidt, G. Thews (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*, 24. korrigierte Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer Verlag, pp. 386- 387

Janke, W (1974): Psychophysiologische Grundlagen des Verhaltens. In: M. v. Kerekjarto (Hrsg.) *Medizinische Psychologie*, Berlin: Springer, pp.1- 101

Janke- W (unveröffentlicht): Befindlichkeitsskalierung nach Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE), Universität Würzburg

Janke- W, Debus- G (1978): Die Eigenschaftswörterliste (EWL), Göttingen: Hogrefe

Janke- W, Wolffgramm- J (1995). Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen: Ansätze interdisziplinärer Kooperation von Psychologie, Biologie und Medizin. In: G. Debus, G. Erdmann, K. W. Kallus (Hrsg.) *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen. Ansätze interdisziplinärer Forschung*, Göttingen: Hogrefe, pp. 293–347

Jorenby-D- E, Leischow- S- J, Nides- M- A, Rennard- S- I, Johnston- J- A, Hughes- A- R, Smith- S- S, Muramoto- M- L, Daughton- D- M, Doan- K, Fiore- M- C, Baker- T- B (1999): A controlled trial of sustained- release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of medicine* 340 (9), pp. 685- 691

Jorenby- D (2002): Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 62 Suppl 2, pp. 25-35

Jubiz- W, Matsukura- S, Meikle- A, Harada- G, West- C, Tyler- F (1970): Plasma metyrapone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and deoxycortisol levels. Sequential changes during oral and intravenous metyrapone administration. *Archives of Internal Medicine* 125 (3), pp. 468-471

Kalman- D (2002): The subjective effects of nicotine: methodological issues, a review of experimental studies, and recommendations for future research. *Nicotine& Tobacco Research* 4 (1), pp. 25- 70

Kasckow- J- W, Aguilera- G, Mulchahey- J- J, Sheriff- S, Herma- J- P (2003): In vitro regulation of corticotropin- releasing hormone. *Life Sciences* 73 (6), pp. 769- 781

Kawata- M, Yuri- K, Ozawa- H, Nishi- M, Ito- T, Hu- Z, Lu- H, Yoshida- M (1998): Steroid hormones and their receptors in the brain. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 65 (1- 6), pp. 273- 280

Kershbaum-A, Pappajohn- D- J, Bellet- S, Hirabayashi- M, Shafiiha- H (1968): Effect of smoking on the adrenocortical secretion. *Journal of the American Medical Association* 203 (4), pp. 113- 116

Kirschbaum- C, Wüst- S, Strasburger- C- J (1992): 'Normal' cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sciences* 50 (6), pp. 435- 442

Kirschbaum- C, Bartussek- D, Strasburger- C- J (1992): Cortisol responses to psychological stress and correlations with personal traits. *Personality & Individual Differences* 13 (12), pp. 1353- 1375

Kirschbaum- C, Pirke- K- M, Hellhammer- D- H (1993): The 'Trier Social Stress Test'– a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28 (1- 2), pp. 76- 81

Kirschbaum- C, Hellhammer- D- H (1994): Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19 (4), pp. 313- 333

Kreutzig- T (2002 a): Hormone der Nebenniere. In: T. Kreutzig(Hrsg.) *Biochemie. Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog*, 11., überarbeitete Auflage, München- Jena: Urban & Fischer Verlag, p. 319

Kreutzig- T (2002 b): Hormone der Nebenniere. In: T. Kreutzig (Hrsg.) *Biochemie. Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog*. 11., überarbeitete Auflage, München, Jena: Urban & Fischer Verlag, p. 314

Krott- H- M, Poremba- M- J, Rauch- M- E (1990): Neurophysiologische Grundlagen des emotionalen Verhaltens. In: Th. v. Uexküll, R. Adler, J. M. Herrmann, K. Köhle, O.W. Schonecke, W. Wesiak (Hrsg.) *Psychosomatische Medizin*, 4. neubearbeitete und erweiterte Auflage, München, Wien, Baltimore: Urban& Schwarzenberg, pp. 169- 179

Kudielka- B- M, Buske- Kirschbaum- A, Hellhammer- D- H, Kirschbaum- C (2004): HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology* 29 (1), pp. 83- 98

- Lazarus- R- S, Folkman- S (1984 a): The Concept of Stress. In: R.S. Lazarus, S. Folkman: *Stress, Appraisal and Coping*. New York: Springer Verlag, pp. 11- 21
- Lazarus- R- S, Folkman- S (1984 b): Basic Forms of Cognitive Appraisal. In: R.S. Lazarus, S. Folkman: *Stress, Appraisal and Coping*. New York: Springer Verlag, pp. 31- 38
- Lazarus- R- S, Folkman- S (1984 c): Basic Forms of Cognitive Appraisal. In: R.S. Lazarus, S. Folkman: *Stress, Appraisal and Coping*. New York: Springer Verlag, p. 38
- Lebedev- A- A, Gurkovskaya- O- V, Nozdrachew- A- D, Shabanov- P- D (2000): Role of dopaminergic system of the brain in the effects of glucocorticoid hormones. *Neuroscience and Behavioural Physiology* 33 (3), pp. 231- 236
- LeHoux- J- G, Fleury- A, Ducharme- L (1998): The acute and chronic effects of adrenocorticotropin on the levels of messenger ribonucleic acid and protein of steroidogenic enzymes in rat adrenal gland in vivo. *Endocrinology* 139 (9), pp. 3913- 3922
- Leonhardt- H, Krisch- B, Zilles- K (1987): Transmittersysteme im Zentralnervensystem. In: H. Leonhardt, G. Töndury, K. Zilles (Hrsg.): *Rauber/ Kopsch Anatomie des Menschen, Band III: Nervensystem und Sinnesorgane*, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. pp. 477- 478
- Levin- E- D, Conners- C- K, Silva- D, Hinton- S- C, Warren- H- W, March- J, Rose- J- E (1998): Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology* (Berl) 140 (2), pp. 135- 141
- Lohr- M, Keppler- B (2000 a): Endokrine Organe, Stoffwechsel und Ernährung: Nebennieren. In: M. Lohr, B. Keppler (Hrsg.) *Innere Medizin- Kompendium für Studium und Klinik*, 3., aktualisierte Auflage, München, Jena: Urban& Fischer- Verlag, pp. 423- 427

Lohr- M, Keppler- B (2000 b): Endokrine Organe, Stoffwechsel und Ernährung: Nebennieren. In: M. Lohr, B. Keppler (Hrsg.) *Innere Medizin- Kompendium für Studium und Klinik*, 3., aktualisierte Auflage, München, Jena: Urban& Fischer-Verlag, pp. 437- 438

Lupien- S- J, McEwen- B- S (1996): The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews* 24 (1), pp. 1- 27

Marinelli-M, Rouge- Pont- F, DeRoche- V, Barrot- M, De- Jesus- Oliveira- C, LeMoal- M, Piazza- P- V (1997): Glucocorticoids and behavioural effects of psychostimulants I: locomotor response to cocaine depends on basal levels of glucocorticoids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 281 (3), pp. 1392- 1400

Marinelli- M, Rouge- Pont- F, De- Jesus- Oliveira- C, LeMoal- M, Piazza- P- V (1997): Acute blockade of corticosterone secretion decreases the psychomotor stimulant effects of cocaine. *Neuropsychopharmacology* 16 (2), pp. 156- 161

Marinelli- M, Aouizerate- B, Barrot- M, Le Moal- M, Piazza-P-V (1998): Dopamine-dependent responses to morphine depend on glucocorticoid receptors. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 95(13):7742-7.

Maisonneuve- I- M, Keller- R- W, Glick- S- D (1990): Similar effects of D-amphetamine and cocaine on extracellular dopamine levels in medial prefrontal cortex of rats. *Brain Research* 535 (2), pp: 221-6.

Mathon- D- S, Kamal- A, Smidt- M- P, Ramakers- G- M- J (2003): Modulation of cellular activity and synaptic transmission in the ventral tegmental area. *European Journal of Pharmacology* 480 (1- 3), pp. 97- 115

Matta- S- G, Beyer- H- S, McAllen- K- M, Sharp- B- M (1987): Nicotine elevates rat plasma ACTH by a central mechanism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 243 (1), pp. 217-226

- Matta-S –G, Fu- Y, Valentine- J- D, Sharp- B- M (1998): Response of the hypothalamo- pituitary- adrenal axis to nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 23 (2), pp. 103- 113
- Mayr- R, Neuhuber- W (1985): Innerer Aufbau und Leitungsbahnen des unteren Hirnstamms: Die dopaminergen Zellgruppen (A8- A15). In: W. Zenker (Hrsg.) *Benninghoff- Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, 3. Band: Nervensystem, Haut und Sinnesorgane, 13./ 14. völlig neubearbeitete Auflage;* München, Wien, Baltimore: Urban& Schwarzenberg, p.284
- McNamara- D, Larson- D- M, Rapoport- S- I, Soncrant- T- T (1990): Preferential metabolic activation of subcortical brain areas by acute administration of nicotine in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 10 (1), pp. 48- 56
- Meador- Woodruff- J- H (1994): Update on dopamine receptors. *Annals of Clinical Psychiatry* 6 (2), pp. 79- 90
- Meador- Woodruff- J- H, Damask- S- P, Wang- J, Haroutunian- V, Davis- K- L, Watson- S- J (1996): Dopamine receptor mRNA expression in human striatum and neocortex. *Neuropsychopharmacology* 15 (1), pp. 17- 29
- Miller- C- E, Ratner- P- A, Johnson- J- L (2003): Reducing cardiovascular risk: identifying predictors of smoking relapse, *Canadian Journal of Cardiovascular Nursing* 13 (3), pp.7- 12
- Morse- D- E (1989) : Neuroendocrine responses to nicotine and stress: enhancement of peripheral stress responses by the administration of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 98(4), pp: 539-543
- Mumenthaler- M- S, Yesavage- J- A, Taylor- J- L, O'Hara- R, Friedman- L, Lee- H, Kraemer- H- C (2003): Psychoactive drugs and pilot performance: a comparison of nicotine, donepezil, and alcohol effects. *Neuropsychopharmacology* 28(7), pp: 1366- 1373.
- Musk- A- W, de Klerk- N- H (2003): History of tobacco and health. *Respirology* 8 (3), pp. 286- 290

Mutschler- E, Geisslinger- G, Kroemer- H- K, Schäfer-Korting- M (2001):
Hormonelles System: Nebennieren. In: E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer,
M. Schäfer- Korting (Hrsg.) *Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der
Pharmakologie und Toxikologie. Mit einführenden Kapiteln in die Anatomie,
Physiologie und Pathophysiologie*; 8., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, pp. 419- 429

Nakahara- D, Nakamura- M, Oki- Y, Ishida- Y (2000): Lack of glucocorticoids
attenuates the self- stimulation- induced increase in the in vivo synthesis rate of
dopamine but not serotonin in the rat nucleus accumbens. *European Journal of
Neuroscience* 12, pp. 1495- 1500

Nesbitt- P- D (1973): Smoking, physiological arousal and emotional response.
Journal of Personality and Social Psychology 25, pp. 137-144

Nocjar- C, Panksepp- J (2002): Chronic intermittent amphetamine pretreatment
enhances future appetitive behaviour for drug- and natural reward: interaction with
environmental variables. *Behavioural Brain Research* 128 (2), pp. 189- 203

Oak- J- N, Oldenhof- J, Van Tol- H- H- M (2000): The dopamine D4 receptor: one
decade of research. *European Journal of Pharmacology* 405 (2000),pp. 303- 327

Oberdisse- E (1999): Pharmaka mit Wirkung auf das vegetative System. In: E.
Oberdisse, E. Hackenthal, K. Kuschinsky (Hrsg.) *Pharmakologie und Toxikologie*, 2.
überarbeitete und aktualisierte Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona,
Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: Springer Verlag, pp. 95- 96

Parkin- C, Fairweather- D- B, Shamsi- Z, Stanley- N, Hindmarch- I (1998): The
effects of cigarette smoking on overnight performance. *Psychopharmacology* (Berl),
1998 136 (2), pp. 172- 178

Parrot- A- C (1998): Nesbitt's paradox resolved? Stress and arousal modulation
during cigarette smoking. *Addiction* 93 (1), pp. 27- 39

- Pellegrino- S- M, Druse- M- J (1992): The acute effects of chronic ethanol consumption on the mesolimbic and nigrostriatal dopamine systems. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 16 (2), pp. 275- 280
- Perkins- K- A, Epstein- L- H, Stiller- R- L, Marks- B- L, Jacob- R- G (1989): Chronic and acute tolerance to the heart rate effects of nicotine. *Psychopharmacology* (Berl) 97 (4); pp. 529- 534
- Perkins- K- A, Epstein- L- H, Stiller- R- L, Fernstrom- M- H, Sexton- M- H, Jacob- R- G, Solberg- R (1991): Acute effects of nicotine on hunger and caloric intake in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology* (Berl) 103 (1); pp. 103- 109
- Perkins- K- A (1992): Metabolic effects of cigarette smoking. *Journal of Applied Physiology* 72 (2); pp. 401- 409
- Pertaub- D- P, Slater- M, Barker- C (2001): An experiment on fear of public speaking in virtual reality. *Studies in Health Technology and Informatics* 81, pp. 372-378
- Peters- M- L, Godaert- G- L, Ballieux- R- E, van Vliet- M, Willemsen- J- J, Sweep- F- C, Heijnen- C- J (1998): Cardiovascular and endocrine responses to experimental stress: effects of mental effort and controllability. *Psychoneuroendocrinology* 23 (1), pp. 1- 17
- Petrides- P- E (1990): Endokrine Gewebe III: Die Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden- (Zona fasciculata-) Achse. In: G. Löffler, P. E. Petrides (Hrsg.) *Physiologische Chemie: Lehrbuch der medizinischen Biochemie und Pathobiochemie für Studierende und Ärzte*, 4., überarbeitete und erweiterte Auflage, 1. korrigierter Nachdruck, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer, pp. 694- 704.
- Petrov- T, Jhamandas- J- H, Krukoff- T- L (1994a): Electrical stimulation of the central nucleus of the amygdala induces fos- like immunoreactivity in the hypothalamus of the rat: a quantitative study. *Molecular Brain Research* 22(1- 4), pp.: 333-340

Petrov- T, Krukoff- T- L, Jhamandas- J- H (1994b): Chemically defined collateral projections from the pons to the central nucleus of the amygdala and hypothalamic paraventricular nucleus in the rat. *Cell and Tissue Research* 277 (2), pp.: 289- 295

Phillips- P- E, Stuber- G- D, Heien- M- L, Wightman- R- M, Carelli- R- M (2003): Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature* 422 (6832), pp. 614- 618

Piazza- P- V, DeRoche- V, Deminière- J- M, Maccari- S, LeMoal- M, Simon- H (1993): Corticosterone in the range of stress- induced levels possesses reinforcing properties: implications for sensation- seeking behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 90, pp. 11738- 11742

Piazza- P- V, Marinelli- M, Jodogne- C, DeRoche- V, Rougé-Pont- F, Maccari- S, Le Moal- M, Simon- H (1994): Inhibition of corticosterone synthesis by Metyrapone decreases cocaine-induced locomotion and relapse of cocaine self-administration. *Brain Research* 658 (1-2),pp. 259-64.

Piazza PV, Le Moal ML (1996): Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 36, pp: 359-378. Review

Piazza- P- V, Barrot- M, Rouge- Pont- F, Marinelli- M, Maccari- S, Abrous- D- N, Simon- H, Le- Moal- M (1996): Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 93 (26), pp. 15445- 15450

Piazza-P-V, LeMoal- M (1998): The role of stress in drug self- administration. *Trends in Pharmacological Science* 19 (2):67-74.

Pomerleau- O- F, Fertig- J- B, Seyler- L- E, Jaffe- J (1983): Neuroendocrine reactivity to nicotine in smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 81 (1), pp. 61- 67

Pomerleau- O- F, Turk- D- C, Fertig- J- B (1984): The effects of cigarette smoking on pain and anxiety. *Addictive Behaviours* 9 (3), pp. 265- 271

Pomerleau- O- F, Pomerleau- C- S (1990): Behavioural studies in humans: anxiety, stress and smoking. In: *The biology of nicotine dependence*. Ciba- Foundation Symposium 152, Chichester: Wiley, pp. 225- 235

Pomerleau- C- S, Pomerleau- O- F (1992): Euphoriant effects of nicotine in smokers. *Psychopharmacology* (Berl) 108 (4), pp. 460- 465

Pomerleau- C- S, Zucker- A- N, Stewart- A- J (2001): Characterizing concerns about post- cessation weight gain: results from a national survey of female smokers. *Nicotine and Tobacco Research* 3 (1); pp. 51- 60

Porchet- H- C, Benowitz- N- L, Sheiner- L- B, Copeland- J- R (1987): Apparent tolerance to the acute effect of nicotine results in part from distribution kinetics. *Journal of Clinical Investigation* 80 (5), pp. 1466- 1471

Quillen- J- E, Rossen- J- D, Oskarsson- H- J, Minor- R- L jr., Lopez- A- G, Winniford- M- D (1993): Acute effects of cigarette smoking on the coronary circulation: Constriction of epicardial and resistance vessels. *Journal of the American College of Cardiology* 22 (3); 642- 647

Reid- M- S, Ho- L- B, Tolliver- B- K, Wolkowitz- O- M, Berger- S- P (1998): Partial reversal of stress- induced behavioural sensitization to amphetamine following metyrapone treatment. *Brain Research* 783 (1), pp. 133- 142

Risold- P- Y, Thompson- R- H, Swanson- L- W (1996): The structural organisation of connections between hypothalamus and cerebral cortex. *Brain Research Reviews* 24 (2- 3), pp. 197-254

Romano- C, Goldstein- A, Jewell- N- P (1981): Characterization of the receptor mediating the nicotine discriminative stimulus. *Psychopharmacology* (Berl) 74 (4), pp. 310- 315

Ronken- E, Mulder- A- H, Schoffelmeer- A- N (1994): Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors differentially modulate cultured dopaminergic neurons of the rat mesencephalon. *European Journal of Pharmacology* 263 (1- 2), pp. 149- 156

Rouge- Pont- F, Marinelli- M, LeMoal- M, Simon- H, Piazza- P- V (1995): Stress-induced sensitization and glucocorticoids. II. Sensitization of the increase in extracellular dopamine induced by cocaine depends on stress- induced corticosterone secretion. *Journal of Neuroscience* 15 (11), pp. 7189- 7195

Rose- J- E, Corrigall- W- A (1997) : Nicotine self- administration in animals and humans : similarities and differences. *Psychopharmacology* (Berl) 130 (1), pp. 28- 40

Rotland- D, Ons- S, Jarrasco- J, Armario- A (2002): Evidence that metyrapone can act as a stressor: effect on pituitary- adrenal hormones, plasma glucose and brain c-fos induction. *European Journal of Neuroscience* 16 (4), pp. 693-700

Rowell- P- P, Carr- L- A, Garner- A- C (1987): Stimulation of [3H]dopamine release by nicotine in rat nucleus accumbens. *Journal of Neurochemistry* 49 (5), pp. 1449- 1454

Roy- Byrne- P- P, Weingartner- H, Bierner- L- M, Thompson- K, Post- R- M (1986): Effortful and automatic cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry* 43 (3), pp. 265- 267

Rubinstein- M, Phillips- T- J, Bunzow- J- R, Falzone- T- L, Dziewczapolski- G, Zhang- G, Fang- Y, Larson- J- L, McDougall- J- A, Chester- J- A, Saez- C, Pugsley- T- A, Gershanik- O, Low- M- J, Grandy- D- K (1997): Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell* 90, pp. 991- 1001

Sage- D, Maurel- D, Bosler- O (2001): Corticosterone- dependent driving influence of the suprachiasmatic nucleus on adrenal sensitivity to ACTH. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism* 282 (2), pp.458- E465

Schnoll- R-A, James- C, Malstrom- M, Rothman- R- L, Wang- H, Babb- J, Miller- S- M, Ridge- J- A, Movsas- B, Langer- B- M, Unger- M, Goldberg- M (2003): Longitudinal predictors of continued tobacco use among patients diagnosed with cancer. *Annals of Behavioural Medicine* 25 (3), pp. 214- 222

Schachter- S (1978): Pharmacological and psychological determinants of smoking. A New York University honors program lecture. *Annals of Internal Medicine* 88 (1), pp. 104- 114

Schulte- H- M, Chrousos- G- P, Oldfield- E- H, Gold- P- W, Cutler- G- B, Loriaux- D- L (1985): Ovine corticotropin. Releasing factor administration in normal men. Pituitary and adrenal responses in the morning and evening. *Hormone Research* 21 (2), pp. 69-74

Sewer- M- B, Waterman- M- R (2003): ACTH modulation of transcription factors responsible for steroid hydroxylase gene expression in the adrenal cortex. *Microscopy Research and Techniques* 61 (3), pp. 300- 307

Seyler- L- E Jr, Fertig- J, Pomerleau- O, Hunt- D, Parker- K (1984): The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sciences* 31 (1), pp. 57- 65

Seyler- L- E Jr, Pomerleau- O, Fertig- J, Hunt- D, Parker- K (1986): Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 24, pp. 159- 162

Shiffman- S, Kassel- J- D, Paty- J, Gnys- M, Zettler- Segal- M (1994): Smoking typology profiles of chippers and regular smokers. *Journal of Substance Abuse* 6 (1), pp. 21-35

Shiffman- S, Paty- J- A, Gnys- M, Kassel- J- D, Elash- C (1995): Nicotine withdrawal in chippers and regular smokers: subjective and cognitive effects. *Health Psychology* 14 (4), pp. 301- 309

Späth-Schwalbe- E, Piroth- L, Pietrowsky- R, Born- J, Fehm- H-L (1988): Stimulation of the pituitary adrenocortical system in man by cerulein, a cholecystokinin-8-like peptide. *Clinical Physiology and Biochemistry* 6 (6), pp. 316-20

Starke- K (1996): Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*, 7. völlig neubearbeitete Auflage, Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, pp. 113- 116

Starke- K (2001): Pharmakologie cholinergischer Systeme. In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*, 8. völlig neubearbeitete Auflage, München, Jena: Urban& Fischer Verlag, pp. 165- 166

Stein- E- A, Pankiewicz- J, Harsch- H- H, Cho- J- K, Fuller- S- A, Hoffmann- R- G, Hawkins- M, Rao- S- M, Bandettini- P- A, Bloom- A- S (1998): Nicotine- induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *American Journal of Psychiatry* 155 (8), pp. 1009- 1015

Steiner- H, Fuchs- S, Accili- D (1997): D3 dopamine receptor- deficient mouse: evidence for reduced anxiety. *Physiology and Behaviour* 63 (1), pp. 137- 141

Stöhr- T, Almeida- O- F- X, Landgraf- R, Shippenberg- T- S, Holsboer- F, Spanagel- R (1999): Stress- and corticosteroid- induced modulation of the locomotor response to morphine in rats. *Behavioural Brain Research* 103 (1), pp. 85- 93

Stolerman- I- P, Mirza- N- R, Hahn- B, Shoaib- M (2000): Nicotine in an animal model of attention. *European Journal of Pharmacology* 393 (1- 3), pp. 147- 154

Surgeon General (US Department of Health and Human Services) (1988): The health consequences of smoking: nicotine addiction. A report of the Surgeon General. DHHS Publication Number (CDC) 88- 8406, Rockville, Md.

- Swanson- L- W, Simmons- D- M, Whiting- P- J, Lindstrom- J (1987): Immunohistochemical localisation of neuronal nicotinic receptors in the rodent central nervous system. *Journal of Neuroscience* 7 (10), pp. 3334- 3342
- Svensson- T- H, Grenhoff- J, Engberg- G (1990): Effect of nicotine on dynamic function of brain catecholamine neurons. In: *The biology of nicotine dependence*. Ciba Foundation symposium 152,1990, Chichester: Wiley, pp. 169- 180
- Swanson-L –W, Sawchenko- P- E (1983): Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *The Annual Review of Neuroscience* 6, pp: 269-324.
- Tiffany- S- T, Drobes- D- J (1989): The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *British Journal of Addiction* 86 (11), pp. 1467- 1476
- Turek-F-W (1985): Circadian neural rhythms in mammals. *Annual Review of Physiology* 47, pp 49- 64
- Turnbull- A- V, Rivier-C –L (1999):Regulation of the Hypothalamic- Pituitary- Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action. *Physiological Reviews* 79 (1), pp. 1- 43
- Vale- W, Spiess- J, Rivier- C, Rivier- J (1981): Characterization of a 41- residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta- endorphin. *Science* 213 (4514), pp. 1394- 1397
- Vale- W, Vaughan- J, Smith- M, Yamamoto- G, Rivier- J, Rivier- C (1983): Effects of synthetic ovine corticotropin- releasing factor, glucocorticoids catecholamines, neurohypophysial peptides, and other substances on cultured corticotropic cells. *Endocrinology* 113 (3), pp. 1121-1131
- Van de Kar- L- D, Blair- M (1999): Forebrain pathways mediating stress- induced hormone secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology* 20 (1), pp. 1-48

- Vazir- H, Whitehouse- B- J, Vinson- G- P, Mccredie- E (1981): Effects of prolonged ACTH treatment on adrenal steroidogenesis and Blood pressure in rats. *Acta Endocrinologica* 97 (4), pp. 533- 542
- Viggiano- D, Ruocco- L- A, Sadile- A- G (2003): Dopamine phenotype and behaviour in animal models: in relation to attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews* 27 (7), pp. 623- 637
- Wada- E, Wada- K, Boulter- J, Deneris- E, Heinemann- S, Patrick- J, Swanson- L- W (1989): Distribution of alpha 2, alpha 3, alpha 4, and beta 2 neuronal nicotinic receptor subunit mRNAs in the central nervous system: a hybridization histochemical study in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 284 (2), pp. 314- 335
- Warburton- D- M, Arnall- C (1994): Improvements in performance without nicotine withdrawal. *Psychopharmacology* (Berl) 115 (4), pp. 539- 542
- Watanabe- T, Orth- D- N (1988): Effects of several in vitro systems on the potencies of putative adrenocorticotropin secretagogues on rat anterior pituitary cells. *Endocrinology* 122(5), pp. 2299-308
- Weingartner- H, Cohen- R- M, Murphy- D- L, Martello- J, Gerdt- C (1981): Cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry* 38 (1), pp. 42- 47
- Wenger- T, Moldrich- G, Furst- S (2003): Neuromorphological background of cannabis addiction. *Brain Research Bulletin* 61(2), pp:125-8.
- Wilkins- J- N, Carlson- H- E, Van Vunakis- H, Hill- M- A, Gritz- E, Jarvik- M- E (1982): Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology* (Berl) 78 (4), pp. 305- 308
- Williamson- D- F, Madans- J, Anda- R- F, Kleinman- J- C, Giovino- G- A, Byers- T(1991): Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *New England Journal of Medicine* 324 (11), pp: 739-45.

Winders- S- E, Grunberg- N- E, Benowitz- N- L, Alvares- A- P (1998): Effects of stress on circulating nicotine and cotinine levels and in vitro nicotine metabolism in the rat. *Psychopharmacology* 137 (4), pp. 383- 390

Wingfield- J- C, Sapolsky- R- M (2003): Reproduction and resistance to stress: When and How. *Journal of Neuroendocrinology* 15 (8), pp. 711- 724

Wolkowitz- O- M, Reus- V- I, Weingartner- H, Thompson- K, Breier- A, Doran- A, Rubinow- D, Pickar- D. (1990): Cognitive effects of corticosteroids. *American Journal of Psychiatry* 147 (10), 1297-1303

Wolkowitz- O- M (1994): Prospective controlled studies of the behavioural and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroimmunology* 19 (3), pp. 233- 255

Wonnacott- S, Darsdo- A, Sanderson- E, Rowell- P (1990): Presynaptic nicotinic receptors and the modulation of transmitter release. In: *The biology of nicotine dependence*. Ciba Foundation symposium 152, Chichester: Wiley, pp. 97- 101

Wuttke- W (1990): Endokrinologie: Nebennierenrindensysteme. In: R. F. Schmidt, G. Thews (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*, 24. korrigierte Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer- Verlag, pp. 406-412

Xu- M, Hu- X- T, Cooper- D- C, Moratalla- R, Graybiel- A- M, White- F- J, Tonegawa- S (1994): Elimination of cocaine- induced hyperactivity and dopamine- mediated neurophysiological effects in dopamine D1 receptor mutant mice. *Cell* 79 (6), pp. 945- 955

Xu- M, Guo- Y, Vorhees- C- V, Zhang- J (2000): Behavioural responses to cocaine and amphetamine administration in mice lacking the dopamine D1 receptor. *Brain Research* 852 (1), pp. 198- 207

Yeh- J, Barbieri- R- L, Friedman- A- J (1989): Nicotine and cotinine inhibit rat testis androgen biosynthesis in vitro. *Journal of Steroid Biochemistry* 33 (4A), pp. 627-30

Zarrindast- M- R, Khoshayand- M- R, Shafaghi- B (1999): The development of cross-tolerance between morphine and nicotine in mice. *European Neuropsychopharmacology* 9 (3), pp. 227- 233

9. Anhang

Inhaltsverzeichnis

9.1. Gesundheitsfragebogen

9.2. Einverständniserklärung

9.3. Versuchsbeschreibung

9.4. Informationsblatt Metopiron

9.5. Instruktion Antizipation und Stressor

9.6. BSKE

9.7. QSU

9.8. Visuelle Analogskala

9.9. Tabellenverzeichnis

9.10. Abbildungsverzeichnis

9.1. Gesundheitsfragebogen

Vp.-Nr.:

Datum:

Gesundheitsfragebogen

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen wahrheitsgemäß und so genau wie möglich. Sie können sich darauf verlassen, daß Ihre Angaben streng vertraulich behandelt werden.

Bitte geben sie an, ob und in welchem Alter Sie die folgenden Krankheiten hatten bzw. haben. Wenn Sie nicht genau wissen, wann Sie eine der Krankheiten hatten, geben Sie bitte eine Schätzung an.

	Früher			zur Zeit	
	ja	nein	falls ja, in welchem Alter ?	ja	nein
1. allergische Reaktionen auf Medikamente oder etwas anderes :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche Medikamente bzw. was ?	_____				
2. Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. erhöhter Blutdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Herzfehler oder sonstige Herzkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kreislaufstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. chronische Kopfschmerzen oder Migräne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Leberkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Nierenkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Harnwegserkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Diabetis (Zuckerkrankheit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Schilddrüsenunterfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Schilddrüsenüberfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. sonstige hormonale Störungen falls ja, welche ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____				
14. neurologische Krankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Anfallsleiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Waren Sie innerhalb des letzten Jahres in ärztlicher Behandlung oder im Krankenhaus ? ja nein

Wenn ja, warum ? _____

Waren oder sind Sie in psychiatrischer/nervenärztlicher Behandlung ? ja nein

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit (innerhalb der letzten vier Wochen) ein ?

Bitte ankreuzen und evtl. Präparatnamen eintragen.

Medikamentengruppe	Name	regelmäßig	gelegentlich	gar nicht
Herz-/Kreislaufmittel				
a) zur Kreislaufstabilisierung	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) gegen Bluthochdruck	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenpräparate	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittel gegen Magenbeschwerden	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzmittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittel gegen Husten, Schnupfen, Grippe	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appetitzügler oder appetitanregende Mittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allergiemittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ausschwemmungsmittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beruhigungsmittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafmittel	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stimmungsaufheller	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hormone	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sonstiges	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich? Bitte ankreuzen.

	nie	selten	häufig	regelmäßig
Bier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wein/Sekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
hochprozentige Getränke (z.B. Whisky, Gin, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wieviele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?

1-9 10-14 15-19 20-24 25-29 30 und mehr

Wie groß sind im Durchschnitt die zeitlichen Zwischenräume von einer Zigarette zur nächsten?

a) während der Arbeitszeit: _____ Stunde(n) _____ Minute(n)

b) an der Uni: _____ Stunde(n) _____ Minute(n)

c) während der Freizeit: _____ Stunde(n) _____ Minute(n)

Rauchen Sie die Woche über gleichviel? ja nein

Falls nein: wochentags mehr am Wochenende mehr

In welchem Alter haben Sie mit dem Rauchen angefangen? Mit _____ Jahren

Haben Sie schon einmal das Rauchen aufgegeben? ja nein

Wenn ja, wie lange liegt der Zeitraum der letzten Nichtraucherphase zurück?

_____ Tag(e) _____ Woche(n) _____ Monat(e) _____ Jahr(e)

Wie lange haben Sie damals das Rauchen aufgegeben?

_____ Tag(e) _____ Woche(n) _____ Monat(e) _____ Jahr(e)

Haben Sie vor, in nächster Zeit das Rauchen aufzugeben? ja nein unentschieden

Inhalieren Sie beim Rauchen gewöhnlich:

keinen Rauch ein wenig tief

Rauchen Sie gewöhnlich:

gekaufte Zigaretten selbstgedrehte Zigaretten

9.2. Einverständniserklärung

Einverständniserklärung

Ich erkläre mich bereit, an der geschilderten Untersuchung teilzunehmen und verpflichte mich, zu dem vereinbarten Termin zu erscheinen, es sei denn, dass zwingende Gründe die Teilnahme verhindern. In diesem Fall werde ich unverzüglich unter einer der folgenden Telefonnummern:

tagsüber: 0641/ 99-26150 (Institut für Psychologie)

nach 18.00: 0641/ 390537 (Melanie)
0641/ 36285 (Mattias)

Bescheid geben.

Die Teilnahme an dem Termin ist Voraussetzung für die Bezahlung von 100,- DM, die am Ende des Versuchstages ausgezahlt werden, wenn der Versuch ordnungsgemäß durchlaufen wird (Versuchsdauer 12-17 Uhr).

Ich bin mit der Einnahme eines im Handel erhältlichen Medikaments (Metopiron) einverstanden und über die Nebenwirkungen ausreichend informiert worden. Ich erkläre mein Einverständnis zur Abnahme von Blutproben (mit einer Verweilkanüle, 1 Einstich, 6 Messzeitpunkte mit je 10ml pro Messzeitpunkt), zur Entnahme von Speichelproben, zur Aufzeichnung psychologischer Messwerte und einer Videoaufnahme während der Sitzung.

Ich gewährleiste:

1. Am Untersuchungstag pünktlich um 11.45 im Phil I,
5. Stock, Raum 508 einzutreffen. Mein Termin ist am

Wochentag..... Datum.....

2. Am Vorabend des Untersuchungstages vor 24.00 Uhr ins Bett zu gehen.

3. Zigaretten der eigene Marke mitzubringen.

4. An diesem Tag bis zum Versuch keine Coffeinhaltigen Getränke zu trinken (Kaffee, Tee, Kakao).

5. Ich bin informiert worden, mir Lesematerial mitzubringen.

6. Ich bin informiert vor dem Versuch nicht zu Mittag zu essen, da zu Beginn des Versuchs ein Standardmittagessen verabreicht wird.

7. Psychologische und körperliche Begleiterscheinungen vor, während und nach dem Versuch umgehend den Versuchsleitern mitzuteilen.

8. Ich bin darüber informiert worden, daß ich den Versuch jederzeit abbrechen kann.

9. Ich habe die Fragen im Gesundheitsbogen sowie alle anderen wahrheitsgemäß und gewissenhaft beantwortet und habe keine Fragen mehr an die Versuchsleiter.

Gießen, den _____

(Unterschrift)

9.3. Versuchsbeschreibung

Versuchsbeschreibung

Dieser Versuch soll den Einfluss von Hormonen auf das Rauchverhalten klären. Dazu ist die Einnahme eines im Handel erhältlichen Medikamentes erforderlich. Am Vortermin erhalten Sie eine Mappe mit Fragebögen, die Sie bitte am Versuchstag ausgefüllt mitbringen. Ihre Daten werden selbstverständlich anonym behandelt.

Der Versuch dauert von 11.45 bis ca. 17.10 und beginnt mit einem von uns verabreichten Standardmittagessen. Bitte essen Sie also vorher nicht zu Mittag! Danach sollen Sie noch eine Zigarette rauchen, im Laufe des Versuchs werden abwechselnd Fragebögen zur Befindlichkeit ausgefüllt und Speichel- und Blutproben zur Hormonbestimmung abgegeben. Im Zuge der Befindlichkeitsfragestellung wird ein Experiment durchgeführt, in dessen Verlauf Sie einer milden psychischen Belastung ausgesetzt werden. Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass wir Ihnen die Art der milden psychischen Belastung an dieser Stelle noch nicht mitteilen können. Es soll damit erreicht werden, dass für alle Versuchsteilnehmer die gleichen Bedingungen bestehen.

Zu Beginn des Versuchs wird Ihnen ein Medikament gegeben, dabei handelt es sich um ein im Handel erhältliches Medikament, das zur Prüfung der Hormonfunktion (Cortisol) benutzt wird und die Produktion dieses Hormons kurzfristig unterdrückt. Sie erhalten entweder das Medikament oder ein Placebo. Um eine möglichst geringe und konstante Dosierung zu verabreichen, ist es erforderlich, während des Versuchs noch 2 kleine Erhaltungsdosen einzunehmen. Die Wirkung des Medikaments wurde in anderen Studien an gesunden Probanden und von den Versuchsleitern und Mitarbeitern des Instituts im Selbstversuch mehrfach getestet, ohne dass bedeutsame Nebenwirkungen aufgetreten sind. Laut Hersteller ist gelegentlich vorübergehend mit Schwindel, Kopfschmerzen oder Übelkeit zu rechnen. Wenn der Versuch ordnungsgemäß abgeschlossen ist, werden am Ende des Versuchs 100,- DM ausgezahlt.

Die Untersuchung wird zur Kontrolle des Versuchsleiterverhaltens auf Video aufgezeichnet. Alle Materialien unterliegen dem Datenschutz und werden vertraulich behandelt. Die Ergebnisse werden verschlüsselt, so dass eine Zuordnung zu Ihrer Person nicht möglich ist.

Sollten Sie noch weitere Fragen zum Versuch haben, wenden Sie sich bitte an die Versuchsleiter.

9.4. Informationsblatt Metopiron

® Metopiron

Gebrauchsinformation für Fachkreise

C I B A

® Metopiron

1. **Bezeichnung des Fertigarzneimittels / Verschreibungsstatus**
 ®Metopiron
 Verschreibungspflichtig
2. **Zusammensetzung des Fertigarzneimittels**
 - a) *Chemisch-pharmakologische Stoffgruppe*
 Adrenokortikostatikum.
 - b) *Wirksame Bestandteile nach Art und Menge*
 1 Kapsel enthält:
 0,25 g Metyrapon
3. **Indikationen**
Diagnostische Anwendung:
 Metopiron-Test zur Diagnose eines ACTH-Mangels, z. B. bei bekannter Hypophysenfunktionsstörung, bei Verdacht auf Hypophysentumor, vor und nach chirurgischen Eingriffen im Hypophysenbereich; zur Differentialdiagnose von NNR-Überfunktionszuständen bei Cushing-Syndrom.
Therapeutische Anwendung:
 Zustände von Wasserretention, die mit vermehrter Aldosteronsekretion (sekundärer Hyperaldosteronismus) einhergehen, insbesondere therapieresistente Ödeme in Fällen von Leberzirrhose, Nephrose und Herzinsuffizienz (zusammen mit Prednison und evtl. Hydrochlorothiazid); primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom).
4. **Gegenanzeigen (Kontraindikationen) und Anwendungsbeschränkungen**
 Ausgeprägte Nebennierenrindeninsuffizienz; Überempfindlichkeit gegenüber Metopiron.
5. **Nebenwirkungen**
 Magen-Darmbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen); Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, allergische Hauterscheinungen.
6. **Warnhinweise, soweit sie für die Kennzeichnung der Behältnisse und äußeren Umhüllungen vorgeschrieben sind**
 Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!
7. **Andere Warnhinweise**
 entfällt!
8. **Sonstige Hinweise**
 Vor der Durchführung des Metopiron-Tests sind störende Medikamente, insbesondere solche, die die Hypophysen- oder Nebennierenrinden-Funktion beeinflussen, abzusetzen.
 Wenn die Funktion der Nebennierenrinde bzw. des Hypophysenvorderlappens stark eingeschränkt ist, z. B. infolge längerdauernder Kortikoid-Medikation, so kann durch Metopiron eine vorübergehende Nebennierenrindeninsuffizienz ausgelöst werden. Sie läßt sich durch die Gabe eines Kortikoids rasch beseitigen.
9. **Dosierung und Anwendung**
Durchführung des Metopiron-Tests
 a) *Einzeldosis-Kurztest:*
 Zur Diagnose eines latenten ACTH-Mangels (ambulant durchführbar):
 Beim Einzeldosis-Kurztest werden 11-Desoxycortisol (Compound) und/oder ACTH nach einer Zugabe von Metopiron im Plasma bestimmt.
 1–2 g Metopiron (30 mg/kg auch bei Kindern) werden Mitternacht mit Joghurt oder Milch verabreicht.
 Das zur Bestimmung von Desoxycortisol (Compound) und Corticotropin vorgesehene Blut sollte am folgenden Morgen zwischen 7.30 und 8 Uhr entnommen werden, da zu diesem Zeitpunkt die Ansprechbarkeit am stärksten ist.
 Das Plasma muß möglichst bei tiefgefrorenen werden. Anschließend werden vorsorglich 50 mg Cortisonacetat verabreicht.
Beurteilung: Die Normwerte richten sich nach der im Labor verwendeten Methodik zur Corticotropin- und 11-Desoxycortisol-Bestimmung. Als allgemeine Richtwerte für eine intakte Corticotropin-Reserve gelten ein Anstieg des Plasmacorticotropins

In der Schwangerschaft darf Metopiron nur bei zwingender Indikation gegeben werden.
 Da nicht bekannt ist, ob Metopiron in die Muttermilch übertritt, ist unter der Behandlung mit Metopiron vom Stillen abzusehen.

Bei Unterfunktion der Schilddrüse nehmen die Werte für 17-Hydroxycorticosteroide im nach Metopiron entweder oder nur verzögert zu. Auch Leberzirrhose sprechen oft verzögert an, und zwar wegen des durch Leberschädigung bedingten langsamen Cortisol-Abbaus.

9. Dosierung und Anwendung

Durchführung des Metopiron-Tests

a) Einzeldosis-Kurztest:

Zur Diagnose eines latenten ACTH-Mangels (ambulant durchführbar):

Beim Einzeldosis-Kurztest werden 11-Desoxycortisol (Compound) und/oder ACTH nach einer Zugabe von Metopiron im Plasma bestimmt.

1–2 g Metopiron (30 mg/kg auch bei Kindern) werden Mitternacht mit Joghurt oder Milch verabreicht.

Das zur Bestimmung von Desoxycortisol (Compound) und Corticotropin vorgesehene Blut sollte am folgenden Morgen zwischen 7.30 und 8 Uhr entnommen werden, da zu diesem Zeitpunkt die Ansprechbarkeit am stärksten ist.

Das Plasma muß möglichst bei tiefgefrorenen werden. Anschließend werden vorsorglich 50 mg Cortisonacetat verabreicht.

Beurteilung: Die Normwerte richten sich nach der im Labor verwendeten Methodik zur Corticotropin- und 11-Desoxycortisol-Bestimmung. Als allgemeine Richtwerte für eine intakte Corticotropin-Reserve gelten ein Anstieg des Plasmacorticotropins

mindestens 44 pmol/l (200 ng/l) oder des 11-Desoxycortisols (Compound S) auf über 0,2 µmol/l (70 µg/l).

Patienten mit Verdacht auf eine Nebennierenrinden-Insuffizienz, bei welchen eine Überwachung durch den betreuenden Arzt nicht gewährleistet ist, sollten sicherheitshalber über die Nacht in ein Krankenhaus aufgenommen werden, obwohl mit dem Einzeldosis-Kurztest bisher keine Fälle von akuter Nebennierenrinden-Insuffizienz bekannt geworden sind.

b) Mehrdosen-Test:

Zur Diagnose eines latenten ACTH-Mangels und zur Differentialdiagnose von Nebennierenrinden-Überfunktionszuständen bei Cushing-Syndrom (nur im Krankenhaus durchführbar):

Die ausgeschiedenen Steroide werden im Urin gemessen. Zunächst ermittelt man die Kontrollwerte im Urin für die dem Metopiron-Test vorausgegangenen 24 Stunden. Danach verabreicht man 500–750 mg Metopiron alle 4 Stunden während 24 Stunden, d.h. im ganzen 3,0–4,5 g.

Es wird empfohlen, die Kapseln mit Milch oder nach dem Essen einzunehmen.

Der Höhepunkt des Metopiron-Effektes auf die Steroidwerte im Urin ist innerhalb der folgenden 24 Stunden zu erwarten.

Beurteilung: ACTH-Mangel – Bei intakter Funktion des Hypophysen-Vorderlappens ruft Metopiron im Urin eine deutliche Zunahme (auf das Doppelte

oder mehr) von 11-Desoxycortisol (Compound S) und von anderen 11-Desoxysteroiden hervor. Bleibt der Anstieg aus, so ist mit einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz zu rechnen.

Cushing-Syndrom – Steigen die 11-Desoxycorticosteroide im Urin nach Metopiron an, gilt dies als Hinweis auf eine ACTH-Überproduktion, die zu einer Nebennierenrinden-Hyperplasie geführt hat (Morbus Cushing). Der Anstieg kann als Anhalt dafür gewertet werden, daß ein selbstständig cortisolproduzierender Nebennierenrinden-Tumor nicht vorliegt.

Therapeutische Anwendung:

Im allgemeinen benötigt man eine Tagesdosis von 1,5 g Metopiron + 10–15 mg Prednison, verteilt auf 3–4 Gaben; evtl. zusätzlich 25–50 mg Hydrochlorothiazid pro Tag.

10. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin, Barbiturate), Psychopharmaka (z.B. Amitriptylin, Chlorpromazin), Hormonpräparate und Thyreostatika können die Resultate des Metopiron-Testes beeinflussen.

11. Überdosierung und Intoxikationen

Das klinische Bild der akuten Vergiftung ist durch Beschwerden von seiten des Magen-Darm-Traktes und durch Symptome einer akuten Nebennierenrinden-Insuffizienz gekennzeichnet.

Herz-Kreislauf: Arrhythmien, Hypotonie, Dehydratation.

Nervensystem, Muskulatur: Angstzustände, Konfusion, Schwächezustände, Bewußtseinsstörungen. Magen-Darm: Übelkeit, wiederholtes Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch.

Labor: Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hyperkaliämie.

Kombinationsintoxikation: Verstärkung und/oder Veränderung der Symptomatik bei gleichzeitiger Verabreichung von Insulin oder oralen Antidiabetika möglich.

Therapie: Ein spezifisches Antidot gibt es nicht.

Neben allgemeinen Maßnahmen zur Entfernung der Noxe und Verminderung der Resorption sofortige Gabe von Hydrocortison in hoher Dosierung, Infusionen mit physiologischer NaCl- und Glukoselösung.

Blutdruck, Wasser- und Elektrolythaushalt sind einige Tage zu kontrollieren.

12. Wirkungen / Pharmakokinetik

Wirkungen

Metopiron hemmt die Biosynthese von Cortisol, Corticosteron und Aldosteron in der Nebennierenrinde reversibel durch Verhinderung der enzymatischen 11β-Hydroxylierung am Steroidring.

I. Diagnostische Anwendung (Metopiron-Test): Der Metopiron-Test dient zur Diagnose einer Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz.

Voraussetzung für die Verwertbarkeit des Metopiron-Tests ist eine auf Corticotropin normal ansprechende Nebennierenrinde.

II. Therapeutische Anwendung: Die in der Pathogenese verschiedener

Ödemzustände gesteigerte Aldosteronsekretion läßt sich durch die Anwendung von Metopiron einschränken. Durch die unter der Behandlung mit Metopiron auftretende reaktive Mehrproduktion von Corticotropin werden jedoch vermehrt 11-Desoxycorticosteroide gebildet, die teilweise natriumretinierend wirken und dadurch den günstigen Effekt der Blockierung der Aldosteronsekretion aufheben können. Die gleichzeitige Gabe eines Kortikoids, z.B. von Prednison, hemmt die Mehrproduktion von Corticotropin und damit auch der 11-Desoxycorticosteroide, und es gelingt mit der kombinierten Behandlung vielfach, eine Diurese und Natriurese herbeizuführen. Diese wird durch die gleichzeitige Anwendung von Salidiuretika erheblich verstärkt.

Pharmakokinetik

Metyrapon, der Wirkstoff von Metopiron, wird unterschiedlich rasch aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Nach Einnahme von 750 mg Metopiron werden innerhalb 30 Minuten bereits beachtliche Plasmaspiegel im Mittel von 250 µg/100 ml erreicht. Nach 1 Stunde beträgt die maximale Wirkstoffkonzentration im Plasma durchschnittlich 370 µg/100 ml. Nach 4 Stunden fällt der Plasmaspiegel auf relativ niedrige Werte (durchschnittlich 50 µg/100 ml) ab. Die Eliminationshalbwertszeit von Metyrapon beträgt ca. 20–26 Minuten. Metyrapon und sein Hauptmetabolit reduziertes Metyrapon werden vorwiegend am 1. Tag nach Einnahme im Urin ausgeschieden, sind jedoch auch noch am 2. Tag nach Einnahme auffindbar.

13. Besondere Aufbewahrungs- und Haltbarkeitshinweise
Nicht über 25°C lagern! Vor Feuchtigkeit schützen!

14. Darreichungsformen, Packungsgrößen, Preise
20 Kapseln (N 1) DM 53,27
Packung für Krankenhausbedarf

15. Stand der Information
November 1986

16. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers
CIBA PHARMA
CIBA-GEIGY GmbH
Postfach 1160/1180
7867 Wehr 1
Tel. 077 62/820

9.5. Instruktion Antizipation und Stressor

Instruktion Antizipation

In 10 Minuten starten wir mit dem eigentlichen Experiment. Dir werden bestimmte Aufgaben gestellt, die u.a. ein Indikator für Intelligenz sind. Beim Lösen der Aufgaben wirst du auf Video aufgezeichnet, da im Anschluß an die Untersuchung Deine Leistungsfähigkeit von einer Expertengruppe qualitativ und quantitativ ausgewertet wird.

Die Videoaufnahme wird jetzt gestartet. Bitte achte darauf, daß du in die Kamera schaust.

Instruktion Stressor

Es gibt drei Aufgabensequenzen a' 1 Minute. Zwischen den Aufgabenreihen hast Du eine 30-sekündige Pause. Während jeder Aufgabensequenz bekommst Du Rechenaufgaben gestellt, die Du im Kopf so schnell wie möglich lösen solltest. Die Versuchsleiterin wird Dir keine Rückmeldung über die Korrektheit Deiner Lösungen geben.

Derjenige Untersuchungsteilnehmer, der es schafft, die meisten Aufgaben in einer Minute richtig zu lösen, erhält am Ende unserer Datenerhebung (ca. Anfang Oktober) 100,- DM. Dein bester Durchgang wird gewertet. Also streng Dich an, die Aufgaben schnell und korrekt zu lösen.

Wenn Du soweit alles verstanden hast, erkläre ich Dir nun Deine Aufgabe:

Es wird Dir eine Startzahl vorgeben. Von dieser Startzahl mußt Du 3 abziehen. Das Ergebnis entspricht der ersten Lösungszahl.

Beispiel: 22-3= 19

Bitte sage diese Zahl laut und deutlich, damit die Versuchsleiterin die Zahl kontrollieren kann.

Von dieser Zahl ziehe nun den vorherigen Subtrahenden plus ab. So erhältst Du die nächste Lösungszahl.

Beispiel:

$19 - (3 + 2) = 14$	$14 - (5 + 2) = 7$
$19 - (3 + 3) = 13$	$13 - (6 + 3) = 4$
$19 - (3 + 4) = 12$	$12 - (7 + 4) = 1$

Hast Du das Prinzip verstanden? Dann kann es losgehen. Ich werde mich hinter Dich stellen, damit Du nicht abgelenkt wirst.

Denke daran, Du hast nur 1 Minute Zeit, um möglichst viele Lösungszahlen zu errechnen. Deine Startzahl lautet.... Die Zeit läuft.

nach 45 Sekunden: Nur noch 15 Sekunden!

Nach 1 Minute: Stopp! Das war die erste Rechensequenz. Du hast nun 30 Sekunden Pause!

Die zweite Rechensequenz beginnt! Das Prinzip der Aufgaben bleibt gleich. Der erste Subtrahend ist 3. Diesmal wird die Zahl ... zu diesem Subtrahenden gezählt. Der zweite Subtrahend ist also $3 + \dots$ usw.

Denke daran, Du hast erneut nur 1 Minute Zeit, um möglichst viele Lösungszahlen zu errechnen. Deine jetzige Startzahl lautet.... Die Zeit läuft.

Die dritte Rechensequenz beginnt! Das Prinzip der Aufgaben bleibt gleich. Der erste Subtrahend ist 3. Diesmal wird die Zahl ... zu diesem Subtrahenden gezählt. Der zweite Subtrahend ist also $3 + \dots$ usw.

Denke daran, Du hast erneut nur 1 Minute Zeit, um möglichst viele Lösungszahlen zu errechnen. Streng Dich an, denn dies ist Deine letzte Chance, die 100,- DM zu gewinnen. Deine jetzige Startzahl lautet... . Die Zeit läuft.

9.6. BSKE

Item	Items	Faktor
1	Innere Erregtheit	Psych./ phys. Erregung
5	Angst	Psych./ phys. Erregung
6	Körperliche Erregtheit	Psych./ phys. Erregung
9	Mundtrockenheit	Psych./ phys. Erregung
16	Körperliches Unwohlsein (Schwindel)	Psych./ phys. Erregung
17	Innere Anspannung	Psych./ phys. Erregung
14	Zittrigkeit	Psych./ phys. Erregung
3	Energielosigkeit	Müdigkeit/ Energielosigkeit
15	Müdigkeit	Müdigkeit/ Energielosigkeit
7	Aktivität	Aktiviertheit/ Konzentriertheit
11	Wachheit	Aktiviertheit/ Konzentriertheit
18	Konzentriertheit	Aktiviertheit/ Konzentriertheit
2	Seelisches Wohlbefinden	Neg. Affekt/ Missstimmung
4	Missstimmung	Neg. Affekt/ Missstimmung
8	Innere Entspannung	Neg. Affekt/ Missstimmung
10	Freude	Neg. Affekt/ Missstimmung
12	Traurigkeit	Neg. Affekt/ Missstimmung
13	Ärger	Neg. Affekt/ Missstimmung

9.7. QSU

Item	Faktor
Ich habe jetzt gerade den Wunsch nach einer Zigarette. (Item 1)	1
Nichts wäre besser, als jetzt eine Zigarette zu rauchen. (Item 2)	2
Wenn ich jetzt eine Zigarette angeboten bekäme, würde ich sie sofort rauchen. (Item 3)	1
Ich hätte die Dinge besser im Griff, wenn ich jetzt rauchen würde. (Item 4)	2
Das einzige, was ich jetzt gerne hätte, wäre eine Zigarette. (Item 5)	2
Ich verspüre gerade jetzt den Drang nach einer Zigarette. (Item 6)	1
Eine Zigarette würde jetzt gut schmecken. (Item 7)	1
Ich würde fast alles tun, um jetzt eine Zigarette zu bekommen. (Item 8)	2
Rauchen würde meine gedämpfte Stimmung jetzt verbessern. (Item 9)	2
Ich werde rauchen, sobald ich die Möglichkeit dazu habe. (Item 10)	1

9.8. Visuelle Analogskala zur Bewertung der Zigarette

**Die Zigarette
schmeckte**

Gut ----- schlecht

empfand ich als

Stark ----- schwach

Fad ----- aromatisch *)

hat mich

sehr beruhigt ----- gar nicht

sehr angeregt ----- gar nicht.

*) Diese Skala wurde bei der Auswertung invertiert, so dass jeweils die negative Bewertung den höheren Skalenwert anzeigt

9.9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.3.3. Zusammenfassung Wirkungen des Nikotins (nach Burgis 2005)	55
Tabelle 1.3.4 Zusammenfassung der Wirkungen von Nikotinauf Hormone/ Neurotransmitter (nach Fuxe et al. 1990).	58
Tabelle 1.5.: Zusammenfassender Überblick über die Hypothesen zu den einzelnen Versuchsphasen und den darin untersuchten Faktoren sowie den zugehörigen Gruppen	94
Tabelle 2.2.: 2x 2- faktorieller Versuchsplan (Faktor Bedingung: Stress vs. Non- Stress, Faktor Medikation vs. Placebo), N= 80	97
Tabelle 2.3.1.: Items und Faktoren der BSKE	98
Tabelle 2.3.2. :Items des QSU	99
Tabelle 2.5.: Versuchsablauf	110
Tabelle 2.6. Zusammenfassung des statistischen Vorgehens bei den einzelnen Fragestellungen	114
Tabelle 1.1: Ergebnis der einfaktoriellen Kovarianzanalyse für die Änderung des Plasmacortisols in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon, Messpunkte 2 minus 1 (15:30, 13:15 Uhr) (Kovariate Zeitpunkt 1).	126
Tabelle 1.2.1.: Ergebnisse der einfaktoriellen einfaktoriellen Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 1 der BSKE (psychische/ physische Erregung) unter Nikotindeprivation in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon (Differenz der Skalenwerte Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr), Kovariate Mittelwert Messung 1)	129
Tabelle 1.2.2.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 2 der BSKE (Negativer Affekt/ Missstimmung) unter Nikotindeprivation in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon (Differenz der Skalenwerte Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr)), Kovariate Mittelwert Messung 1	130
Tabelle 1.2.3.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 3 der BSKE (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit) unter Nikotindeprivation in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon (Differenz der Skalenwerte Messung 3- 1 /15:30, 12:35 Uhr), Kovariate Mittelwert Messung 1)	131
Tabelle 1.2.4.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 4 der BSKE (Müdigkeit/ Energielosigkeit) unter Nikotindeprivation in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon (Differenz der Skalenwerte Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr), Kovariate Mittelwert Messung 1)	132
Tabelle 1.3.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des Rauchverlangens unter Nikotindeprivation in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon Zeitpunkt 2-1 (15:35, 12:35 Uhr, Differenz der Skalenwerte), Kovariate	

Messpunkt 1	134
Tabelle 2.1.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des Plasmacortisolspiegels in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress Zeitpunkt 3- 2 (16:00, 15:30 Uhr, Differenz der Mittelwerte), Kovariate Messpunkt 2	136
Tabelle 2.2.1.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 1 der BSKE (psychische/ physische Erregung) in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress (Differenz der Skalenwerte Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)), Kovariate Messung 3	139
Tabelle 2.2.2.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 2 der BSKE (Negativer Affekt/ Missstimmung) in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress (Differenz der Skalenwerte Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)), Kovariate Messung 3	140
Tabelle 2.2.3.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 3 der BSKE (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit) in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress (Differenz der Skalenwerte Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)), Kovariate Messung 3	141
Tabelle 2.2.4.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des Faktors 4 der BSKE (Müdigkeit/ Energielosigkeit) in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress (Differenz der Skalenwerte Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)), Kovariate Messung 3	142
Tabelle 2.3.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse für die Änderung des QSU in den Placebogruppen, Bedingung Stress vs. Non- Stress (Differenz der Skalenwerte Messung 4-2 ((16:00, 15:35 Uhr)), Kovariate Messung 2	144
Tabelle 3.1.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Plasmacortisolspiegel Messzeitpunkt 3 minus 2 (Differenz 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 2	146
Tabelle 3.2.1.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse , Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 1 (Psychische/ physische Erregung), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 5 (16:00 Uhr) minus 3 (15:30 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 3	149
Tabelle 3.2.2.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse , Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 2 (Negativer Affekt/ Missstimmung), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 5 (16:00 Uhr) minus 3 (15:30 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 3	150
Tabelle 3.2.3.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der	

abhängigen Variable BSKE Faktor 3 (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 5 (16:00 Uhr) minus 3 (15:30 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 3	151
Tabelle 3.2.4.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 4 (Müdigkeit/ Energielosigkeit), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 5 (16:00 Uhr) minus 3 (15:30 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 3	152
Tabelle 3.3.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable QSU (Rauchverlangen) Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 4 (16:00 Uhr) minus 3 (15:35 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 2	154
Tabelle 4.1.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des Plasmacortisolspiegels nach Nikotinkonsum in der Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Zeitpunkt 5- 3 (Differenz der Mittelwerte 16:40, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 3	156
Tabelle 4.2.1.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 1 nach Nikotinkonsum, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16: 00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5	159
Tabelle 4.2.2.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 2 nach Nikotinkonsum, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr) , Kovariate Messpunkt 5	160
Tabelle 4.2.3.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 3 nach Nikotinkonsum, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr, Kovariate Messpunkt 5	161
Tabelle 4.2.4.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 4 nach Nikotinkonsum, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5	162
Tabelle 4.3.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des QSU nach Nikotinkonsum unter experimenteller Bedingung Non- Stress, Placebo vs Medikamentengruppe, Zeitpunkt 5- 4 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 4	164
Tabelle 5.1.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des Plasmacortisolspiegels nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe,	

experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Zeitpunkt 5- 3 (Differenz der Mittelwerte 16:40, 16:00 Uhr) , Kovariate Messpunkt 3	165
Tabelle 5.2.1.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 1 nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, Bedingung Stress vs. Non- Stress, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5	168
Tabelle 5.2.2.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 2 nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, Bedingung Stress vs. Non- Stress, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5	169
Tabelle 5.2.3.: Ergebnis der univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 3 nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, Bedingung Stress vs. Non- Stress, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr) , Kovariate Messpunkt 5	170
Tabelle 5.2.4.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung der BSKE Faktor 4 nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, Bedingung Stress vs. Non- Stress, Zeitpunkt 6- 5 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 5	171
Tabelle 5.3.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse Änderung des QSU nach Nikotinkonsum in der Placebogruppe, Bedingung Stress vs. Non- Stress, Zeitpunkt 5- 4 (Differenz der Skalenwerte 16:30, 16:00 Uhr), Kovariate Messpunkt 4	173
Tabelle 6.1.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Plasmacortisolspiegel Messzeitpunkt 5 minus 3 (Differenz 16:40 Uhr minus 16:00 Uhr), Kovariate Zeitpunkt 3	175
Tabelle 6.2.1.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 1 (Psychische/ physische Erregung), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 6 (16:30 Uhr) minus 5 (16:00 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 5	178
Tabelle 6.2.2.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 2 (Negativer Affekt/ Missstimmung), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 6 (16:30 Uhr) minus 5 (16:00 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 5	179

Tabelle 6.2.3.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 3 (Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 6 (16:30 Uhr) minus 5 (16:00 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 5	180
Tabelle 6.2.4.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable BSKE Faktor 4 (Müdigkeit/ Energielosigkeit), Differenz der Skalenwerte Messzeitpunkt 6 (16:30 Uhr) minus 5 (16:00 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 5	181
Tabelle 6.3.: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse , Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable QSU (Rauchverlangen) Differenz der Skalenwerte , Messzeitpunkt 5 (16:30 Uhr) minus 4 (16:00 Uhr) Kovariate Zeitpunkt 4	183
Tabelle 7.1.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse der Items der VSA, Non-Stress- Gruppe, N= 40, Faktor Placebo vs. Metyrapon	185
Tabelle 7.2.: Ergebnisse der einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse der Items der VSA, Placebogruppe, N= 40, Faktor Non- Stress vs. Stress	187
Tabelle 7.3.1: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Zigarettenbewertung Item 1	189
Tabelle 7.3.2: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Zigarettenbewertung Item 2	190
Tabelle 7.3.3: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Zigarettenbewertung Item 3	191
Tabelle 7.3.4: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse, Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Zigarettenbewertung Item 4	192
Tabelle 7.3.5: Ergebnisse der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse , Gesamtgruppe, Faktoren Medikament/ Placebo, Stress/ Non- Stress und der abhängigen Variable Zigarettenbewertung Item 5	193
Tabelle 7.4. Zusammenfassung der Fragestellungen, Hypothesen, Gruppen und untersuchten Faktoren sowie Ergebnissen, signifikante und tendenziell signifikante Ergebnisse orange markiert	194
Tabelle 4.2.2.: Ergebnis der einfaktoriellen univariaten Kovarianzanalyse	

Änderung des Plasmacortisolspiegels innerhalb der Stress- und Rauchphase in der Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Zeitpunkt 5- 2 (Differenz der Mittelwerte 16:40, 15:30 Uhr) , Kovariante Messpunkt 2	205
Tabelle 4.3.1.: Korrelationen der Plasmacortisolspiegeländerungen mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Phase der Deprivation (Blutentnahme 2- 1; 15:30 Uhr und 13:15 Uhr, BSKE 3- 1 (15:30 Uhr und 12:35 Uhr), jeweils N= 40)	209
Tabelle 4.3.2.1.: Korrelationen der Plasmacortisolspiegeländerungen mit der Änderung des Rauchverlangens (QSU) in der Phase der Deprivation (Blutentnahme 2- 1; 15:30 Uhr und 13:15 Uhr, QSU 2- 1(15:30 Uhr und 12:35 Uhr), jeweils N= 40)	210
Tabelle 4.3.2.2.: Korrelationen der Änderung des Rauchverlangens mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Phase der Deprivation (Messzeitpunkte QSU 2-1; 15:35 Uhr und 12:35 Uhr, BSKE 3- 1 (15:30 Uhr und 12:35 Uhr), jeweils N= 40)	211
Tabelle 4.3.3.: Korrelationen der Änderung des Plasmacortisolspiegels mit der Änderung der BSKE Faktor 1- 4 in der Stressphase (Messzeitpunkte BSKE 5-3; 16:00 Uhr und 15:30 Uhr, Blutentnahmen 3- 2 (16:00 Uhr und 15:30 Uhr), jeweils N= 20)	213
Tabelle 4.3.4.1.: Korrelationen der Änderung des Plasmacortisolspiegels mit der Änderung des Rauchverlangens in der Stressphase (Messzeitpunkte QSU 4-2; 16:00 Uhr und 15:35 Uhr, Blutentnahmen 3- 2 (16:00 Uhr und 15:30 Uhr), jeweils N= 20)	217
Tabelle 4.3.4.2.: Korrelationen der Änderung des Rauchverlangens mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Stressphase (Messzeitpunkte QSU 4-2; 16:00 Uhr und 15:35 Uhr, BSKE 5- 3 (16:00 Uhr und 15:30 Uhr), jeweils N= 20)	218
Tabelle 4.3.5.1.: Korrelationen der Änderung des Plasmacortisolspiegels mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Rauchphase, nur Non- Stress- Gruppen (Blutentnahme 4- 3; 16:30 Uhr und 16:00 Uhr, BSKE 6- 5 (16:30 Uhr und 16:00 Uhr), jeweils N= 20)	219
Tabelle 4.3.5.2: Korrelationen der Änderung des Plasmacortisolspiegels mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Rauchphase, nur Stress- Gruppen (Blutentnahme 4- 3; 16:30 Uhr und 16:00 Uhr, BSKE 6- 5 (16:30 Uhr und 16:00 Uhr), jeweils N= 20)	221
Tabelle 4.3.6.: Korrelationen der Änderung des Rauchverlangens mit der Änderung der Befindlichkeit Faktor 1- 4 in der Rauchphase, nur Stress- Gruppen (QSU 5- 4; 16:30 Uhr und 16:00 Uhr, BSKE 6- 5 (16:30 Uhr und 16:00 Uhr), jeweils N= 20)	224

9.10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1.1.: Flussdiagramm des Stressbewältigungsmodells nach Lazarus& Folkman	19
Abbildung 1.2. : Regulation der HPA- Achse	24
Abbildung 1.2.5. : Schematische Darstellung der Cortisolbiosynthese	42
Abbildung 1.4.1. : Synthese und Abbau der Katecholamine	69
Abb. 2.3.5.: Items der visuellen Analogskala	100
Abb. 2.5.: Darstellung des Zeitverlaufs des Experiments	111
Abbildung 1. : Darstellung der Cortisolverläufe im Plasma	118
Abbildung 2.1.: Verläufe der Befindlichkeit:Faktor 1: Psychische/ physische Erregung	119
Abbildung 2.2.: Verläufe der Befindlichkeit: Faktor 2: Negativer Affekt/ Missstimmung	120
Abbildung 2.3.: Verläufe der Befindlichkeit: Faktor 3: Aktiviertheit/ Wachheit/ Konzentriertheit	121
Abbildung 2.4.: Verläufe der Befindlichkeit: Faktor 4: Müdigkeit/ Energielosigkeit	122
Abbildung 3.1.: Verläufe des Faktors 1: Konkretes Verlangen zu rauchen	123
Abbildung 3.2.: Verläufe des Faktors 2: Antizipation positiver Effekte des Rauchens	124
Abbildung 3.3.: Verläufe des Rauchverlangens gemessen durch den QSU Gesamt	125
Abbildung 1.1.1.: Änderung Plasmacortisol in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 2- 1 (15:30, 13:15 Uhr)	127
Abbildung 1.1.2.: Verlauf Plasmacortisol in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 1- 2 (13:15, 15:30 Uhr)	127
Abbildung 1.2.1.: Änderung BSKE Faktor 1 in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr)	129
Abbildung 1.2.2.: Änderung der BSKE Faktor 2 in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr)	130
Abbildung 1.2.3.: Änderung der BSKE Faktor 3 in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr)	131
Abbildung 1.2.4.: Änderung der BSKE Faktor 4 in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 3- 1 (15:30, 12:35 Uhr)	132
Abbildung 1.3.: Änderung des QSU in der Gesamtgruppe, Placebo vs. Metyrapon in der Deprivationsphase Messung 2-1 (15:35, 12:35 Uhr)	135

Abbildung 2.1.1.: Mittelwerte des Plasmacortisolspiegels in der Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 3- 2 (16:00, 15:30 Uhr)	137
Abbildung 2.1.2.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel in den Placebogruppen, experimentelle Bedingung Stress vs. Non-Stress, Messung 2- 3 (15:30, 16:00 Uhr)	137
Abbildung 2.2.1.: Änderung BSKE Faktor 1 in den Placebogruppen Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)	139
Abbildung 2.2.2.: Änderung BSKE Faktor 2 in den Placebogruppen Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 5- 3 (16:00, 15:30 Uhr)	140
Abbildung 2.2.3.: Änderung BSKE Faktor 3 in den Placebogruppen Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 5-3 (16:00, 15:30 Uhr)	141
Abbildung 2.2.4.: Änderung BSKE Faktor 4 in den Placebogruppen Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 5-3 (16:00, 15:30 Uhr)	142
Abbildung 2.3.: Änderung Rauchverlangen gemessen durch QSU in den Placebogruppen Bedingung Stress vs. Non- Stress, Messung 4-2 (16:00, 15:35 Uhr)	144
Abbildung 3.1.1: Veränderung des Plasmacortisols innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)	147
Abbildung 3.1.2.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel der Versuchsgruppen in der Stressphase (Rohmittelwerte, Messzeitpunkte 15:30 und 16:00 Uhr)	147
Abbildung 3.2.1.: Veränderung der BSKE Faktor 1 innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)	149
Abbildung 3.2.2.: Veränderung der BSKE Faktor 2 innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)	150
Abbildung 3.2.3.: Veränderung der BSKE Faktor 3 innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)	151
Abbildung 3.2.4.: Veränderung der BSKE Faktor 4 innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)	152
Abbildung 3.3.: Veränderung des QSU innerhalb der Versuchsgruppen in der Stressphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:00 Uhr minus 15:30 Uhr)	154
Abbildung 4.1.1.: Mittelwerte der Plasmacortisolspiegel, Non-Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 5- 3 (16:40, 16:00 Uhr)	156

Abbildung 4.1.2.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel, Placebo vs. Medikamentengruppe, experimentelle Bedingung Non Stress, Messung 3- 5 (Mittelwerte 16:00, 16:40 Uhr)	157
Abbildung 4.2.1.: Mittelwerte der BSKE Faktor 1, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)	159
Abbildung 4.2.2.: Mittelwerte der BSKE Faktor 2, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)	160
Abbildung 4.2.3.: Mittelwerte der BSKE Faktor 3, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)	161
Abbildung 4.2.4.: Mittelwerte der BSKE Faktor 4, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)	162
Abbildung 4.3.: Mittelwerte des QSU, Non- Stress- Gruppe, Placebo vs. Medikament, Messung 5- 4 (16:30, 16:00 Uhr)	164
Abbildung 5.1.1.: Mittelwerte des Plasmacortisolspiegels, Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Messung 5- 3 (16:40, 16:00 Uhr)	166
Abbildung 5.1.2.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel, Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Messung 3- 5 (16:00, 16:40 Uhr)	166
Abbildung 5.2.1.: Mittelwerte der BSKE Faktor 1, experimentelle Bedingung Stress vs. Non- Stress, Placebogruppe, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)	168
Abbildung 5.2.2.: Mittelwerte der BSKE Faktor 2, experimentelle Bedingung Stress vs. Non- Stress, Placebogruppe, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)	169
Abbildung 5.2.3.: Mittelwerte der BSKE Faktor 3, experimentelle Bedingung Stress vs. Non- Stress, Placebogruppe, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)	170
Abbildung 5.2.4.: Mittelwerte der BSKE Faktor 4, experimentelle Bedingung Stress vs. Non- Stress, Placebogruppe, Messung 6- 5 (16:30, 16:00 Uhr)	171
Abbildung 5.3.: Mittelwerte des QSU, experimentelle Bedingung Stress vs. Non- Stress, Placebogruppe, Messung 5- 4 (16:30, 16:00 Uhr)	173
Abbildung 6.1.1: Veränderung des Plasmacortisols innerhalb der Versuchsgruppen in der Rauchphase (adj. Mittelwerte, Differenz Messung 16:40 minus 16:00 Uhr)	176
Abbildung 6.1.2.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel der Versuchsgruppen in der Rauchphase (Rohmittelwerte, Messzeitpunkte 16:00 und 16:40 Uhr)	176
Abbildung 6.2.1.: Veränderung der BSKE Faktor 1 innerhalb der Versuchsgruppen in der Rauchphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:30 Uhr minus 16:00 Uhr)	178
Abbildung 6.2.2.: Veränderung der BSKE Faktor 2 innerhalb der Versuchsgruppen in der Rauchphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:30 Uhr minus 16:00 Uhr)	179

Abbildung 6.2.3.: Veränderung der BSKE Faktor 3 innerhalb der Versuchsgruppen in der Rauchphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:30 Uhr minus 16:00 Uhr)	180
Abbildung 6.2.4.: Veränderung der BSKE Faktor 4 innerhalb der Versuchsgruppen (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:30 Uhr minus 16:00 Uhr)	181
Abbildung 6.3.: Veränderung des QSU innerhalb der Versuchsgruppen in der Rauchphase (adjustierte Mittelwerte, Differenz Messung 16:30 Uhr minus 16:00 Uhr)	183
Abb. 7.: Items der visuellen Analogskala	184
Abbildung 7.1.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung nach Nikotinkonsum, Non-Stress- Gruppe, Faktor Placebo vs. Medikament nach Nikotinkonsum (Mittelwert der Einzelitems)	186
Abbildung 7.2.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung nach Nikotinkonsum, Placebogruppe, Faktor Stress vs. Non- Stress (Mittelwert der Einzelitems)	188
Abbildung 7.3.1.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung Item 1 der vier Versuchsgruppen nach Nikotinkonsum	189
Abbildung 7.3.2.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung Item 2 der vier Versuchsgruppen nach Nikotinkonsum	190
Abbildung 7.3.3.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung Item 3 der vier Versuchsgruppen nach Nikotinkonsum	191
Abbildung 7.3.4.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung Item 4 der vier Versuchsgruppen nach Nikotinkonsum	192
Abbildung 7.3.5.: Mittelwerte der Zigarettenbewertung Item 5 der vier Versuchsgruppen nach Nikotinkonsum	193
Abbildung 4.2.2.: Änderung des Plasmacortisolspiegels in der Stress- und Rauchphase, Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Messung 5- 2 (16:40, 15:30 Uhr)	205
Abbildung 4.2.3.: Verlauf der Plasmacortisolspiegel über Stress- und Rauchphase, Placebogruppe, experimentelle Bedingung Stress vs. Non Stress, Messung 2- 5 (15:30, 16:40 Uhr)	206
Abbildung 4.3.3: Änderung der adjustierten Mittelwerte BSKE Faktor 1-4, Placebogruppe, Stressphase Messzeitpunkt 5-3 (16:00, 15:30 Uhr)	213

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir bei der Fertigstellung der Promotion zur Seite standen.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mir zunächst einmal mein Studium überhaupt ermöglichten und im weiteren niemals müde wurden, auf die Wichtigkeit der Fertigstellung der Arbeit hinzuweisen.

Weiterhin danke ich meiner Frau Christine, die mich bei der Fertigstellung der Arbeit im privaten Bereich sehr entlastet hat und mir mit Ihrem freundlichen Wesen jederzeit aufmunternd zur Seite stand.

Mein ganz besonderen Dank gilt meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Dr. Netter, die mich trotz langer Dauer und grossen Pausen, in denen mich klinische Arbeit von der weiteren Fertigstellung abgehalten hat, immer äusserst freundlich, hilfsbereit, engagiert und interessiert unterstützt und ermuntert hat.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

12. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig- Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Ort, Datum:.....

Unterschrift:.....