

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Tübingen

Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer

**Untersuchung des Nikotincravings in Abhängigkeit von
der Nikotinwirkung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Eva-Carina Aebert

aus

Schwäbisch-Hall

2008

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Batra

2. Berichterstatter:

Professor Dr. G. Mundle

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Geschichte des Tabaks	2
1.2	Epidemiologie	3
1.3	Definition der Abhängigkeit	4
1.4	Nikotinwirkung.....	6
1.5	Nikotinmetabolismus.....	8
1.6	Nikotingefahren/Folgen des Nikotinabusus	10
1.7	Abstinenzversuche	11
1.8	Behandlungskonzepte.....	12
1.8.1	Nikotinersatzstoffe.....	13
1.8.2	Bupropion.....	14
1.8.3	Verhaltenstherapie.....	15
1.9	Cue-exposure	15
1.10	Fragestellung	16
2	Material und Methoden	18
2.1	Probanden	18
2.2	Vorbereitung und Vorgehensweise	19
2.2.1	Material	19
2.2.2	Vorbereitung.....	23
2.3	Statistische Auswertung	25
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Charakterisierung des Probandenkollektivs	27

3.2	Physio-Rekorder	27
3.3	Nikotin-/ und Cotininwerte im Verlauf der drei Sitzungen	28
3.4	Korrelation von Nikotin-/ Cotininspiegel und physiologischer Reaktion	31
3.5	Zusammenhang zwischen physiologischer Reaktion und subjektiver Empfindung zu jedem Zeitpunkt	31
3.6	Zusammenhang zwischen Cue-Exposure-Gruppe und Vergleichsgruppe bezüglich QSU und VACS	34
3.7	Betrachtung der VACS1-Werte über den Untersuchungszeitraum	36
3.8	Betrachtung der VACS2-Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum.....	38
3.9	Zusammenhang zwischen Nikotin und den Variablen FTND, QSU, VACS 1 / 2 über den gesamten Untersuchungszeitraum.....	40
3.10	Zusammenfassung der Ergebnisse	44
4	Diskussion	45
4.1	Hypothese 1 (Zusammenhang zwischen Nikotinspiegel und physiologischer Reaktion bei Cue-Exposureprobanden)	45
4.2	Hypothese 2 (Korrelation zwischen physiologischer Reaktion und subjektiver Empfindung)	47
4.3	Hypothese 3 (Verhältnis zwischen Cue-Exposuregruppe und Vergleichsgruppe bezüglich VACS und QSU).....	50
4.4	Hypothese 4 (Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Nikotin und den für die Beurteilung des Cravings relevanten Parametern FTND, QSU und VACS)	51
4.5	Probleme / Einschränkungen in der Methodik und Verbesserungsvorschläge für nachfolgende Studien.....	53
4.6	Persönliche Beobachtungen und subjektive Einschätzungen	56
5	Zusammenfassung.....	57

6	Anhang.....	59
6.1	Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTND)	59
6.2	Deutsche Fassung des „Questionnaire on Smoking Urges“ (QSU).....	60
6.3	Visual Analog Craving Scale (VACS).....	62
6.4	Abkürzungen.....	63
7	Literaturverzeichnis	64

1 Einleitung

Gewohnheit, Stressabbau oder einfach nur eine Zigarette rauchen in Gesellschaft,... Es gibt viele Gründe, die Raucher angeben, wenn man sie danach fragt, aus welchem Grund sie Zigaretten konsumieren. Das Rauchen wird in unserer Gesellschaft als normales Verhalten angesehen und akzeptiert.

Die Gesundheitsrisiken und Folgeschäden scheinen dabei ebenso unberücksichtigt zu bleiben wie die Aufschrift auf jeder Zigaretenschachtel und Aussage des EU-Gesundheitsministers: "Rauchen gefährdet die Gesundheit", "Rauchen verursacht Krebs" oder "Rauchen schadet dem Leben Ihres ungeborenen Kindes", etc.

Auch wenn die Raucher im Allgemeinen besser über die gesundheitlichen Folgen des Rauchens informiert sind als noch vor vielen Jahren und viele gerne ihren Tabakkonsum verringern oder stoppen würden, bleiben die meisten bei ihrem Vorhaben erfolglos.

Die Tabakindustrie bedient sich hierbei eines hilfreichen Mittels:

Täglich wird auf Plakaten, in Zeitschriften und im Fernsehen versucht, die Menschen durch ansprechende Präsentationen und die Verknüpfung des Rauchens mit attraktiven Werten (positives Lebensgefühl, Freiheit, Individualität und vieles andere) zum Zigarettenkonsum zu verführen. Die Werbung setzt dabei bewusst Hinweisreize ein, die das Rauchverlangen wecken sollen.

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, welche Wirkung mit dem Rauchen assoziierte Stimuli (sogenannte „Cues“ – in diesem Fall ein Rauchervideo) sowohl auf die Psyche als auch auf die körperliche Reaktion des Rauchers haben. Hierzu werden parallel zur „Cue-Exposure“, Herzfrequenz, Pulsamplitude, Hautleitfähigkeit und Hauttemperatur gemessen.

In dieser Arbeit werden zunächst Geschichte, Epidemiologie, Definition der Abhängigkeit, Nikotinwirkung, Nikotinmetabolismus, Folgen des Nikotinkonsums, Abstinenz und die zur Verfügung stehenden

Behandlungsformen vorgestellt, ehe Studienplan, Methode und Ergebnisse erläutert werden.

1.1 Geschichte des Tabaks

Schon vor ca. 5.000 Jahren konsumierten die Ureinwohner Nord- und Südamerikas Tabak (Miller, 1993). Sie vollzogen ihre rituellen Handlungen mit einem Gemisch aus verschiedenen Pflanzen, von denen Tabak die Trägersubstanz darstellte und ein gleichmäßiges Abbrennen der Rauchmischung gewährleisten sollte. Während in Nordamerika Tabak vor allem in Pfeifen konsumiert wurde, schnupften und kauten die Indianer in Südamerika den Tabak.

Erst nach der Entdeckung Nordamerikas erreichte allmählich der Tabak auch Europa (ca. 1490): Durch den Leibarzt König Phillips II, Jacques Dalechamps (geb. 1513, gest. 1588) kam Tabak zunächst nach Spanien und wurde hier als Zierpflanze angebaut. 1560 gelangte der Tabak als Modeerscheinung durch den französischen Gesandten Jean Nicot nach Paris und wurde nach diesem "herba nicotiana" benannt. 1570 wurde Tabak von niederländischen Seeleuten konsumiert und verbreitete sich im dreißigjährigen Krieg weiter. Innerhalb mehrerer Jahrzehnte gelangte der Tabak von England über Schweden und große Teile Europas.

Der Tabakkonsum breitete sich im 18. Jahrhundert immer weiter aus in Form von Schnupfen, Pfeifenrauchen oder Tabakkauen. Viele Ärzte verordneten Tabak gegen diverse Krankheiten, wie zum Beispiel gegen Pest, Gicht, Zahnschmerzen oder Koliken.

1828 wurde erstmals Nicotin als Wirkstoff in Tabak von den Chemikern Karl Ludwig Reimann (geb. 1804, gest. 1872) und Christian Wilhelm Posselt (geb. 1806, gest. 1877) nachgewiesen.

1964 gab es die erste offizielle Erklärung des US-Gesundheitsministers, dass Rauchen schädlich sei und den Ausbruch von Lungenkrebs, koronaren Herzkrankheiten und einen erhöhten Blutdruck begünstigen könnte.

Trotz mehrfacher Verbote, Tabak anzubauen und zu konsumieren, war seine Ausbreitung nicht zu stoppen.

1.2 Epidemiologie

Das Durchschnittsalter des ersten Zigarettenkonsums liegt zwischen 13 und 14 Jahren (WHO); vor allem in den USA ist die Inzidenz der jugendlichen Raucher zwischen 11 und 15 in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Die höchste Raucherprävalenz findet sich allerdings zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Der starke Raucher konsumiert im Schnitt über 20 Zigaretten pro Tag. Als regelmäßiger Raucher wird jeder Raucher bezeichnet, der täglich Tabak konsumiert; die Menge spielt dabei keine Rolle (Stat. Bundesamt, 2004).

Obwohl allein in Deutschland jährlich ca. 140 000 Menschen an den Folgen des Rauchens versterben und 25-30 % aller Karzinomtodesfälle durch Zigarettenkonsum erklärt sind, fällt die Aktualprävalenz der Raucher nicht. Allein in Deutschland rauchen ca. 17 Millionen Menschen, davon ca. 9,5 Millionen Männer und ca. 7,2 Millionen Frauen; d.h. 37% der Männer und 31% der Frauen im Alter über 18 Jahren (WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle, 2006).

Die Industrie produziert bis zu 7.000 Zigaretten/min. Allein in Deutschland stehen dem Konsumenten 800.000 Zigarettenautomaten zur Verfügung.

Die Deutschen geben jährlich bis zu 20 Milliarden Euro für Tabakwaren aus und jährlich werden ca. 200 Millionen Euro für Tabakwerbung in Printmedien, Kino und für Außenwerbung investiert (Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren, 2000-2006).

Eine Umfrage unter jugendlichen Zigarettenkonsumenten im Jahre 2004 sollte die Gründe zum Konsum aufzeigen. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt (Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren, 2000-2006):

- Rauchen in Gesellschaft macht Spaß	52 %
- Rauchen wirkt beruhigend	46 %
- Rauchen schafft Wohlbefinden	33 %
- Rauchen macht Spaß	29 %
- Rauchen macht schlank	26 %
- Rauchen schmeckt	20 %
- Rauchen stärkt die Konzentration	11 %

Durch die oben aufgezeigte Schilderung lässt sich deutlich erkennen, wie sehr der Tabakkonsum und das Verlangen nach Nikotin schon die Jugend in seinen Bann gezogen hat.

Bedeutsam ist, dass die meisten Raucher im Verlauf ihrer Raucherkarriere das Bestreben haben aufzuhören, die meisten allerdings dabei versagen. Nur ein geringer Prozentsatz wird dauerhaft abstinent (Hukkanen et al, 2005).

1.3 Definition der Abhängigkeit

Laut ICD-10-Definition ist Abhängigkeit "...eine Gruppe körperlicher, kognitiver Phänomene und Verhaltensweisen, bei denen der Konsum einer Substanz oder einer Substanzklasse für die betroffene Person Vorrang hat gegenüber anderen Verhaltensweisen, die von ihr früher höher bewertet wurden..."

Es kann zwischen körperlicher und psychischer Abhängigkeit unterschieden werden:

Zur psychischen Abhängigkeit gehört das Verlangen (craving) zum wiederholten Konsum einer Substanz.

Die körperliche Abhängigkeit beinhaltet Entzugserscheinungen. Zu diesen Entzugserscheinungen gehören: Nervosität, Reizbarkeit, Depression, Aggressivität, Angst, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Schlafstörungen und Bradykardie (Saß et al, 1996).

Nikotinabhängigkeit wird international nach DSM IV (Saß et al, 1996), in Deutschland nach ICD-10 (Dilling et al, 1991) verschlüsselt. ICD-10- und DSM

IV-Kriterien für Abhängigkeit sind prinzipiell inhaltlich gleich, allerdings anders formuliert. Durch beide Instrumente lässt sich eine klare Unterteilung in abhängige und nicht abhängige Raucher vornehmen.

ICD -10 – Tabakabhängigkeit
Die Diagnose Tabakabhängigkeit ist laut ICD-10 dann gestellt, wenn mindestens drei von den folgenden sechs Kriterien innerhalb eines Jahres in Erscheinung getreten sind:
1. Starker Wunsch oder Drang Tabak zu konsumieren
2. Eingeschränkte Kontrollfähigkeit über Beginn, Beendigung und Menge des Konsums
3. Körperliche Entzugsserscheinungen bei Absetzen oder Reduktion des Tabakkonsums, um Entzugssymptome zu mildern
4. Toleranzentwicklung: Um die gleiche Wirkung zu erzielen, sind höhere Dosen erforderlich
5. Zunehmende Vernachlässigung anderer Aktivitäten zugunsten des Tabakkonsums
6. Anhaltender Konsum trotz Nachweis eindeutiger schädlicher Folgen

Tabelle 1: ICD-Kriterien für die Abhängigkeit, angepasst an die Tabakabhängigkeit (nach Dilling et al, 1991)

Im DSM IV finden sich in anderer Formulierung die gleichen Kriterien mit dem zusätzlichen Kriterium: "Großer Zeitaufwand für Konsum" (Saß et al, 1996).

Bei näherer Betrachtung der beiden Diagnosesysteme fällt auf, dass vor allem Gewicht auf die Unfähigkeit zur Abstinenz, Toleranzentwicklung und das Auftreten körperlicher/psychischer Entzugssymptome gelegt wird.

Als zusätzliches Diagnoseinstrument hat sich international der Fagerström Test of Nicotine Dependence (Fagerström et al, 1989, siehe Anhang) etabliert. Er

hilft dabei, eine Aussage über die Stärke der Abhängigkeit zu treffen (Kunze et al, 1998; FTND: siehe Material und Methoden):

0-2	Punkte:	sehr geringe Abhängigkeit
3-4	Punkte:	geringe Abhängigkeit
5	Punkte:	mittlere Abhängigkeit
6-7	Punkte:	starke Abhängigkeit
8-10	Punkte:	sehr starke Abhängigkeit

1.4 Nikotinwirkung

Der wichtigste Wirkstoff für die Abhängigkeitsentwicklung bei Tabakkonsum ist Nikotin, ein Alkaloid der Tabakpflanze (Yildiz, 2004). Nikotin entsteht zunächst in den Wurzeln der Pflanze und gelangt mit zunehmender Reifung in die Blätter. Diese werden getrocknet und zu Zigarren, Zigarillos oder Zigaretten weiterverarbeitet. Nikotin (siehe Abbildung 1) ist die einzige Substanz im Tabak, die gesichert über ein Abhängigkeitspotential verfügt.

Bei der Inhalation des Zigarettenrauchs werden über 4.000 chemische Stoffe frei, wovon einige hochgiftig und krebserregend sind. Zu diesen Stoffen gehören neben Kohlenmonoxid und Teerstoffen unter anderem: Benzol, Blausäure, Blei, Hydralzin, Cadmium, Nickel, Chrom, Aluminium, Stickstoff und Vinylchlorid (Miller, 1993). Diese Stoffe werden von jedem Individuum zu einem unterschiedlichen Prozentsatz aufgenommen, verarbeitet und gespeichert.

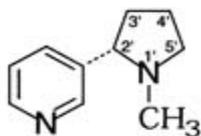


Abbildung 1: Nikotin (aus: Tutka et al, 2005)

Ursprünglich diente das Nikotin dem Schutz der Tabakpflanze vor Insekten und Tieren (Hukkanen et al, 2005). Nikotin in reiner Form stellt eine hochgiftige

Substanz dar, von der schon geringe Dosen von 1 mg/kg Körpergewicht für den Menschen tödlich sein können.

Durch Inhalation gelangt Nikotin über die Lunge ins Gefäßsystem und von dort aus weiter ins Gehirn. Die Blut-Hirn-Schranke, die das Gehirn vor eindringenden Stoffen schützt, lässt das Nikotin passieren.

Nikotin, das in seiner Ladungsverteilung dem Acetylcholin ähnlich ist, bindet an den nikotinischen Acetylcholinrezeptor. Dieser öffnet sich hierauf für einige Millisekunden und führt über einen Ioneneinstrom zur Depolarisation und Signalinduktion (Dani et al, 1996) und bewirkt damit sekundär eine Ausschüttung von Neurotransmittern, v.a. von Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin, β -Endorphin, Vasopressin, Cortisol und Prolactin. Mit diesen Neurotransmitterfreisetzungen werden bestimmte Wirkqualitäten assoziiert (aus Batra, 2002):

- Dopamin: vermittelt eine positive Befriedigung
- Serotonin: reduziert das Hungergefühl, hebt die Stimmung, wirkt anxiolytisch
- Noradrenalin: steigert Vigilanz und Konzentration

Nach dieser Aktivierung schließt sich der Kanal und bleibt einige Millisekunden refraktär. Es hängt von der Nikotinkonzentration, der Applikationsrate und dem Rezeptorsubtyp ab, in welchem Grundzustand sich der Rezeptor befindet. Chronischer Nikotinabusus bewirkt eine Vermehrung der Rezeptorendichte des sog. nikotinergen $\alpha 4 \beta 2$ -Acetylcholinrezeptors vor allem im Hippocampus (Dani et al, 1996).

Nikotin besitzt sowohl exzitatorische, als auch inhibitorische Effekte. Die exzitatorischen Effekte werden über die Stimulation der peripheren arteriellen Chemorezeptoren vermittelt, die inhibitorischen über vagale Afferenzen (Fernandez et al, 2002). Nikotin verfügt also, knapp zusammengefasst, über ein bivalentes Wirkspektrum, das in Abhängigkeit von der Dosierung, der bestehenden Nikotinsättigung und der Erwartung des Individuums (als Kontextvariable) sowohl eine Entspannung als auch eine Aktivierung

herbeiführen kann.

1.5 Nikotinmetabolismus

Nikotin ist als Hauptmetabolit im Tabak für die Abhängigkeit verantwortlich.

Nikotin besitzt eine Vielzahl von Funktionen: es ist u.a. auch an der Genexpression beteiligt und kann die Hormonsekretion regulieren.

Die Nikotinabsorption ist pH-abhängig (Hukkanen et al, 2005).

Schon seit Jahrzehnten werden seine pharmakokinetischen Eigenschaften erforscht (Tutka et al, 2005). Nikotin kann die Blut-Hirn-Schranke leicht passieren (Yildiz, 2004) und wird in einem NADPH-abhängigen Prozess hauptsächlich zu Cotinin verstoffwechselt. In einem ersten Schritt entsteht N-deltaimium-Ion, das zu Nikotinoxid wird. In einem zweiten Schritt entsteht Cotinin. Ein schnellerer Nikotinmetabolismus kann aus niedrigen Nikotinblutspiegeln resultieren (Lerman et al, 2006).

An diesem Prozess ist CYP2A6 zu fast 90% beteiligt (Malaiyandi et al, 2005); das Enzym ist vor allem in der Leber lokalisiert, kommt aber auch in der Lunge, Trachea oder Nasenschleimhaut vor (Benowitz et al, 1994).

Aus Variationen im CYP2A6-Gen resultieren individuelle Unterschiede beim Nikotinmetabolismus (Fukama et al, 2005), das hauptsächliche Endprodukt ist aber letztlich Cotinin. Einige CYP2A6 Genotypen sind mit einer geringen Verfügbarkeit von CYP2A6 und einem langsameren Abbau von Nikotin verbunden und beeinflussen somit den Grad der Nikotinabhängigkeit, die Rauchgewohnheiten und Entzugssymptome (Kubota et al, 2006).

Nikotin wird zu 90% metabolisiert und zu 10% unverändert renal eliminiert. Von diesen 90% werden 70-80% zu Cotinin verstoffwechselt (Benowitz et al, 1994).

Cotinin wird in 6 Hauptmetaboliten aufgespalten, darunter: 3-Hydroxycotinin, 5-Hydroxycotinin, Cotinin-N-Oxide, Cotininmethoniumion, Cotininglucoronid und Norcotinin (Hukkanen et al, 2005, siehe Abb. 2). Die Verstoffwechslungsgeschwindigkeit von Nikotin kann durch

Nikotinspiegelbestimmung im Serum gemessen werden (Hukkanen et al, 2005).

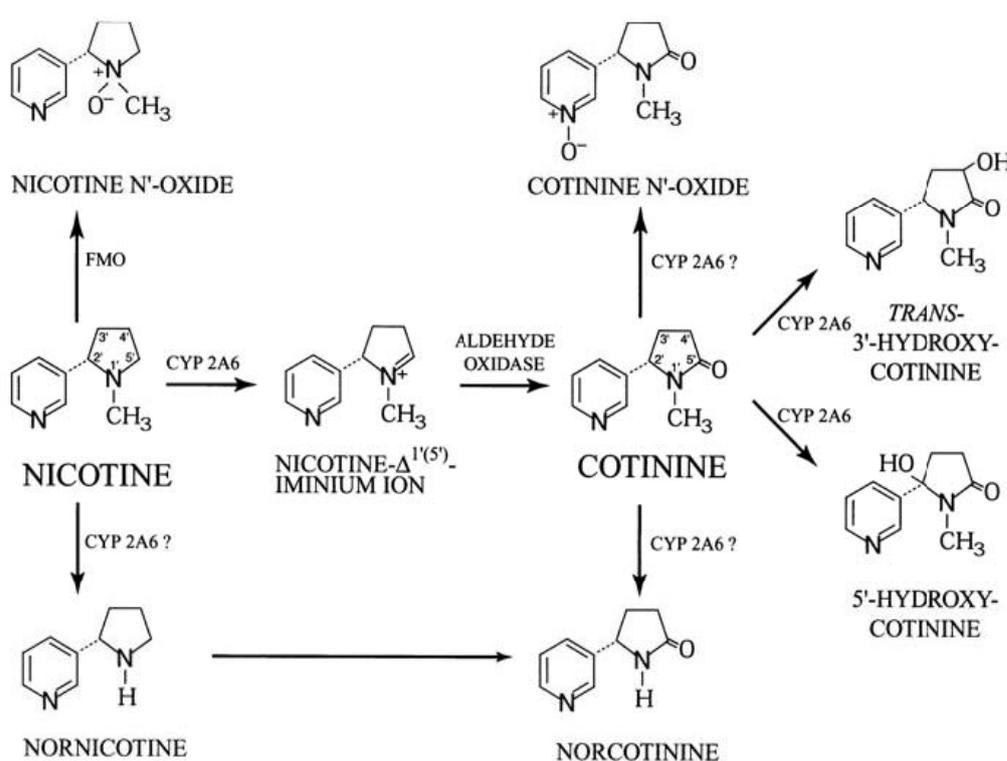


Abbildung 2: Nikotinmetabolismus (aus: Tutka et al, 2005)

Folgende Faktoren können den Nikotinmetabolismus beeinflussen (Hukkanen et al, 2005):

- Essen: Der hepatische Blutfluss steigt bis zu 30% nach dem Essen; die Nikotinclearance auf über 40%
- Alter: Clearance sinkt im Alter (im Vergleich zu jüngeren Menschen); Die totale Clearance sinkt um 23%, die reale Clearance um 49%
- Schlaf: im Schlaf sinkt der hepatische Blutfluss und somit auch die Nikotinclearance
- Geschlecht: Männer haben eine höhere Nikotinclearance als Frauen
- Schwangerschaft: Die Nikotinclearance steigt von 60 auf über 140%

1.6 Gesundheitliche Gefahren des Tabakkonsums

Tabak kann im menschlichen Organismus akute und langfristige Schäden verursachen: Die Anzahl der Todesfälle in Deutschland liegt schätzungsweise zwischen 90.000 – 140.000 pro Jahr (Peto et al., 1994). Im Vergleich dazu liegt die Mortalitätsrate für Alkohol bei ca. 40 000 Personen im Jahr und für Drogenkonsumenten bei weniger als 1.500 Personen im Jahr (Wissenschaftliches Kuratorium der deutschen Hauptstelle für Suchtfragen, 2003).

Der gelegentliche oder anfängliche Nikotingenuss wird in der Regel nur mit Allgemeinsymptomen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Herzrasen, Übelkeit oder Erbrechen assoziiert (Benowitz et al., 1988). Dies könnte eventuell den Grund dafür darstellen, dass viele Raucher die Folgen des Rauchens bagatellisieren. Allerdings sind gerade die starken Raucher meistens diejenigen, die am besten über langfristige gesundheitliche Folgeschäden bescheid wissen.

Tabakabusus stellt einen gesicherten Risikofaktor für die Entstehung verschiedener Carzinomarten dar: besonders die Regionen, die am meisten mit Tabakrauch in Berührung kommen, sind gefährdet: Mundhöhle, Ösophagus, Lunge und Bronchien (Newcomb et al, 1992). Aber auch die Zahl von Zervix-, Pankreas-, Nieren-, Magen- und Lebercarzinomen ist in den letzten Jahren auf das Vierfache angestiegen (Newcomb et al, 1992).

Des Weiteren stellt das Rauchen einen großen Risikofaktor für Arteriosklerose und somit viele gefäßbedingte Krankheiten dar. Mortalität und Morbidität der Raucher könnten durch den Stop des Nikotinabusus drastisch gesenkt werden (McBride, 1992). Es kann bei längerem Gebrauch auch schneller zu COPD, Pneumonie und Atemwegserkrankungen kommen (Sherman, 1992); außerdem steigt die Anzahl der Augenerkrankungen: vor allem Makuladegeneration, Retinopathie und die Glaukomentstehung scheinen mit Tabakkonsum in Verbindung zu stehen (Solberg et al, 1998). Frauen weisen allgemein ein erhöhtes Risiko für tabakassoziierte Krankheiten auf: Sie haben ein höheres Risiko für Carzinome, gefährden ihre Fruchtbarkeit und ihr ungeborenes Kind

(Ortner, 2003). Außerdem haben Kinder von rauchenden Eltern mehr Ekzeme und häufiger Atemwegserkrankungen (Cogswell et al, 1987).

Folgende Krankheiten können außerdem gehäuft auftreten (Hanna, 2005):

- Herz-/Kreislauf-/Gefäßsystem: Arteriosklerose, Thrombose,
Durchblutungsstörungen
- Nervensystem/Psyche: Kopfschmerzen, Schwindel, Leistungsabfall
- Magen-/Darmtrakt: Geschwüre, Übelkeit, Steigerung der
Gefahr für Refluxerkrankungen

In einzelnen Studien wurde beobachtet, dass Raucher eine niedrigere Inzidenz für Colitis ulcerosa aufweisen. Außerdem besaßen die Raucher gegenüber den Nichtrauchern ein niedrigeres Risiko an Alzheimer und Parkinson zu erkranken (Hukkanen et al, 2005). Inwiefern das Rauchen (oder Nikotin) tatsächlich einen protektiven Faktor darstellt, ist allerdings noch nicht geklärt.

Bemerkenswert ist weiterhin, dass Rauchen sehr häufig mit Kaffeetrinken oder Alkoholkonsum einhergeht. Somit ist also nicht nur die Zigarette alleine für körperliche Folgeschäden verantwortlich, sondern auch die "Begleitdroge".

1.7 Abstinenzversuche

Tabakentwöhnung ist die wichtigste Voraussetzung für den Erhalt der Gesundheit (Wong, 1993). Die Gesundheitsausgaben und die gesundheitsbedingten Fehlstunden im Job, sind sehr hoch (Wong, 1993).

Abstinenz bedeutet primär den bewussten Verzicht auf Suchtmittel wie zum Beispiel Alkohol, Tabak und Zigaretten. Die Mehrzahl der Raucher versuchen immer wieder, das Rauchen aufzugeben und versagen dabei: ca. 80% der Teilnehmer von Tabakentwöhnungsbehandlungen fangen innerhalb von 2 Jahren wieder an zu rauchen (Dani et al, 1996).

Im Durchschnitt bekommt ein Drittel der Raucher bei seinem Abstinenzversuch starke Entzugserscheinungen, bei einem Drittel verläuft der Entzug milde und

das letzte Drittel hat in der Regel nur psychische Entzugserscheinungen (Schoberberger, 1999).

Um das Ziel der Abstinenz zu erreichen, bedarf es einer großen Motivation. Dazu ist es sicherlich sinnvoll, sich Ausgleichsaktivitäten zu suchen oder mit einer vertrauten Person, die ebenfalls abstinenter werden möchte, gleichzeitig aufzuhören. Die Unterstützung durch Freunde und Verwandte kann dabei hilfreich sein (Danis et al., 1997). Anfangs sollen Gewohnheiten gemieden werden (Alkohol, Kaffee, Kneipen), die mit Nikotingenuss assoziiert werden.

Umfangreiche Aufklärung und eine gute Arzt-Patienten-Beziehung können ebenfalls eine Rolle spielen. Nach der Problemidentifikation muss ein individueller Behandlungsplan erarbeitet werden und das Konzept eines Nachsorgeplans erstellt werden (Danis et al., 1997). Bei der Gesprächsführung mit dem Patienten können dem Arzt hierbei die "5As" (Raw et al, 1998) als Hilfestellung dienen. Ergänzend kann der FTND genauen Aufschluß über die Gewohnheiten des Rauchers geben (Danis et al., 1997).

- Ask: Der Arzt sollte sich zunächst über die Rauchgewohnheiten informieren
- Advice: Dem Patienten wird das Aufhören nahegelegt
- Assess: Der Arzt sollte die Ausstiegsmotivation erfassen
- Assist: Hilfe anbieten und den Patienten unterstützen
- Arrange: Nachbetreuung des Patienten, um dem Rückfall vorzubeugen

Die Intention dahinter ist, dass ein Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient aufgebaut werden und der Patient das Gefühl vermittelt bekommen sollte, auch im Falle eines Rückfalls einen Ansprechpartner und Helfer zu haben, an den er sich wenden kann.

1.8 Behandlungskonzepte

Viele Raucher sind daran interessiert, das Rauchen mit individueller Unterstützung aufzuhören (Wilson et al, 1998).

Es gibt verschiedene Methoden, um den Rauchern bei der Entwöhnung zu helfen. Im Folgenden sollen einige von ihnen dargestellt werden:

1.8.1 Nikotinersatzstoffe

Unter Nikotinersatzpräparaten versteht man Nikotinpflaster, Nikotinkaugummi, Nikotinnasenspray, Nikotininhalator und Nikotintabletten.

Im Vergleich mit einer Placeboanwendung erhöhen diese die Wahrscheinlichkeit mit dem Rauchen aufhören zu können etwa um den Faktor 1,7 (Raw et al, 1998).

Bei der Auswahl des Nikotinersatzpräparates kommt es auf die individuellen Bedürfnisse des Konsumenten an:

- Nikotinpflaster:

Prinzip: konstante Zufuhr von Nikotin, Verlangen soll erst gar nicht entstehen
sind einfach zu benutzen (Raw et al, 1998)
helfen starken und schwachen Rauchern
(Stapelton et al, 1995)
Anzahl der Zigaretten pro Tag kann helfen, die initiale Nikotinpflasterdosis einzuschätzen (Dale et al, 1995)

- Nikotinkaugummi:

Prinzip: Entzugssymptome sollen gemildert werden
in Verbindung mit Nikotinpflaster effektiver als jedes für sich allein (Fagerström et al, 1992)
In 2mg oder 4mg mit unterschiedlichen Geschmacksrichtungen zu erhalten
Anfangs unangenehmer Geschmack, bis man sich daran gewöhnt hat (Raw et al, 1998)

- Nikotinnasenspray:

Prinzip: Entzugssymptome sollen gemildert werden

Kann abhängig machen
Nikotin wird schneller absorbiert als mit Pflaster,
Kaugummi oder Inhalator
Irritation der Nasenschleimhaut
Besser für stark abhängige Raucher
Für Raucher, die andere Methoden bereits erfolglos
eingesetzt haben (Raw et al, 1998)

- Nikotininhalator:

Prinzip: Entzugssymptome sollen gemildert werden
in Deutschland nicht im Handel
wird über ein Mundstück inhaliert
Nikotin erreicht nicht die Lungen, verbleibt in der
Mundhöhle (Raw et al, 1998)

- Nikotintabletten:

Prinzip: Entzugssymptome sollen gemildert werden
individuell starke Nebenwirkungen möglich:
Brennen in Mundbereich und ösophageal,
Kopfschmerzen
(Molander et al, 2000; Wallström et al, 2000)

Laut Expertenmeinungen ist der Gebrauch von Nikotinersatzmitteln sicherer und weniger gesundheitsschädlich als zu rauchen. Allerdings können auch Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit auftreten (Raw et al, 1998). Außerdem können alle Nikotinersatzstoffe den Blutdruck erhöhen (Nehmet-Coslett et al, 1986).

1.8.2 Bupropion

Bupropion ist in Studien effektiver und mit größerem Erfolg eingesetzt worden als alle Nikotinersatzstoffe (Silagy et al, 2002). Bupropion ist alleine angewendet effektiver als Placebo oder Nikotinpflaster; und nicht weniger

effektiv in Kombination mit Pflaster als alleine.

Bupropion wurde ursprünglich als Antidepressivum eingesetzt. Seine Wirkung wurde zufällig entdeckt: genau wie Nikotin bewirkt es eine Erhöhung der Dopaminkonzentration im Gehirn (Britton, 2000).

Bupropion hat folgende Eigenschaften:

Es reduziert die Rückfallquote bei konsequentem Gebrauch. Bupropion hilft laut Studien im Vergleich zur Placebogruppe auch Angstsymptomatik zu reduzieren (Fabr e et al, 1983). Ebenfalls günstig ist, dass es keine anticholinergen, sedativen oder kardiovaskulären Nebenwirkungen besitzt (Fabr e et al, 1983).

Allerdings können Symptome wie Schlaflosigkeit oder Mundtrockenheit auftreten (Britton, 2000).

1.8.3 Verhaltenstherapie

Die Verhaltenstherapie stellt eine sehr effektive Methode zur Tabakentwöhnung dar (Batra et al, 2002). In Einzel- oder Gruppentherapie wird versucht das „Rauchverhalten wieder zu verlernen“ (Buchkremer et al, 1996). Wichtige Gesichtspunkte sind bei dieser Therapie:

- 1.) Der Patient muss motiviert sein
- 2.) Das erlernte Rauchverhalten muss gelöscht werden
- 3.) Neue Verhaltensweisen müssen erlernt werden
- 4.) eine Rückfallprophylaxe ist nötig

Sinnvoll sind insgesamt 6-10 Sitzungen mit maximal 15 Personen (Batra 2002).

Unter optimalen Bedingungen weist die Verhaltenstherapie kurzfristig einen Erfolg von 80%, langfristig von 25%-30% auf (Buchkremer et al, 1996).

Unterstützend können bei der Raucherentwöhnung mit Verhaltenstherapie anfangs zusätzlich Nikotinersatzstoffe verabreicht werden.

1.9 Cue-exposure

Das Verfahren der Cue-Exposure wird seit mehreren Jahrzehnten immer wieder diskutiert. Es beschreibt, wie abhängige Personen einem bestimmten, mit der

Suchterkrankung assoziierten Stimulus ausgesetzt werden und darauf unmittelbar reagieren. Stimuli können hierbei Alkohol, Drogen, Medikamente, Zigaretten oder Situationen darstellen, in denen üblicherweise konsumiert wurde; die physiologische, kognitive und emotionale Reaktion des Patienten kann hierbei olfaktorisch, akustisch, optisch oder taktil ausgelöst werden. Die Korrelation zwischen Cue-exposure und physiologischer Reaktion wurde mehrfach nachgewiesen (Drummond et al., 1990).

Unklar ist hierbei, inwieweit variable Faktoren wie z.B. die aktuelle Stimmung, das Wetter oder die Anwesenheit anderer Personen das Ausmaß der individuellen Reaktion beeinflussen.

Bei der Beurteilung und Stärke eines während der Cue exposure wahrgenommenem Suchtdrucks ("Craving") können sowohl subjektive Angaben des Patienten mit Hilfsinstrumenten wie Fragebögen (QSU: Questionnaire on Smoking Urges; VAS: (visual analog scale).als auch die Messung physiologischer Parameter (z.B. Herzfrequenz, Pulsamplitude und Hautleitfähigkeit) während der Exposition dienen.

Die Cue-Exposure dient diagnostischen und therapeutischen Zwecken: neben der Identifikation Suchtdruck-auslösender Situationen soll der Patient in einem zweiten Schritt durch wiederholt dargebotene Reize ohne nachfolgende Möglichkeit zum Konsum an die Situation habituieren. Hierbei wird das Ziel verfolgt, dass der Patient im Verlauf der Behandlung seltener Craving entwickelt.

1.10 Fragestellung

Die Studie verfolgt das Ziel herauszufinden, ob die Intensität des subjektiv empfundenen Cravings oder eine messbare physiologische Reaktion während einer Cue exposure von objektiven Faktoren wie dem Nikotin- bzw. Cotintinspiegel im Serum beeinflusst wird.

Hypothese 1:

Raucher mit niedrigen Nikotin-/Cotininspiegeln im Blut verspüren ein hohes subjektives Craving und zeigen eine starke physiologische Reaktion.

Alternativhypothese 1:

Der Nikotin-/ Cotininspiegel korreliert nicht mit den Aussagen über das subjektive Craving und der physiologischen Reaktion.

Als zweiten Punkt gilt es herauszufinden ob die Probanden, die ein subjektives Verlangen angeben, auch eine physiologische Reaktion ausweisen.

Hypothese 2:

Probanden mit subjektiv stark angegebenem Suchtdruck zeigen eine starke physiologische Reaktion.

Alternativhypothese 2:

Der angegebene subjektive Suchtdruck und die aufgezeigte physiologische Reaktion stehen nicht in Verbindung miteinander.

Möglicherweise sind für die Korrelation von Craving und physiologischer Reaktion weitere Parameter (Alter, Geschlecht, Zigaretten/d, Nikotin-/Cotininspiegel, QSU und FTND) bedeutsam.

Hypothese3:

Ein subjektives Craving und eine starke physiologische Reaktion korrelieren mit einem niedrigem Nikotin-/Cotininspiegel im Blut und mit hohen QSU-, bzw. FTND-Werten, den konsumierten Zig/d, dem Alter oder dem Geschlecht.

Alternativhypothese3:

Das Craving und die physiologische Reaktion stehen nicht im Zusammenhang mit hohen QSU-, FTND-Werten, den Nikotin-, Cotininwerten, den Zig/d, dem Alter oder dem Geschlecht.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Das Patientenkollektiv von 303 in Frage kommenden Probanden entstammte zwei vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Raucherentwöhnungsstudien, die in dem Zeitraum von 2003 bis 2005 vom Arbeitskreis Raucherentwöhnung an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen durchgeführt wurden..

Diese wissenschaftlichen Projektes untersuchten den Erfolg einer sechswöchigen Raucherentwöhnungsbehandlung in Abhängigkeit von psychologischen und biologischen Variablen (Batra et al., 2007).

Alle Teilnehmer wurden angeschrieben und gefragt, ob sie Interesse hätten, an einer Untersuchung zur Nikotinkinetik teilzunehmen.

Lediglich 28 Probanden erklärten sich bereit an der Studie teilzunehmen. 16 dieser 28 Probanden wurde bei gegebenem Einverständnis während der Untersuchung rauchbezogene Cues gezeigt.

In einem vorausgehenden Telefonat wurden Ein-/bzw. Ausschlusskriterien erfragt (siehe Tabelle 1) und die aktuelle medizinische Verfassung des Patienten exploriert.

<i>Einschlusskriterien:</i>	<i>Ausschlusskriterien:</i>
Alter: > 18 Jahre	Psychiatrische Komorbiditäten
Aktueller Nikotinkonsum	Neuroleptische Begleitmedikation
schriftliches Einverständnis	Antidepressive Begleitmedikation

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Die Untersuchungen fanden an 15 Terminen im Zeitraum von 1.2.2005 bis 19.7.2005 samstags oder sonntags in Absprache mit den Probanden statt und

dauerten jeweils 5-6 Stunden. Erhoben wurden Alter, Geschlecht, Gewicht, Zahl der Zigaretten pro Tag und Rauchdauer.

Die Probanden waren zwischen 25 und 60 Jahren alt und stellten bezüglich der Geschlechterverteilung kein ausgeglichenes Verhältnis dar (4m/12w). Die Rauchdauer erstreckte sich insgesamt über einen Zeitraum zwischen 9 und 45 Jahren und die Probanden konsumierten zwischen 1 und 40 Zig/d.

Bei allen Probanden wurde im Verlauf der Studie mehrmals Blut zur Bestimmung der Nikotin- und Cotininserumkonzentration abgenommen (vgl. Tabelle3). Die Proben wurden am Ende jedes Studientages zentrifugiert, pipettiert, eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet.

Als Aufwandsentschädigung wurde allen Teilnehmern für ihre Bemühungen ein Betrag von 50 Euro überwiesen.

	T0	T0 + 20 min	T0 + 40 min	T0 + 120 min	T0 + 240 min
FTND	X				
QSU / VACS	X			X	X
Cue	X			X	X
Nikotin	X	X	X	X	X
Cotinin	X	X	X	X	X

Tabelle 3: Studienplan (FTND = Fagerström-Test for Nicotine Dependence,; QSU = Questionnaire on Smoking Urges; VACS = Visual Analog Craving Scale; Cue = Rauchervideo; T0 = Zeitpunkt der ersten Blutentnahme)

2.2 Vorbereitung und Vorgehensweise

2.2.1 Material

Die Fragebögen

Um die Nikotinabhängigkeit näher zu klassifizieren, wurden zwei Fragebögen verwendet: FTND (Fagerström-Test for Nicotine Dependence) und QSU

(Questionnaire on Smoking Urges) (siehe Anhang).

FTND

Durch den Fagerström-Test for Nicotine Dependence (Heatherton et al., 1991) lassen sich Aspekte der Nikotinabhängigkeit darstellen. Durch nur sechs Fragen lässt sich das Rauchverhalten des Probanden interpretieren und eine relativ präzise Einschätzung der Nikotinabhängigkeitsstärke abgeben.

Je höher der ermittelte Wert des FTND liegt, um so geringer liegt die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen und dauerhaften Abstinenz (Kunze et al., 1998). Von insgesamt 10 zu erreichenden Punkten lassen sich folgende Abstufungen zur Testauswertung finden: geringe Abhängigkeit (0-2 Punkte), mittlere Abhängigkeit (3-5 Punkte), starke Abhängigkeit (6-8 Punkte), sehr starke Abhängigkeit (9-10 Punkte) (Kunze et al., 1998).

QSU

Als weiteres Messinstrument wurde im Studienverlauf dreimal die deutsche Version des "Questionnaire on Smoking Urges" (Müller et al., 2001) verwendet. Jeder Fragebogen besteht aus 32 Items. Jeder Item musste mit einer Zahl beurteilt werden, wobei die Klassifizierung von 1 (stimmt überhaupt nicht) bis 7 (stimmt völlig) reichte. Um die Fragebögen auszuwerten, mussten 13 Items (4, 6, 8, 10, 11, 16, 17, 21, 22, 26, 27, 28 und 32) umgepolt und anschließend der Gesamtmittelwert der Items errechnet werden.

VAS- Visuelle Analog Skalen

Die Probanden mussten im Anschluss an jeden QSU jeweils auf zwei 16 cm langen horizontalen Linien ihre aktuelle Gefühlslage bezüglich des Rauchverlangens zum jeweiligen Zeitpunkt einzeichnen (siehe Anhang).

Auf der ersten Skala sollten die Probanden vermerken, wie stark das Verlangen aktuell nach einer Zigarette sei; sie reichte von "keine Lust" bis "sehr starke Lust". Für die Beantwortung der zweiten Skala mussten die Probanden angeben, wie stark ihr Rauchverlangen durch den Genuss einer Zigarette gelindert werden würde. Zur Auswahl stand eine Spanne von "keine Linderung"

bis “sehr starke Linderung”.

Die Messapparaturen

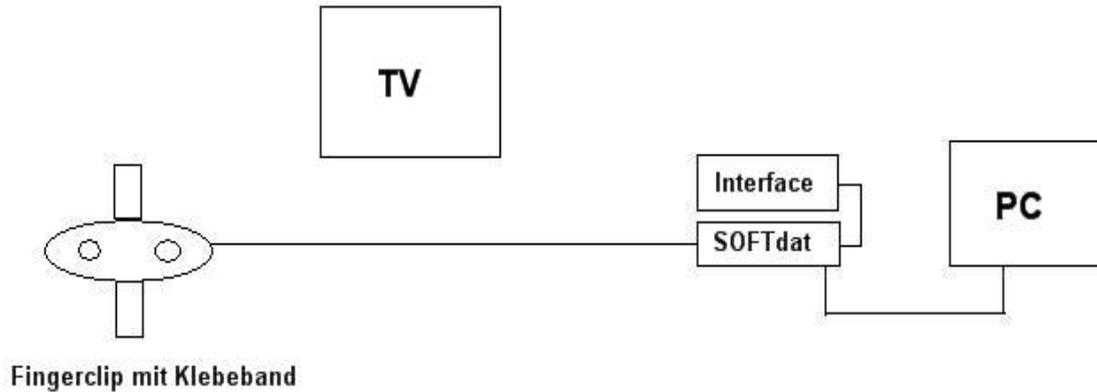


Abbildung 3: Versuchsaufbau

Zur Erfassung und Auswertung der physiologischen Parameter des Patienten während der Cue-Exposure wurde ein Gerät der Firma “Insight Instruments” aus Wien verwendet.

Das Gerät besteht aus einer Messdatenerfassungseinheit (“SOFTdat”) und einem “Interface”, das die Echtzeitmessung und -Steuerung des Datenerfassungsgerätes übernimmt, zwischenspeichert und zu jeder Zeit auf Abruf bereit hält. Es besteht eine Kabelverbindung zwischen “SOFTdat” und Interface, eine weitere zwischen “SOFTdat” und PC und eine letzte zwischen “SOFTdat” und Fingerclip. Durch diese Anordnung ist es möglich, Signale von der Hautoberfläche über die Schnittstelle des oben beschriebenen Gerätes an den Computer weiterzuleiten und zudem die Messergebnisse pro Sitzung festzuhalten.

Der Fingerclip

Dieser Multi-Miniatursensor dient zur Registrierung von Hauttemperatur (T), Hautleitwert (SCL) und Pulsfrequenz/ bzw. Pulsamplitude. Er besteht aus einem ca. 4 cm langen Clip mit Führungssteg und Sensorplatte, bestehend aus 2 Sensoren mit je einer Fläche von 50.3mm².

Der Clip muss an der Innenseite eines beliebigen Fingers mit Klebeband fixiert

werden. Zu empfehlen ist der 2., 3. oder 4. Finger, da der Daumen einen zu großen, der kleine Finger einen zu kleinen Querschnitt besitzt.

Weiterhin muss darauf geachtet werden, dass das Klebeband weder zu fest, noch zu locker angeklebt ist, da es sonst zu einer Verfälschung der Ergebnisse kommen kann. Optimaler Weise sollten Finger und Sensor während jeder Messung nichts berühren und frei in der Luft hängen. Des Weiteren sollte die Raumtemperatur mehr als 20° C betragen, da sich bei kalten Fingern keine Messwerte registrieren lassen.

Die Ableitung der Parameter erfolgte nach dem Gleichstrommessungsprinzip.

An die Haut wurde eine konstante Spannung von 8 mA angelegt.

Das "SOFTdat"

Dieses Gerät von der Firma "Insight Instruments" diente zur Messung der vom Fingerclip mittels eines Netzkabels übermittelten Daten. Des Weiteren sorgte es für die Übertragung in den Computer.

Es sind mehrere Messmodule (Atemsensor, EMG-Sensor, EEG-Sensor, PPG-Sensor und Temperatursensor) eingebaut, die jeweils eine Buchse für den jeweiligen Sensor besitzen. Für den beschriebenen Versuch waren allerdings nur die oben genannten Parameter (SCL, PA, HF und T) interessant.

Das Interface

Das Interface (Firma "Insight Instruments") musste zwischen "SOFTdat" und Computer seriell zwischengeschaltet und auf dem "SOFTdat" positioniert werden. Es besaß auf der Vorderseite eine Ein-Leuchtdiode und auf der Rückseite einen Ein/Aus-Schalter. Der PC wurde über ein Kabel mit dem Interface verbunden, das "SOFTdat" über ein weiteres Kabel ebenfalls. Das Gerät wurde außerdem über einen Netzstecker mit Strom versorgt.

Der Computer

Um den Anforderungen des Gerätes zu genügen, musste der verwendete Laptop mindestens folgende Eigenschaften aufweisen:

- Pentium III 450 MHz

- 128 MB Hauptspeicher
- Festplatte mit 850 MB freiem Speicherplatz
- schnelle Grafikkarte mit 32 MB RAM und Direct3D-Hardwarebeschleunigung
- Multimediasoundkarte mit *.wav-Unterstützung mit Lautsprechern/Kopfhörern
- Bildschirmauflösung von mindestens 800x600 Pixel
- Betriebssystem: Microsoft Windows XP™

Der für die Studie eingesetzte Laptop hatte folgende Eigenschaften:

- Intel (R) Pentium M processor 1,6 GHz
- 504 MB Hauptspeicher
- Festplatte mit 20 GB freiem Speicherplatz
- Grafikkarte: Mobile Intel (R) 915GM/GMS,910GML Express Chipset Family
- Multimediasoundkarte mit *.wav-Unterstützung mit Lautsprechern/Kopfhörern
- 1024 x 768 Pixel
- Betriebssystem: Microsoft Windows XP Home Edition Version 2002 SP2

Videofilm

Um die Cue-Exposure durchführen zu können, wurde im Vorfeld ein zweiminütiger Videofilm gedreht, in dem das Bild lediglich auf den Mund eines genüsslich rauchenden Mannes fokussiert war. Dahinter stand die Absicht, die Probanden nicht durch externe Einflüsse vom wesentlichen Stimulus (Zigarette) abzulenken, bzw. möglichst genaue Ergebnisse zu erlangen.

Anhand der Parameter SCL (Hautleitfähigkeit), PA (Pulsamplitude), T (Hauttemperatur) und HF (Herzfrequenz) sollte herausgefunden werden wie sich die physiologischen Reaktionen des Probanden - zunächst ohne, im Verlauf mit steigenden, dann fallenden Nikotinspiegeln im Blut - im Bezug auf den dargebotenen Stimulus zu jedem der drei Expositionszeitpunkten verhalten.

2.2.2 Vorbereitung

Vor Studienbeginn wurden die Fragebögen mit Codes versehen, die jeweils 12 Blutröhrchen pro Proband mit Etiketten für den Zeitpunkt der Entnahme beklebt (zum Zeitpunkt 0, nach 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 160, 200 und 240

Minuten) und Ringer-Laktat-Infusionen (500 ml pro Proband) bereitgestellt. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass der gelegte Zugang zur Blutentnahme sich nicht sofort wieder verschließen würde. Außerdem wurden das oben beschriebene Registrierungsgerät zur Messung der vitalen Parameter und ein zusätzlicher Laptop zum Abspielen des Videofilms bereitgestellt.

Versuchsablauf:

Die Untersuchungen begannen in der Regel samstags und sonntags zwischen 8 Uhr und 9 Uhr vormittags statt und dauerten in der Regel bis 13 oder 14 Uhr. Die Probanden wurden aufgefordert, 8 Stunden vor der Studie nicht mehr zu rauchen, vorheriges Essen und Trinken war erlaubt.

Die Studie wurde vom Autor und cand. med. Oliver Bannier durchgeführt. Zusätzlich konnte, für unerwartet auftretende Komplikationen, immer ein sich im Haus befindender Arzt angerufen werden.

Es konnten pro Versuchstag aus organisatorischen Gründen maximal 3 Patienten parallel untersucht werden. Die Probanden wurden - nach bereits erfolgter telefonischer Information - über den Versuchsablauf, die Risiken während der Blutentnahme und die eventuell auftretenden Nebenwirkungen des Nikotinkonsums aufgeklärt.

Auftretende Risiken:

- Blutentnahme: - Ruptur des Gefäßes
 - Mehrmaliges Stechen nicht ausgeschlossen
- Nikotintablette: - Übelkeit und Erbrechen
 - ösophageales Brennen
 - Schwindel

Anschließend wurde von ihnen ein schriftliches Einverständnis für die Teilnahme eingeholt. Den Probanden wurde versichert, dass ihre Angaben anonym behandelt werden und sie nach Abschluss der Studie eine Auswertung erlangen könnten. Außerdem wurden sie darüber aufgeklärt, dass der Versuch jederzeit abgebrochen werden könne, wenn der Patient ein deutliches Unwohlsein verspüren würde oder von sich aus die Studie abbrechen wolle. In

diesem Falle würde der Proband keine Aufwandsentschädigung erhalten.

Den Probanden wurde vor Versuchsbeginn ein venöser Zugang gelegt und 8 ml Blut abgenommen (Leerwert). Anschließend wurden sie darum gebeten, Fragebögen zum aktuellen Rauchverhalten bzw. Rauchverlangen auszufüllen (QSU/FTND). Daraufhin wurde mit Klebeband ein Fingerclip an der gewünschten Hand befestigt, um während der Cue-Exposure Herzfrequenz, Hauttemperatur, Pulsamplitude (PA) und den Hautleitwert (SCL) zu messen und damit objektive Parameter des Rauchverlangens zu erfassen.

Zuerst musste die Baseline der physiologischen Parameter bestimmt werden; dabei lag das Hauptaugenmerk auf dem Hautleitwert (SCL). Nach Einstellung dieser wurde der oben beschriebene Videofilm gestartet und ein Marker gesetzt. Dieser Marker sollte es ermöglichen, den exakten Beginn bzw. Verlauf der physiologischen Reaktion aufzuzeigen und somit Arzt und Proband die Beurteilung erleichtern. Die Probanden wurden dazu aufgefordert, sich auf den Film zu konzentrieren und Abbruchkriterien wie deutliches körperliches Unwohlsein oder starke Unruhe sofort zu melden. In Abhängigkeit von Stärke und Art der physiologischen Reaktion (SCL) dauerte der Videofilm maximal 2 Minuten. Zusätzlich mussten die Probanden ihr subjektives Verlangen während der Exposition beschreiben.

Hierauf erhielten die Probanden 8 mg Nikotin (oral per Nikotin-Sublingualtablette) im Verlauf einer Stunde; im Laufe der nächsten 4 Stunden wurden 11 Blutentnahmen mit jeweils 8ml vorgenommen um die Nikotinkinetik zu bestimmen. Parallel wurden nach jeder Stunde Fragebögen zum Rauchverlangen (QSU) ausgefüllt. Die Cue-Exposure erfolgte im Verlauf nach 2 und 4 Stunden; aus diesem Grund sind vor allem die Kinetikwerte und Fragebögen zu diesen Zeitpunkten interessant.

2.3 Statistische Auswertung

Für die Datenauswertung wurde das Programm SPSS Version 10 ("Statistical Software Programm System for Windows release 10.0.5") verwendet.

Bei der Ergebnisanalyse von normalverteilten Daten wurde der t-Test, für nominale Daten der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Bei nicht normalverteilten Daten kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz; für bivariate Korrelationen wurde Pearsons-r verwendet um die Stärke des Bezugs zwischen den verschiedenen Variablen herstellen zu können.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Probandenkollektivs

Insgesamt wurden 28 Teilnehmer zweier Gruppen untereinander verglichen:

In der einen Gruppe befanden sich Probanden, die eine Cue-Exposure erhielten, die anderen Probanden in der Vergleichsgruppe bekamen keine Cue-Exposure. In der nachfolgenden Tabelle sind die rauchanamnestischen und soziodemographischen Daten der beiden Gruppen aufgeführt:

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Gewicht, Zigaretten/Tag, Rauchdauer oder FTND-Wert.

	Probanden mit Cue-Exposure	Vergleichsgruppe	Statistisches Auswertungsverfahren	Signifikanzniveau
Probandenanzahl	16	12		
Geschlecht	4m / 12w	2m / 10w	X ² -Test	p=0,947
Alter	47,69 ± 9,62 25; 60; 47	48,42 ± 7,86 37; 61; 46	Mann-Whitney-Test	p=0,834
Gewicht (kg)	61,57 ± 11,77 48; 86; 62,50	64,75 ± 9,73 52; 81; 64	Mann-Whitney-Test	p=0,710
Zigaretten/Tag	19,5 ± 9,46 1; 40; 20	18,71 ± 8,24 3,5; 30; 20	Mann-Whitney-Test	p=0,944
Rauchdauer (Jahre)	29,25 ± 10,62 9; 45; 26,50	27,67 ± 10,4 2; 40; 30	Mann-Whitney-Test	p=0,944
FTND (Punkte)	6,19 ± 2,61 0; 9; 6	5,25 ± 2,83 0; 8; 6,5	Mann-Whitney-Test	p=0,760

Tabelle 4: Darstellung: Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum; Maximum; Median

3.2 Physio Recorder

Die aussagekräftigsten Werte für die Beurteilung einer physiologischen Reaktion stellen SCL und die individuelle Pulsamplitude dar (Doblies, 2005).

Diese Werte wurden verwendet, um die Reaktionen in den unterschiedlichen Sitzungen vergleichen zu können. Die Messwerte beinhalten allerdings eine geringe Verfälschung auf Grund von Messartefakten; diese kamen dadurch zustande, dass der durch ein Klebeband fixierte Fingerclip auf Bewegungen und Vibrationen sehr empfindlich reagierte. Die Messartefakte lassen sich zwar insgesamt gesehen klinisch vernachlässigen, schränken jedoch die wissenschaftliche Genauigkeit ein. Die folgende Tabelle zeigt die Effekte von SCL und der Pulsamplitude über den Verlauf der drei Sitzungen:

	Sitzung 1 (Zeitpunkt 0)	Sitzung 2 (nach 120 min)	Sitzung 3 (nach 240 min)
SCL (mS/cm²) n=16	2,42 ± 4,73	1,92 ± 1,22	0,74 ± 0,97
Pulsamplitude n=16	4,36 ± 2,41	5,01 ± 2,75	4,65 ± 3,06

Tabelle 5: Hautleitfähigkeit und Pulsamplitude bei Probanden mit einer Cue-Exposure (angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung).

Während der SCL-Wert in der ersten Sitzung am höchsten ist, fällt er in der zweiten Sitzung deutlich ab und erreicht in der letzten Sitzung einen Tiefpunkt. Die Werte der Pulsamplitude weisen in Sitzung 1 und 3 annähernd gleiche Werte auf und zeigen ihren Höhepunkt in Sitzung 2.

3.3 Nikotin-/ und Cotininwerte im Verlauf der drei Sitzungen

Die folgende Darstellung lässt die Nikotin-/Cotininwerte der beiden Vergleichsgruppen im Verlauf über drei Sitzungen erkennen:

Während die Nikotinwerte in beiden Gruppen nach der ersten Sitzung ansteigen, nach der zweiten Sitzung wieder fallen, gibt es bei den Cotininkurven der zwei Probandengruppen Unterschiede:

Die errechneten Mittelwerte in der Cue-Exposuregruppe steigen nach der ersten Sitzung und fallen nach der zweiten Sitzung.

Ergebnisse

In der Vergleichsgruppe steigen die errechneten Mittelwerte nach der ersten Sitzung zunächst ebenfalls, bleiben dann allerdings nach der zweiten Sitzung bei einem ungefähr gleich hohen Wert bestehen.

	Sitzung 1 (Zeitpunkt 0)	Sitzung 2 (nach 120 min)	Sitzung 3 (nach 240 min)	Signifikanz- Niveau
Nikotin [ng/ml]	2,47 ± 2,16	12,66 ± 9,63	7,75 ± 7,53	p=0,000
Cotinin [ng/ml]	198,31 ± 115,94	293,45 ± 131,04	279,47 ± 108,99	p=0,000

Tabelle 6: Nikotin- und Cotininwerte bei Probanden mit einer Cue-Exposure (angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung).

	Sitzung 1 (Zeitpunkt 0)	Sitzung 2 (nach 120 min)	Sitzung 3 (nach 240 min)	Signifikanz- Niveau
Nikotin [ng/ml]	4,35 ± 4,68	12,59 ± 4,91	7,36 ± 3,32	p=0,000
Cotinin [ng/ml]	233,94 ± 142,11	310,67 ± 121,75	309,25 ± 108,02	p=0,000

Tabelle 7: Nikotin- und Cotininwerte bei Probanden ohne Cue-Exposure (angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung).

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Korrelation für Nikotin bzw. Cotinin über den gesamten Untersuchungszeitraum.

Nikotin: $F(1,351;33,767)=38,056$; $p=0,000$; $he^2=0,604$ (hohe Effektgröße).

Cotinin: $F(2;50)=26,232$; $p=0,000$; $he^2=0,512$ (hohe Effektgröße).

Es gibt keine signifikanten Beziehungen zwischen Cue-Exposuregruppe und Vergleichsgruppe:

Der Mauchly-Test für Nikotin zeigte Mängel an Sphärizität, d.h. dass die Varianzen der zu vergleichenden Gruppen signifikant unterschiedlich sind.

Deshalb wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur verwendet ($F(1,351;33,767)=0,679$; $p=0,458$; $he^2=0,026$ (geringe Effektgröße)).

Der Mauchly-Test für Cotinin hingegen brauchte keine Korrektur, d.h. dass die

Ergebnisse

Varianzen der beiden Gruppen vergleichbar sind ($F(2;50)=0,257$; $p=0,774$; $he^2=0,010$ (geringe Effektgröße)).

Mauchly-Test auf Sphärizität (Nikotin)

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	Df	Signifikanz
Zeit	0,519	15,728	2	0,000

Tests der Innersubjekteffekte (Nikotin)

Quelle		Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Green house-Geisser	1,351	38,056	0,000	0,604
zeit * Cue	Green house-Geisser	1,351	0,679	0,458	0,026
Fehler(zeit)	Green house-Geisser	33,767			

Mauchly-Test auf Sphärizität (Cotinin)

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	Df	Signifikanz
Zeit	0,864	3,516	2	0,172

Tests der Innersubjekteffekte (Cotinin)

Quelle		Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Sphärizität angenommen	2	26,232	0,000	0,512
zeit * Cue	Sphärizität angenommen	2	0,257	0,774	0,010
Fehler(zeit)	Sphärizität angenommen	50			

3.4 Korrelation von Nikotin-/ Cotininspiegel und physiologischer Reaktion

Bei der Analyse des Zusammenhangs von Nikotin-/Cotininspiegel und physiologischer Reaktion musste ein Mann-Whitney-U-Test (nicht-parametrischer T-Test zum Gruppenvergleich) zu Hilfe gezogen werden, da die Daten nicht normal verteilt und daher nicht miteinander in ihrer Verteilung vergleichbar waren.

t1: $Z = -0,325$, $p = 0,792$; t2: $Z = -1,643$, $p = 0,115$; t3: $Z = -0,857$, $p = 0,440$).

In keiner der drei Sitzungen zeigten signifikante Korrelationen zwischen Nikotinkonzentration und physiologischer Reaktion ($p_1 = 0,792$, $p_2 = 0,115$, $p_3 = 0,440$).

3.5 Zusammenhang zwischen physiologischer Reaktion und subjektiver Empfindung zu jedem Zeitpunkt

Zur Datenanalyse wurde ein χ^2 -Test verwendet; dieser untersucht die Beziehung zwischen 2 Variablen (in diesem Fall zwischen physiologischer Reaktion und subjektiver Empfindung). Zur Analyse musste desweiteren die Yates-Continuity-Correction beachtet werden, da weniger als 5 Probanden in zwei Zellen waren.

Zeitpunkt 0 (Sitzung 1):

Es zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen physiologischer und subjektiv wahrgenommenen Reaktion: $\chi^2(1, N16) = 0,267$; $p_1 = 0,606$.

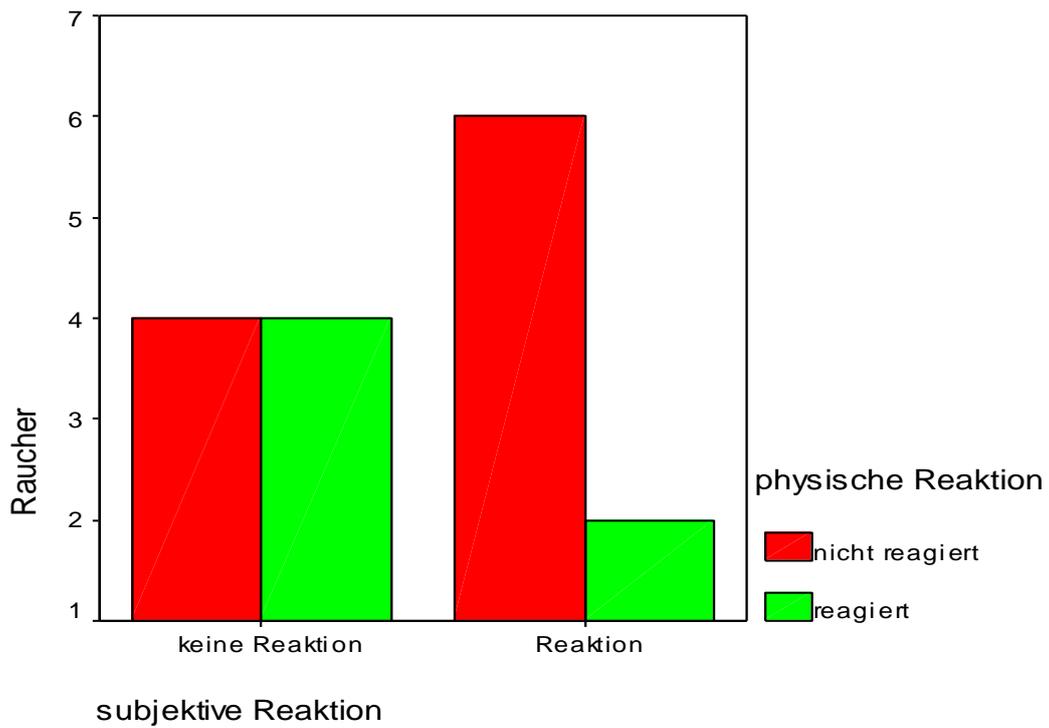


Abbildung 4: Gegenüberstellung von subjektiver und physischer Reaktion der Raucher

Zeitpunkt 1 (Sitzung 2):

Es war keine signifikante Korrelation zwischen physiologischer und subjektiv wahrgenommener Reaktion zu erkennen: $\chi^2(1, N=16)=0,000$; $p=1,000$.

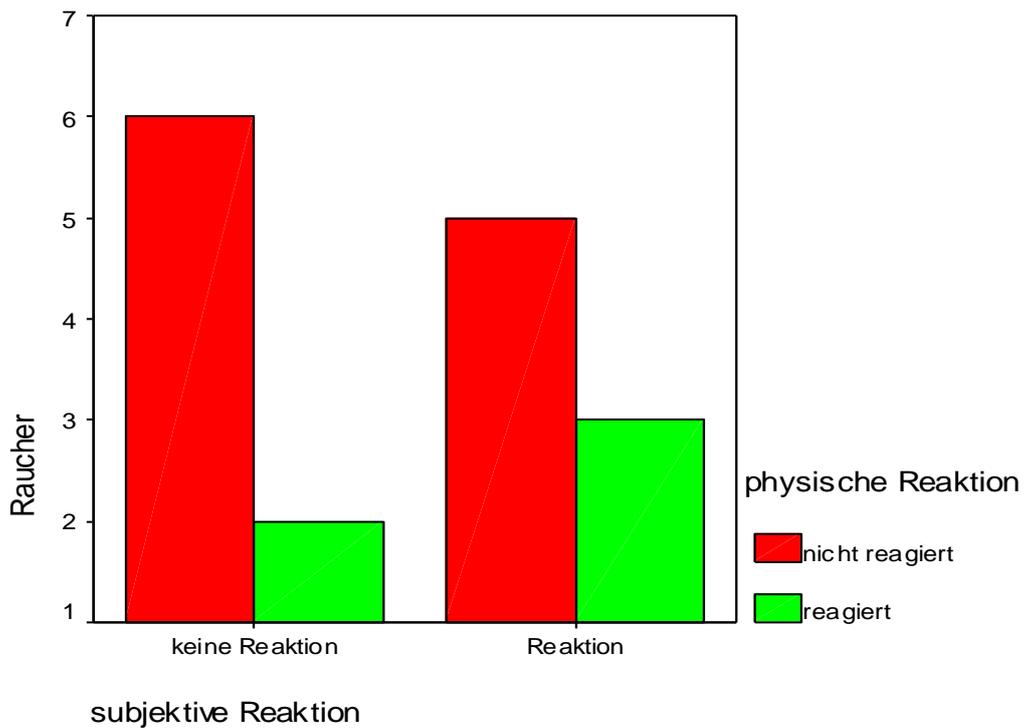


Abbildung 5: Gegenüberstellung von subjektiver und physischer Reaktion der Raucher

Zeitpunkt 2 (Sitzung 3):

Es ließ sich keine signifikante Beziehung zwischen subjektiv wahrgenommener und physiologischer Reaktion erkennen: $\chi^2(1, N=16)=0,000$; $p=1,000$.

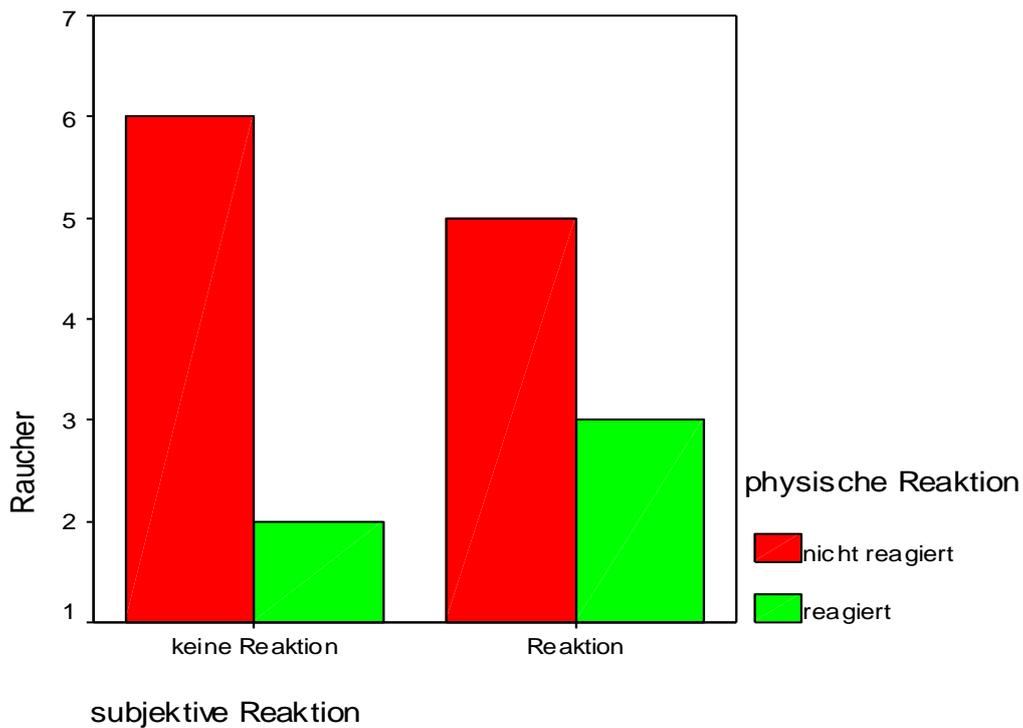


Abbildung 6: Gegenüberstellung von subjektiver und physischer Reaktion der Raucher

3.6 Zusammenhang zwischen Cue-Exposure-Gruppe und Vergleichsgruppe bezüglich QSU und VACS

In der folgenden Darstellung soll untersucht werden, ob die Cue-Exposure-Gruppe in Gegensatz zur Vergleichsgruppe über den Untersuchungszeitraum aufgrund der Intervention höhere QSU- und VACS-Werte aufzeigt.

Betrachtung der QSU-Werte über den Zeitraum:

Mauchly-Test auf Sphärizität

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	Df	Signifikanz
Zeit	0,774	7,392	2	0,025

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Green house-Geisser	1,592	7,298	0,004	0,002
zeit * Cue	Green house-Geisser	1,592	0,179	0,787	0,007
Fehler(zeit)	Green house-Geisser	41,402			

Tests der Innersubjektkontraste

Quelle	Zeit	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Stufe 2 gegen Stufe 1	1	9,796	0,004	0,274
	Stufe 3 gegen vorherige	1	0,141	0,711	0,005
zeit * Cue	Stufe 2 gegen Stufe 1	1	0,197	0,661	0,008
	Stufe 3 gegen vorherige	1	0,128	0,724	0,005
Fehler(zeit)	Stufe 2 gegen Stufe 1	26			
	Stufe 3 gegen vorherige	26			

Der Mauchly-Test zeigte Mängel an Sphärizität, deswegen wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet.

Beim Test der Innersubjekteffekte zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Zeit über alle Gruppen, was bedeutet, dass sich der QSU-Wert über die Zeit signifikant veränderte.

$F(1,592;41,402)=7,298$; $p=0,004$; $he^2=0,002$ (geringe Effektgröße).

Der Kontrasttest der Innersubjekteffekte zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 und 2 (0 und 120 min), so dass der QSU-Wert sich signifikant reduziert hat $F(1;26)=9,796$; $p=0,004$.

Die Zeit x Cue Interaktion war dagegen nicht signifikant $F(2;52)=0,179$; $p=0,837$. Dies bedeutet, dass sich die beiden Gruppen bezüglich der Änderung der QSU-Werte nicht unterscheiden (siehe Abbildung 7).

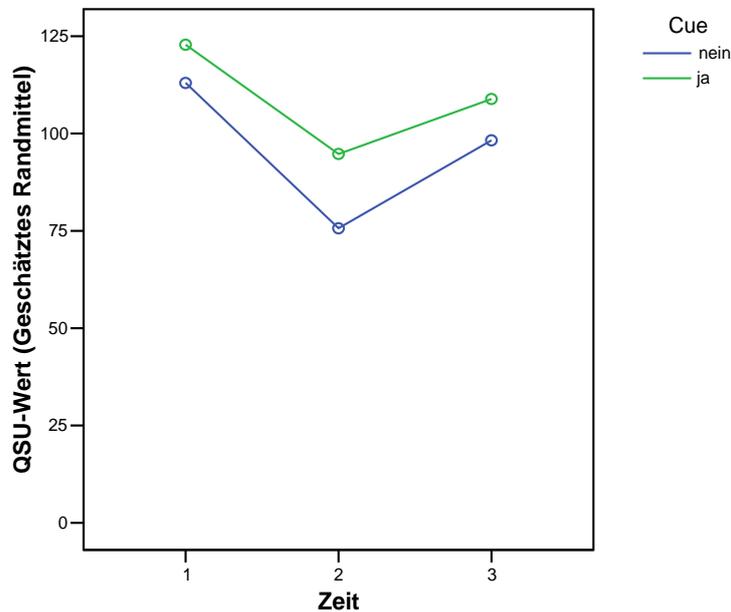


Abbildung 7: Verlauf der QSU-Werte während des Untersuchungszeitraums

3.7 Betrachtung der VACS1-Werte über den Untersuchungszeitraum

Mauchly-Test auf Sphärizität

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	Df	Signifikanz
Zeit	0,954	1,123	2	0,570

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Sphärizität angenommen	2	2,446	0,097	0,089
zeit * Cue	Sphärizität	2	0,324	0,725	0,013

Ergebnisse

	angenommen				
Fehler(zeit)	Sphärizität angenommen	50			

Tests der Innersubjektkontraste

Quelle	Zeit	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta- Quadrat
Zeit	Stufe 2 gegen Stufe 1	1	3,762	0,064	0,131
	Stufe 3 gegen vorherige	1	0,448	0,509	0,018
zeit * Cue	Stufe 2 gegen Stufe 1	1	0,046	0,831	0,002
	Stufe 3 gegen vorherige	1	0,745	0,396	0,029
Fehler(zeit)	Stufe 2 gegen Stufe 1	25			
	Stufe 3 gegen vorherige	25			

Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt für VACS 1 über die Zeit für alle Gruppen, was bedeutet, dass sich der VACS1-Wert nicht signifikant über die Zeit veränderte $F(2;50)=2,446$; $p=0,097$; $e^2=0,089$ (geringe Effektgrösse).

Der Kontrasttest der Innersubjekteffekte zeigte keinen signifikanten Unterschied über die Zeitpunkte $F(1;25)=3,762$; $p=0,064$.

Die Analyse von Zeit x Cue ergab ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($F(2;50)=0,324$; $p=0,725$ (siehe Abbildung 8)).

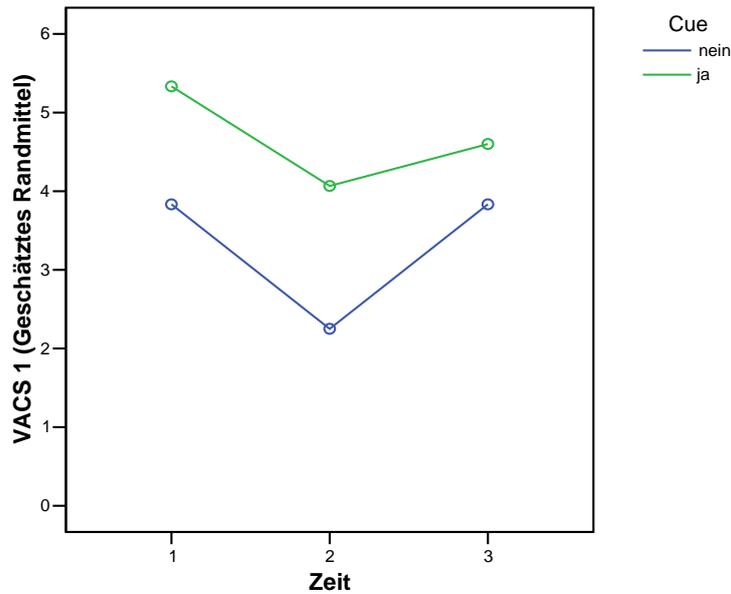


Abbildung 8: Verlauf der QSU-Werte während des Untersuchungszeitraums

3.8 Betrachtung der VACS2-Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum

Mauchly-Test auf Sphärizität

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	Df	Signifikanz
Zeit	0,893	2,590	2	0,274

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle		Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Sphärizität angenommen	2	6,447	0,003	0,212
zeit * Cue	Sphärizität angenommen	2	0,923	0,404	0,037
Fehler(zeit)	Sphärizität	48			

Ergebnisse

	angenommen		
--	------------	--	--

Tests der Innersubjektkontraste

Quelle	Zeit	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Stufe 2 gegen Stufe 1	1	10,041	0,004	0,295
	Stufe 3 gegen vorherige	1	0,003	0,958	0,000
zeit * Cue	Stufe 2 gegen Stufe 1	1	1,427	0,244	0,056
	Stufe 3 gegen vorherige	1	0,018	0,895	0,001
Fehler(zeit)	Stufe 2 gegen Stufe 1	24			
	Stufe 3 gegen vorherige	24			

Bei näherer Betrachtung der Analyse zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für VACS 2 über den Untersuchungszeitraum ($F(2;48)=6,447$; $p=0,003$; $e^2=0,212$ (kleine bis mittlere Effektgrösse)).

Der darauf folgende Kontrasttest der Innersubjekteffekte zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 und 2 (0 und 120 min), so dass sich der VACS2-Wert signifikant reduziert hat $F(1;24)=10,041$; $p=0,004$.

Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede über den Zeitraum zwischen den beiden Gruppen (siehe Abbildung 9).

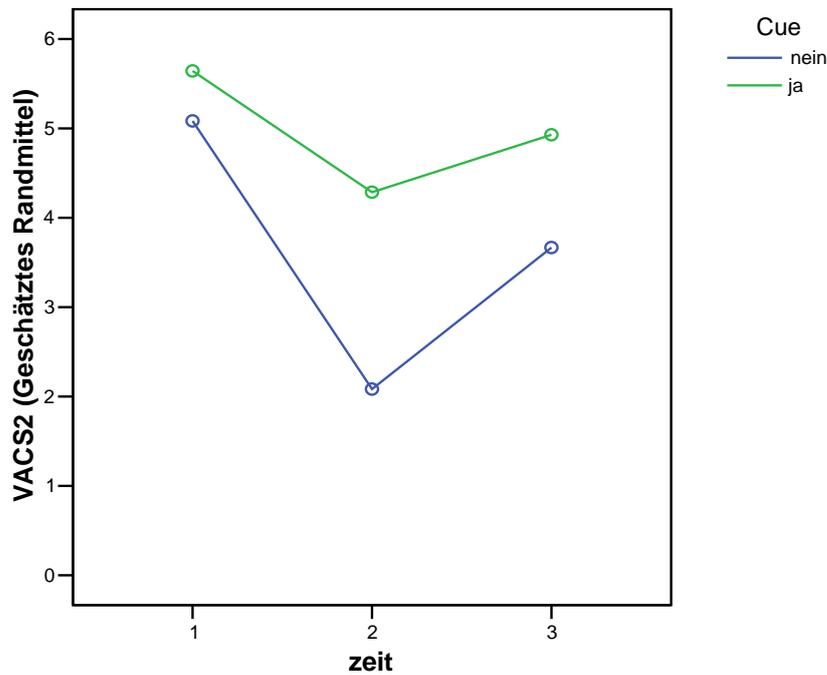


Abbildung 9: Verlauf der QSU-Werte während des Untersuchungszeitraums

3.9 Zusammenhang zwischen Nikotin und den Variablen FTND, QSU, Gewicht, VACS 1 / 2 über den gesamten Untersuchungszeitraum

Bei der Auswertung der Tabelle wurde eine bivariate Spearman's rho Korrelation verwendet, da das Probandenkollektiv nicht normal verteilt war.

Zeitpunkt 0:

Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen FTND und Nikotinspiegel ($\rho=0,425$; $p=0,024$) gefunden. Ansonsten wurden zum Zeitpunkt 0 keine signifikanten Beziehungen zwischen Nikotinkonzentration und Craving-Variablen gefunden.

Korrelationen

			FTND TOT	BQSU TOT	KG	B VACS1	B VACS2	NIC0
Spearman's rho	FTND TOT	Correlation Coefficient	1,000	,715(**)	,028	,561(**)	,472(*)	,425(*)
		Sig. (2-tailed)		,000	,887	,002	,013	,024
		N	28	28	28	27	27	28
	BQSU TOT	Correlation Coefficient	,715(**)	1,000	,069	,850(**)	,847(**)	,329
		Sig. (2-tailed)	,000		,726	,000	,000	,087
		N	28	28	28	27	27	28
	KG	Correlation Coefficient	,028	,069	1,000	,104	,158	-,005
		Sig. (2-tailed)	,887	,726		,604	,431	,978
		N	28	28	28	27	27	28
	BVACS 1	Correlation Coefficient	,561(**)	,850(**)	,104	1,000	,869(**)	,242
		Sig. (2-tailed)	,002	,000	,604		,000	,225
		N	27	27	27	27	27	27
	BVACS 2	Correlation Coefficient	,472(*)	,847(**)	,158	,869(**)	1,000	,199
		Sig. (2-tailed)	,013	,000	,431	,000		,319
		N	27	27	27	27	27	27
	NIC0	Correlation Coefficient	,425(*)	,329	-,005	,242	,199	1,000
		Sig. (2-tailed)	,024	,087	,978	,225	,319	
		N	28	28	28	27	27	28

** Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the .05 level (2-tailed).

Tabelle 8: Korrelationen zwischen FTND, QSU, Körpergewicht, VACS und Nikotin zum Zeitpunkt 0

Ergebnisse

Zeitpunkt 1: Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen Nikotin und den anderen Variablen gefunden.

Korrelationen

			FTND TOT	KG	T2QSU TOT	T2 VACS1	T2 VACS2	NIC120
Spearman's rho	FTND TOT	Correlation Coefficient	1,000	,028	,274	,211	,215	,153
		Sig. (2-tailed)		,887	,159	,281	,283	,438
		N	28	28	28	28	27	28
	KG	Correlation Coefficient	,028	1,000	,213	,185	,103	-,131
		Sig. (2-tailed)	,887		,277	,345	,610	,508
		N	28	28	28	28	27	28
	T2QSU TOT	Correlation Coefficient	,274	,213	1,000	,806(**)	,768(**)	,133
		Sig. (2-tailed)	,159	,277		,000	,000	,498
		N	28	28	28	28	27	28
	T2 VACS1	Correlation Coefficient	,211	,185	,806(**)	1,000	,957(**)	,123
		Sig. (2-tailed)	,281	,345	,000		,000	,533
		N	28	28	28	28	27	28
	T2 VACS2	Correlation Coefficient	,215	,103	,768(**)	,957(**)	1,000	,261
		Sig. (2-tailed)	,283	,610	,000	,000		,188
		N	27	27	27	27	27	27
	NIC120	Correlation Coefficient	,153	-,131	,133	,123	,261	1,000
		Sig. (2-tailed)	,438	,508	,498	,533	,188	
		N	28	28	28	28	27	28

** Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

Tabelle 9: Korrelationen zwischen FTND, QSU, Körpergewicht, VACS und Nikotin nach 120 min

Ergebnisse

Zeitpunkt 2: Die Analyse zeigte signifikante Korrelation zwischen Nikotin und der visuellen Analogskala (T4VACS2) zum Zeitpunkt 240 min. ($\rho=0,518$; $p=0,006$).

Korrelationen

			FTNDT OT	KG	T4QSUT OT	T4VAC S1	T4VAC S2	NIC240
Spearman's rho	FTND TOT	Correlation Coefficient	1,000	,028	,561(**)	,531(**)	,462(*)	,210
		Sig. (2-tailed)	,	,887	,002	,004	,013	,294
		N	28	28	28	28	28	27
	KG	Correlation Coefficient	,028	1,000	,140	,166	,011	,057
		Sig. (2-tailed)	,887	,	,476	,399	,955	,777
		N	28	28	28	28	28	27
	T4QSU TOT	Correlation Coefficient	,561(**)	,140	1,000	,865(**)	,768(**)	,294
		Sig. (2-tailed)	,002	,476	,	,000	,000	,136
		N	28	28	28	28	28	27
	T4VACS 1	Correlation Coefficient	,531(**)	,166	,865(**)	1,000	,814(**)	,343
		Sig. (2-tailed)	,004	,399	,000	,	,000	,080
		N	28	28	28	28	28	27
	T4VACS 2	Correlation Coefficient	,462(*)	,011	,768(**)	,814(**)	1,000	,518(**)
		Sig. (2-tailed)	,013	,955	,000	,000	,	,006
		N	28	28	28	28	28	27
	NIC240	Correlation Coefficient	,210	,057	,294	,343	,518(**)	1,000
		Sig. (2-tailed)	,294	,777	,136	,080	,006	,
		N	27	27	27	27	27	27

** Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the .05 level (2-tailed).

Tabelle 10: Korrelationen zwischen FTND, QSU, Körpergewicht, VACS und Nikotin nach 240 min.

3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Cue-Exposuregruppe wies in den Analysen im Gegensatz zur Vergleichsgruppe keine Korrelation über alle drei Sitzungen zwischen Nikotin und der physiologischen Reaktion der Probanden auf. Die These, dass die physiologische Reaktion mit dem subjektiven Empfinden korreliert, ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Die Analyse zeigte des Weiteren, dass der QSU-Wert sich zwar signifikant über die Zeit verändert ($p=0,002$) und sich zwischen Sitzung 1 und Sitzung 2 signifikant reduziert ($p=0,004$), jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der QSU-Werte zwischen Cue-Exposuregruppe und Vergleichsgruppe ($p=0,837$).

VACS1 veränderte sich nicht signifikant über den gesamten Zeitraum ($p=0,089$); es zeigte sich ebenfalls kein signifikantes Ergebnis zwischen den Gruppen ($p=0,725$). VACS2-Werte korrelierten signifikant zwischen den Gruppen mit der Zeit ($p=0,003$) und reduzierten sich deutlich zwischen Sitzung 1 und Sitzung 2.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen FTND, QSU, KG, VACS1, VACS2 und Nikotin ergab, dass in Sitzung 1 signifikante Korrelationen zu ersehen waren zwischen QSU/VACS1, VACS1/VACS2, FTND/Nikotin und FTND/QSU. In Sitzung 2 korrelierten lediglich QSU/VACS1, QSU/VACS2 und VACS1/VACS2. Die letzte Sitzung zeigte signifikante Beziehungen zwischen FTND/QSU, VACS1/VACS2, QSU/VACS1, QSU/VACS2 und Nikotin/VACS2 (Abkürzungen: siehe Anhang).

4 Diskussion

4.1 Hypothese 1 (Zusammenhang zwischen Nikotinspiegel und physiologischer Reaktion bei Cue-Exposureprobanden)

Laut der aufgestellten Hypothese ist mit einer starken physiologischen Reaktion bei niedrigen Nikotinspiegeln zu rechnen, einer schwachen physiologischen Reaktion bei hohen Nikotinspiegeln.

Diese Behauptung basiert auf der Beobachtung, dass der Körper, sobald er mit ausreichender Nikotinkonzentration versorgt ist, nicht so stark auf den ihm dargebotene Stimulus reagiert wie bei niedrigeren Nikotinkonzentrationen (Tiffany et al, 2000).

Die physiologische Reaktion auf einen Stimulus kann am besten anhand des Hautleitwertes SCL und der Herzfrequenz gemessen und beurteilt werden (Tiffany et al, 2000). Ein Proband hat dann auf einen Stimulus reagiert, wenn sich SCL und die Herzfrequenz im Vergleich zur erhobenen Baseline deutlich erhöhen (Tiffany et al, 2000). Die Erhöhung des SCL lässt sich wie folgt erklären: In einer Stresssituation (Stimuluskonfrontation) sinkt der Hautwiderstand; somit kann mehr Strom durch den angelegten Hautsensor fließen und der gemessene SCL erhöht sich.

In der ausgeführten Studie wurde für die Einstellung der Baseline der relevanten Parameter ca. 2 Minuten gewartet, bis sich ein Grundniveau eingestellt hatte; allerdings sollte die Einstellung optimaler Weise 7 Minuten betragen (Szegedi et al, 2000), bis die Cue-Exposure gestartet werden kann:

Über diese These kann es sicherlich kontroverse Meinungen geben, da der Proband bei einer Dauer von 7 Minuten auch wieder leicht von etwas abgelenkt werden kann. Besonders in der ausgeführten Studie wäre das Risiko hierfür hoch gewesen, da die Cue-Exposureprobanden nicht isoliert von den anderen Teilnehmern, sondern sich im gleichen Raum - nur durch einen Vorhang getrennt - aufhielten und jederzeit durch Geräusche oder Gespräche abzulenken gewesen wären.

Bei der Beurteilung der physiologischen Reaktion wurden folgende

Überlegungen getroffen:

Die Probanden bekamen nach der ersten Sitzung im Laufe einer Stunde 8 mg Nikotin verabreicht. Da die Teilnehmer in Sitzung 1 (Zeitpunkt 0) nach ca. 8-stündiger Abstinenz zum ersten Mal als Stimulus das Rauchervideo sahen, wäre hier im Vergleich zu den anderen beiden Sitzungen die höchste physiologische Reaktion zu erwarten. In Sitzung 2 (nach 120 Minuten) hingegen wäre eine schwächere Reaktion, resultierend aus den oral verabreichten 8 mg Nikotin, zu erwarten. In der letzten Sitzung wiederum lässt sich auf hohe Werte, jedoch nicht so hoch wie die Ausgangswerte schließen:

Leider wurde diese These in der Studie nicht bestätigt: es gab zu keinem Zeitpunkt (Sitzung 1, Sitzung 2, Sitzung 3) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Nikotinkonzentration und physiologischer Reaktion.

Im Gegensatz dazu wurden in der Literatur für ähnlich aufgebaute Studien signifikante Ergebnisse angegeben:

Tiffany et al (2000) berichten, dass Probanden, die vor der Cue-Exposure Nikotin - allerdings in Form von Pflastern - erhielten, deutlich niedrigere Cravinglevels aufwiesen als Probanden, die nur ein Placebopflaster erhielten. Diese Beobachtung konnte aufgestellt werden, obwohl die Probanden nur einen Prozentsatz der Nikotindosis im Vergleich zu der ausgeführten Studie bekamen und davon ausgegangen wurde, dass Probanden mit höheren Nikotinspiegeln auch deutlicher und stärker reagieren. Allerdings bestand in der Studie von Tiffany et al (2000) eine Vergleichsmöglichkeit der Reaktionen zwischen neutralen Stimuli und Rauchercues, so dass die Art und Schwere der Reaktion leichter zu beurteilen war. Neutrale Stimuli stellten hierbei ähnliche Situationen wie die Rauchcues dar, nur ohne Zigarette. Diese Möglichkeit wurde in der ausgeführten Studie versäumt.

Ebenso beschreiben Havermans et al (2003) bei Probanden mit hoher Nikotinkonzentration ein vermindertes Craving im Gegensatz zu Probanden mit einer niedrigen oder keiner Nikotinkonzentration. Allerdings wird hier auch eine zwölfstündige Abstinenzzeit der Teilnehmer vor Studienbeginn angegeben.

Dieses könnte die Erklärung dafür sein, warum sich in der durchgeführten Studie (nach 8-stündiger Abstinenz) keine signifikanten Ergebnisse zeigten.

Abgesehen davon finden sich Berichte, dass generell nur ein Prozentteil aller Probanden auf präsentierte Cues physiologisch reagiert (Szegedi et al, 2000). Diese Beobachtung wurde allerdings nur für die Präsentation von Alkoholstimuli getroffen, ohne eine Aussage darüber, inwieweit diese Beobachtung auch auf Nikotin übertragen werden kann; dies ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass noch nicht viele Cue-Exposurestudien mit Nikotin durchgeführt wurden.

4.2 Hypothese 2 (Korrelation zwischen physiologischer Reaktion und subjektiver Empfindung)

Entsprechend der aufgeführten These wäre zu erwarten, dass Probanden, die eine subjektive Reaktion nach Präsentation des Stimulus angeben, auch eine physiologische Reaktion zeigen.

Umgekehrt ist damit zu rechnen, dass Probanden ohne subjektive Empfindung auch keine physiologische Reaktion aufweisen.

In der ausgeführten Studie gaben alle Probanden für Sitzung 1, Sitzung 2 und Sitzung 3 bei Betrachtung des Rauchervideos jeweils übereinstimmende Antworten an: es gab eine Gruppe, die vermerkte, dass die Cue-exposure sie subjektiv ansprechen würde; die andere Gruppe verneinte Craving bei Betrachtung des Rauchervideos zu verspüren. Diese zwei unterschiedlichen Aussagen hielten sich konstant in beiden Gruppen über alle drei Sitzungen.

Allerdings verlief die physiologische Reaktion hierzu nicht parallel: zu keinem der drei Zeitpunkte ließ sich bei den Probanden eine signifikante Beziehung zwischen subjektiv angegebener und physiologisch nachweisbarer Reaktion erkennen.

Diese kontroverse Beobachtung kann mehrere Gründe haben:

Zum einen ist nicht sicher nachvollziehbar, ob die Probanden geraucht oder

andere Nikotinersatzpräparate vor der Studie konsumiert haben. Um diese Möglichkeit auszuschließen, hätte der CO-Gehalt der Ausatemluft vor der Studie gemessen werden müssen (Waters et al, 2003; Tiffany et al, 2000; Havermans et al, 2003). In der ausgeführten Studie wurde zwar vor Nikotingabe ein Blutleerwert abgenommen und gemessen, jedoch konnte man bei manchen Probanden vor der Studie nicht genau einschätzen, ob ein vorheriger Nikotinkonsum stattgefunden hatte.

Erst nach der Auswertung der Laborergebnisse zeigte sich letztlich, dass zwei Probanden vor der Studie Nikotin konsumiert hatten (wie sich aus den Nikotinserumkonzentrationen zu Beginn der Studie schließen ließ). Durch eine CO-Messung vor Beginn der Studie hätten sich Patienten, die sich nicht an die Abstinenz gehalten hatten, ausschließen lassen.

Ein weiteres Problem stellt dar, dass sich keine allgemeinen Aussagen in der Literatur im Bezug auf die physiologischen und subjektiv empfundenen Reaktionen bezüglich des Cravings finden lassen, sondern nur sehr kontroverse Meinungen:

Während Tiffany et al (1990;2000) angeben, dass der Drang, Drogen zu konsumieren durch Cues ausgelöst wird, berichten Havermans et al (2003) in einer Studie, dass das Verlangen nach einer Zigarette - solange diese als Stimulus anwesend ist - geringer ist als in ihrer Abwesenheit.

Beide sind sich allerdings einig, dass nicht alle Probanden auf dieselben Stimuli reagieren. Dabei können schon folgende Faktoren eine Rolle spielen, die beim Probanden eine Reaktion/ bzw. keine Reaktion erkennen lassen:

In der vorgeführten Cue-Exposure werden Cues präsentiert, die der Proband automatisch mit Zigarettenkonsum assoziiert (Havermans et al, 2003); im Vergleich dazu kann es sein, dass die anderen Probanden auf den gleichen Stimulus nicht reagieren.

Eine weitere Erklärung für die Ergebnisse könnte sein, dass nicht alle Teilnehmer auf visuelle Reize reagieren; manche Probanden verspüren nur bei olfaktorischen Reizen Verlangen (Niaura et al, 1988).

Diese Behauptung wurde an einer der 16 Cue-Probanden getestet: Am Ende

des Studientages wurde eine Zigarette ihrer Lieblingsmarke angezündet und dabei ihre physiologische Reaktion gemessen: es zeigte sich ein weitaus deutlicherer Anstieg der relevanten Parameter SCL und Pulsamplitude als bei Präsentation des Rauchervideos. Diese Beobachtung liefert zwar kein signifikantes Ergebnis, zeigt aber, dass es interessant wäre, in die gleiche Studie mehrere unterschiedliche Stimuli zu integrieren. Dies ist allerdings methodisch schwierig durchzuführen, da hierbei die verschiedenen Reaktionen auf die Stimuli (olfaktorisch und optisch) nicht klar voneinander zu trennen sind. Grüsser et al (2000) testeten die Bedeutung von visuellen und olfaktorischen Stimuli für Alkohol, Tabak, Opiate und Cannabis an gesunden Teilnehmern ohne Missbrauch und an Abhängigen: Es zeigte sich generell in der Gruppe der Abhängigen für visuelle und olfaktorische Reize ein höheres Verlangen als in der gesunden Kontrollgruppe. Jedoch gab es innerhalb der einzelnen Gruppen Cravingschwankungen im Bezug auf die Stimuli.

Es gibt demzufolge keine allgemeine Aussage darüber, durch welche Stimuli Craving ausgelöst wird, nur dass Cues generell Craving auslösen können (Szegedi et al, 2000). Des Weiteren wird behauptet, dass es verschiedene Dimensionen des Cravings gibt und es demzufolge sinnvoll wäre, nicht nur das Biofeedback als Referenzverfahren zu Hilfe zu ziehen, sondern auch verschiedene visuelle Analogskalen (Mezinskis et al, 2001).

Wie diffizil die individuelle Wahrnehmung und Reaktion auf Cues zu beurteilen und verallgemeinern ist, zeigt sich in einer ähnlich aufgebauten Studie von Szegedi et al (2000): Von 36 Cue-Exposureprobanden zeigte nur 22% eine subjektive und physiologische Reaktion, 42% eine physiologische aber keine subjektive Reaktion und 31% weder eine subjektive, noch eine physiologische Reaktion. Dieser Studie nach zu beurteilen ist es nicht verwunderlich, dass es keine signifikanten Korrelationen zwischen der subjektiv empfundenen und der physiologischen Reaktion der Studienteilnehmer in der Cue-Exposuregruppe gibt.

4.3 Hypothese 3 (Verhältnis zwischen Cue-exposuregruppe und Vergleichsgruppe bezüglich VACS und QSU)

Zwischen Cue-exposuregruppe und Vergleichsgruppe existieren keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Gewicht, Zig/d, Rauchdauer und FTND-Wert. Auch das Verhältnis der Probandenanzahl ist mit 16/12 relativ ausgeglichen. Diese annähernd gleichen, kontrollierten Ausgangsbedingungen erleichtern es, Unterschiede zwischen Cue-Exposuregruppe und Vergleichsgruppe bezüglich VACS- und QSU-Werten zu interpretieren.

Nach Tiffany et al (1990) zu urteilen, ist der Drang Drogen zu konsumieren im Langzeitgedächtnis gespeichert und kann durch Cue-exposure ausgelöst werden. Das bedeutet, dass die Cue-exposuregruppe im Gegensatz zur Vergleichsgruppe Craving verspüren und somit auch höhere QSU-/ bzw. VACS-Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum aufweisen müsste:

In der durchgeführten Studie zeigte sich zwar ein signifikanter Effekt für die QSU-/ und VACS 2-Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum und eine Abnahme der QSU-/VACS 2-Werte zwischen Sitzung 1 und Sitzung 2 (bedingt durch die Nikotinapplikation nach Sitzung 1), jedoch keine signifikanten Ergebnisse für die QSU-/VACS 2-Werte der Cue-Exposuregruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die VACS 1-Werte veränderten sich nicht signifikant über den Untersuchungszeitraum; außerdem gab es ebenfalls kein signifikantes Ergebnis für die Cue-Exposuregruppe im Vergleich zu den Teilnehmern der anderen Gruppe. Somit wurde in dieser Studie die These von Tiffany nicht bestätigt.

Daraufhin ergibt sich die Frage, warum zwar die QSU-/und VACS 2-Werte sowohl über den Untersuchungszeitraum, als auch über die Sitzungen miteinander korrelieren, die VACS 1-Werte jedoch nicht: Während mit der VACS1-Skala die Lust auf eine Zigarette erfragt wird, muss der Proband sich bei der VACS2-Skala entscheiden, ob eine Zigarette momentan sein Rauchverlangen lindern würde. Da sich der Inhalt dieser Skalen schwer

voneinander differenzieren lässt, kann man den Vorschlag von Mezinskis et al (2001) unterstützen, mehrere VACS-Skalen anzuwenden, um sich ein eindeutigeres Bild von den verschiedenen Dimensionen des Cravings machen zu können.

Außerdem wird an dieser These deutlich, dass man keinen generellen Konsensus treffen kann, wie Craving definiert ist und wie es genau gemessen werden kann (Szegedi et al, 2000).

Neben VACS-Skalen und QSU-Fragebögen existierten in vergleichbaren Studien auch Messinstrumente zur parallelen Beurteilung der aktuellen Stimmung der Probanden (Singleton et al, 2003). Dieses Messinstrument besteht aus neun Items; Validität und Reliabilität hierfür sind bestätigt. Hinter der Einführung dieser so genannten "moodform-Skala" steht die Beobachtung, dass schlechte, bzw. negative Stimmung Craving verstärken, positive Stimmung Craving abschwächen kann (Singleton et al, 2003).

Diese generelle Einschätzung der Stimmung des Probanden erscheint sinnvoll, da sich so der Reaktionsverlauf besser einschätzen und interpretieren lässt.

Neben den - in der ausgeführten Studie- verwendeten VACS-Skalen existieren ähnliche Messinstrumente, so genannte Likert-Skalen. Der einzige Unterschied hierbei ist allerdings, dass auf den Likert-Skalen Zahlen von 1 bis 6 vorgemerkt sind, zwischen denen sich der Proband bei der Cravingbeschreibung entscheiden muss (Mezinskis et al., 2001), auf den VACS-Skalen hat der Proband freie Wahl beim Eintragen des Cravinglevels, ohne festgesetzte Zahlen. Es lässt sich also darüber streiten, welche der beiden Skalen die sensitivere/bessere ist und hängt sicherlich individuell vom Probanden ab.

4.4 Hypothese 4 (Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Nikotin und den für die Beurteilung des Cravings relevanten Parametern FTND,QSU und VACS)

Die These basiert auf der Erwartung, dass Probanden mit niedrigen Nikotinspiegeln (Sitzung 1, Zeitpunkt 0) beim Ausfüllen der QSU-Fragebögen

und VACS-Skalen höhere Werte angeben als die gleichen Probanden zu anderen Zeitpunkten (Sitzung 2, Zeitpunkt 1; Sitzung 3, Zeitpunkt 2) mit höheren Nikotinspiegeln.

Der einmalig durchgeführte FTND sollte zu Anfang der ausgeführten Studie nur einen allgemeinen Aufschluss über das Rauchverhalten und Rauchverlangen wiedergeben, jedoch letztlich in Verbindung mit den QSU-Werten und VACS-Skalen gesehen und beurteilt werden.

Nach Auswertung der Ergebnisse zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen den für die Beurteilung des Cravings relevanten Variablen in Sitzung 1/Zeitpunkt 0 (Nikotin und FTND) und Sitzung 3/Zeitpunkt 2 (Nikotin und VACS). Diese Beobachtung lässt die Frage aufkommen, inwieweit FTND, QSU und VACS-Skalen ausreichende Messapparaturen für die exakte Beurteilung des Verlangens darstellen.

In der Literatur lassen sich hierzu diverse Meinungen finden: zum einen wird klar festgestellt, dass der FTND zwar gut sei um einen generellen "Suchtstatus" zu erheben, jedoch als einziges angewandtes Instrument nicht signifikant genug sei um eine Aussage zu treffen (Waters et al, 2003).

Zum anderen gab es ähnliche Cue-Exposurestudien, die nicht nur mit 2 VACS-Skalen, sondern mit 3 ausgeführt wurden (Szegedi et al, 2000): neben den zwei bekannten auch in unserer Studie aufgeführten Skalen (Material und Methoden), existierte eine zusätzliche, in der man die Stärke von auftretenden körperlichen Symptomen angeben konnte. So konnte sich der Versuchsleiter ein noch exakteres Bild vom Craving des individuellen Teilnehmers zu den drei Zeitpunkten verschaffen. Auch Mezinskis et al (2001) schlagen den Gebrauch mehrere VACS-Skalen vor, mit der Begründung, dass das Craving verschiedene Dimensionen habe und man versuchen müsse, sie alle abzudecken.

Die VACS-Skalen besitzen generell ein hohes Maß an Validität und eine große Reliabilitätsbreite (Singleton et al, 2003).

QSU-Fragebögen wurden in vergleichbaren Studien ebenfalls mehrmals

eingesetzt (Tiffany et al, 2000; Grüsser et al, 2000).

Neben den oben aufgeführten Messinstrumenten existieren noch weitere:

Der Sternberg Test zum Beispiel wird als sensitives Messwerk bei der Einschätzung des Cravings angegeben (Havermans et al, 2003):

Hierbei handelt es sich um einen Reaktionszeittest, der eventuell eine Alternative zu VACS-Skalen darstellen könnte, da der Proband sofort nach der Cue-Exposure (innerhalb von Sekunden) reagiert und nicht - wie in der ausgeführten Studie - die VACS-Skala erst nach wenigen Minuten bearbeiten kann. Ebenfalls eine Rolle spielen könnte, dass der Proband in der ausgeführten Studie die Möglichkeit hatte, sich kurz mit den anderen Teilnehmern zu unterhalten und nicht gezwungen war, konzentriert direkt nach der Cue exposure die Fragebögen auszufüllen.

Zusammengefasst kann man sagen, dass es viele Messapparaturen und kontroverse Meinungen diesbezüglich gibt. Allerdings werden in den meisten Studien FTND und VACS-Skalen zur Beurteilung des Cravings verwendet.

4.5 Probleme/ Einschränkungen in der Methodik und Verbesserungsvorschläge für nachfolgende Studien

Die Rekrutierung der Probanden stellte ein großes Problem dar:

Zunächst mussten zu Anfang einige Probanden wegen antidepressiver oder neuroleptischer Begleitmedikation ausgeschlossen werden. Des Weiteren stellten sich erst nach mehrmaligem Anschreiben von über 200 Personen letztlich 28 Probanden für die Studie zur Verfügung, obwohl sie ursprünglich für über 30 Teilnehmer geplant war.

In den einzelnen Telefonaten mit den sich zur Verfügung stellenden Probanden zeigte sich, dass die 8-stündige Abstinenz vor der Studie und der vierstündige Untersuchungszeitraum die meisten Teilnehmer abschreckten. Dies lag wahrscheinlich allerdings an der Tatsache, dass die Studie nur samstags und sonntags stattfand und die rekrutierten Probanden nicht gerne bereit waren, ihre Freizeit am Wochenende zu opfern. In vergleichbaren Cue-exposurestudien (Tiffany et al, 2000) werden allerdings längere Zeiträume von 2x6 Stunden

angegeben.

Des Weiteren schienen eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro und ein Frühstück für die Probanden keine angemessene Belohnung darzustellen. Einige Teilnehmer waren der Meinung, es läge ausschließlich an der Entlohnung, dass sich nur eine geringe Anzahl von Probanden rekrutieren ließ.

Am Tag der Studie ergaben sich weitere Probleme: einige Probanden erschienen nicht ohne abzusagen: so zog sich die Studie in die Länge und es mussten zusätzliche Termine ausgemacht werden. Außerdem gab es keine Abstinenzkontrolle durch CO-Messung der Ausatemluft, so dass man sich vor Beginn der Studie nicht sicher sein konnte, ob der Teilnehmer Nikotinkonsum jeglicher Art betrieben hatte und somit Probanden, die sich nicht an die 8-stündige Abstinenz gehalten hatten, nicht vor Beginn der Studie ausgeschlossen werden konnten.

In der Literatur gibt es zahlreiche Nikotinstudien, in denen die CO-Messung der Ausatemluft die Voraussetzung für die Teilnahme darstellte und Probanden, die den Test nicht bestanden, ausgeschlossen wurden (Tiffany et al, 2000; Havermans et al, 2003). Konsequenter Weise hätte man den Teilnehmern die Aufwandsentschädigung erst überweisen dürfen, nachdem die Laborergebnisse bestätigten, dass kein vorheriger Nikotinkonsum stattgefunden hatte: Wie die Ergebnisse im Nachhinein zeigten, haben zwei Probanden sicher Nikotin konsumiert.

Außerdem zeigten drei Teilnehmer panische Angst vor dem Legen eines venösen Zugangs: eine Probandin brach sogar beim Anblick der Nadel gleich die Studie ab. Außerdem kam es ein paar Mal vor, dass der gelegte Zugang sich trotz einer angehängten Ringerinfusionslösung (500 ml über 4 Stunden) verschloss und erneut ein venöser Zugang gelegt werden mußte.

Ein weiteres Problem stellte die Nikotintablette dar:

Bei der pharmakologischen Auswertung der Daten zeigte sich, dass die Probanden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, über einen längeren Zeitraum untersucht und eine höhere Dosis Nikotin verabreicht hätte werden

müssen. Diese Beobachtung hängt mit der Halbwertszeit des Nikotins zusammen; diese beträgt 0,5-2 Stunden (Benowitz et al, 1988), die Halbwertszeit von Cotinin 13-30 Stunden (Benowitz et al, 1993). Damit ist klar, dass die Probanden trotz achtstündiger Nikotinkarenz eine bestimmte Ausgangscotininkonzentration mit in den Studienbeginn einbringen und aus diesem Grund der Nikotinwert für die Beurteilung relevanter ist.

Da die Probanden in der ersten Stunde alle 20 Minuten Nikotin verabreicht bekamen, summierte sich zur ersten verabreichte Dosis die zweite, zur zweiten verabreichten Dosis die dritte hinzu, so dass sich der Nikotinspiegel stetig erhöhte und nicht innerhalb der vierstündigen Studiendauer abgebaut werden konnte. Optimaler Weise hätte man wahrscheinlich am besten zu Anfang der Studie 8mg auf einmal verabreicht oder, um den unangenehmen Geschmack zu vermeiden, das Nikotin in anderer Form verabreichen müssen. Dies ist allerdings nicht möglich, da eine einmalige Applikation von 8mg Nikotin mit starken Kreislaufbeschwerden bzw. Intoxikationszeichen einhergehen kann.

Giessing et al. (2006) beschreiben eine ähnliche Cue-Exposure Studie, in der Nikotinkaugummi angewendet wurde, allerdings nur in geringen Dosen von 1 und 2mg.

Viele Teilnehmer äußerten von Anfang an ein leichtes Brennen im Mundbereich oder bemängelten den unangenehmen Geschmack; vermutlich hielten sie sich deshalb auch nicht an die Vereinbarung die Tablette sublingual zergehen zu lassen, sondern schluckten sie herunter.

Unter diesen Umständen kann die Nikotintablette pharmakologisch nicht ihre gesamte Wirkung entfalten und können die Laborergebnisse bei einzelnen Probanden unter Umständen verfälscht sein.

Die Rekrutierung der Probanden für die Cue-Exposure stellte unter den 28 Teilnehmern kein Problem dar:

Sie wurden per Zufallsprinzip ausgewählt und waren ausnahmslos einverstanden teilzunehmen. Leider stellte sich bei der statistischen Auswertung

heraus, dass die Anzahl von 16 Teilnehmern für die Cue-Exposure zu gering war und daraus eine geringe statistische Power und eine geringere Aussagekraft resultierte. In vergleichbaren Studien wurden Cue-Exposureexperimente an einem Patientenkollektiv der Größenordnung zwischen 35-141 Probanden durchgeführt (Havermans et al, 2003; Tiffany et al, 2000; Szegedi et al, 2000). Leider stellte sich in der durchgeführten Cue-Exposurestudie keine größere Teilnehmerzahl zur Verfügung.

Auffallend war des Weiteren, dass alle Teilnehmer mit zunehmender Dauer der Studie immer weniger konzentriert und überlegt die QSU-Fragebögen beantworteten. Sie gaben dies auch zu und kreuzten oft irgendeine beliebige Antwort an, ohne darüber nachzudenken.

Nachfolgende Studien könnten - durch Vermeidung der aufgetretenen Probleme - bessere Ergebnisse erzielen, sofern dies möglich ist.

4.6 Persönliche Beobachtungen und subjektive Einschätzungen

Obwohl sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse zeigten, ließen sich trotzdem interessante Beobachtungen treffen:

Zum Einen gaben die Probanden an, dass sich die Stärke ihres Cravings im Studienverlauf veränderte. Zu Beginn der Studie (nach 8-stündiger Nikotinabstinenz) gaben sie an ein wesentlich höheres Craving zu verspüren bei Präsentation des Rauchervideos, als nach Applikation der Nikotintabletten.

Zum Anderen gaben die meisten Studienteilnehmer nach Abschluss der Studie ein so starkes Craving an, dass sie vorhatten, als erstes eine Zigarette zu rauchen.

Diese Beobachtung lässt eine interessante Schlussfolgerung zu: Trotz statistisch nicht signifikant messbarer Zusammenhänge zwischen Craving und Nikotinkonzentration im Blut, verspüren die Probanden ein subjektiv nicht messbares, psychisches oder gewohnheitsmäßiges Verlangen. Gerade dieses nicht fassbare psychische Verlangen ist es auch, was die dauerhafte Therapie der Nikotinabhängigkeit so schwierig zu machen scheint.

5 Zusammenfassung

In der Forschung gibt es diverse Ergebnisse und Meinungen bezüglich der Beziehung zwischen Craving und Stimulus. Deshalb war es Ziel dieser Studie zu klären, wie die Studienteilnehmer nach 8-stündiger Nikotinabstinenz und Applikation von 8mg Nikotin auf einen ihnen präsentierten Stimulus ("Rauchervideo") reagieren.

Außerdem sollte geklärt werden, ob es eine Beziehung zwischen der auf den Stimulus physiologischen Reaktion und dem subjektiv angegebenen Craving gab und ob Teilnehmer der Cue-Exposuregruppe im Gegensatz zur Vergleichsgruppe höhere visuelle Analogskalawerte (VACS)-/bzw. Questionnaire on Smoking Urges (QSU)-Werte aufwiesen. Darüber hinaus kam die Frage auf, ob es signifikante Korrelationen zwischen dem Nikotinspiegel der Probanden und dem für das Craving relevanten Parametern des Fagerstöm-Tests für Nikotinabhängigkeit (FTND), QSU und VACS-Skalen gab.

Obwohl die Studienteilnehmer annähernd gleiche Ausgangsbedingungen (Alter, Geschlecht, Zig/d, Rauchdauer, Probandenverteilung und FTND-Wert) hatten, ergab sich keine signifikante Beziehung zwischen der Nikotinkonzentration und den physiologischen Parametern des Cravings (Hautleitfähigkeitsniveau „SCL“ und Pulsamplitude) über alle Sitzungen. Dafür könnte es mehrere Erklärungen geben: neben der relativ kurzen Abstinenzzeit vor der Nikotingabe kann auch die Tatsache, dass die Probanden nicht isoliert in einem Raum, sondern von anderen Teilnehmern jederzeit abgelenkt werden konnten, einen Rolle spielen. Außerdem sind die Ergebnisse der einzelnen Teilnehmer schwer zu interpretieren, da keine neutralen Stimuli als Vergleichsmöglichkeit verwendet wurden.

Ebenfalls zeigte sich bei der Auswertung der Ergebnisse keine signifikante Korrelation zwischen subjektiv angegebenem Craving und physiologisch gemessener Reaktion bei Präsentation des Stimulus "Rauchervideo". Die Tatsache, dass das Rauchervideo an sich wenige Probanden subjektiv angesprochen hat, kann daran liegen, dass nicht alle Menschen durch optische,

manche nur durch olfaktorische Reize zum Craving verleitet werden. Auch können hierbei schon Kleinigkeiten, wie zum Beispiel das Rauchen der Lieblingszigarettenmarke eine Rolle spielen. Des Weiteren wurde versäumt, bei den Probanden den CO-Gehalt der Ausatemluft zu messen. Damit war vor Beginn der Studie nicht sichergestellt, dass der Proband abstinent war und dadurch auch für die Auswertung objektiv mit Craving reagieren konnte.

Auch die Untersuchung zwischen Cue-Exposuregruppe und Vergleichsgruppe bezüglich QSU und VACS1-Werten über den gesamten Untersuchungszeitraum zeigte keine signifikanten Ergebnisse; allerdings gab es signifikante Effekte für VACS2-Werte. Es war außerdem eine signifikante Reduktion der QSU- und VACS2-Werte zwischen Sitzung 1 und Sitzung 2 zu erkennen.

Das Gleiche gilt auch für Korrelationen zwischen den für das Craving relevanten Parametern FTND/QSU-/ VACS-Werten und den Nikotinspiegeln, die nur in Sitzung 1 und Sitzung 3 signifikante Beziehungen erkennen ließen. Außerdem könnte hier auch eine Rolle spielen, dass die Probanden mit zunehmender Dauer immer unkonzentrierter ihre Fragebögen ausfüllten.

Die geringe Fallzahl der Probanden ist dafür verantwortlich, dass die Studie eine verminderte statistische Aussagekraft besitzt. Größere Teilnehmerkollektive wären notwendig gewesen, um die Fragestellung der vorliegenden Arbeit exakter zu klären. Außerdem wären längere Abstinenzzeiten vor Beginn der Studie sinnvoller, wie sich in vergleichbaren Studien erwiesen hat. Auch die Anwendung weiterer Stimuli hätten eventuell signifikantere Ergebnisse geliefert. Die Arbeit zeigt, dass sich der Begriff Craving nicht allgemein definieren / messen lässt und es auch in der Literatur diesbezüglich keine allgemein gültigen Aussagen, Messinstrumente und Beurteilungen gibt.

6 Anhang

6.1 Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTND)

1. Wann nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?

Innerhalb von 5 Minuten	3 Punkte
Innerhalb von 6-30 Minuten	2 Punkte
Innerhalb von 31-60 Minuten	1 Punkt
Nach 60 Minuten	0 Punkte

2. Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z. B. Kino, Bücherei usw.), das Rauchen sein zu lassen?

Ja	1 Punkt
Nein	0 Punkte

3. Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen?

Die Erste am Morgen	1 Punkt
Andere	0 Punkte

4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie im Allgemeinen pro Tag?

Bis 10	0 Punkte
11-20	1 Punkt
21-30	2 Punkte
Mehr als 30	3 Punkte

5. Rauchen Sie am Morgen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages?

Ja	1 Punkt
Nein	0 Punkte

6. Kommt es vor, dass Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen?

Ja	1 Punkt
Nein	0 Punkte

Summe: Punkte

Fragebogen 1: Deutsche Übersetzung des „Fagerström Test for Nicotine Dependence“ (FTND) (Heatherton et al. 1991)

6.2 Deutsche Fassung des „Questionnaire on Smoking Urges“ (QSU-G)

Bitte kennzeichnen Sie die für Sie zutreffende Einschätzung mit einem Kreis:
stimmt überhaupt nicht 1—2—3—4—5—6—7 stimmt völlig

1. Rauchen würde mir jetzt dazu verhelfen, mich sehr gut zu fühlen. 1 2 3 4 5 6 7
2. Ich wäre weniger reizbar, wenn ich jetzt rauchen könnte. 1 2 3 4 5 6 7
3. Nichts wäre besser, als jetzt eine Zigarette zu rauchen. 1 2 3 4 5 6 7
4. Mir fehlt das Rauchen jetzt gerade *nicht*. 1 2 3 4 5 6 7
5. Ich werde rauchen, sobald ich wieder die Möglichkeit dazu bekomme. 1 2 3 4 5 6 7
6. Ich möchte jetzt *nicht* rauchen. 1 2 3 4 5 6 7
7. Rauchen würde meine schlechte Stimmung deutlich verbessern. 1 2 3 4 5 6 7
8. Rauchen würde mir jetzt *nicht* helfen, mich zu beruhigen. 1 2 3 4 5 6 7
9. Wenn ich jetzt eine Zigarette angeboten bekäme, würde ich sie sofort rauchen. 1 2 3 4 5 6 7
10. Ich könnte ab sofort für eine lange Zeit auf das Rauchen verzichten. 1 2 3 4 5 6 7
11. Jetzt eine Zigarette zu rauchen, wäre *nicht* angenehm. 1 2 3 4 5 6 7
12. Wenn ich jetzt im Moment rauchen würde, wäre ich weniger gelangweilt. 1 2 3 4 5 6 7
13. Das Einzige, was ich jetzt gerne hätte, wäre eine Zigarette. 1 2 3 4 5 6 7
14. Wenn ich jetzt eine Zigarette rauchen würde, würde ich mich weniger müde fühlen. 1 2 3 4 5 6 7
15. Jetzt zu rauchen, würde mich glücklicher machen. 1 2 3 4 5 6 7
16. Sogar, wenn es jetzt möglich wäre, würde ich wahrscheinlich *nicht* rauchen. 1 2 3 4 5 6 7
17. Ich habe jetzt gerade keinen Wunsch nach einer 1 2 3 4 5 6 7

Zigarette.

18. Mein Wunsch nach einer Zigarette scheint gerade so stark zu sein, dass er mich zu überwältigen droht. 1 2 3 4 5 6 7
19. Wenn ich jetzt rauchen würde, erschiene mir fast alles in Ordnung. 1 2 3 4 5 6 7
20. Ich sehne mich gerade nach einer Zigarette. 1 2 3 4 5 6 7
21. Ich würde eine Zigarette jetzt *nicht* genießen. 1 2 3 4 5 6 7
22. Eine Zigarette würde jetzt *nicht* gut schmecken. 1 2 3 4 5 6 7
23. Ich verspüre jetzt gerade den Drang nach einer Zigarette. 1 2 3 4 5 6 7
24. Ich hätte die Dinge gerade besser im Griff, wenn ich rauchen würde. 1 2 3 4 5 6 7
25. Ich werde rauchen, sobald ich die Möglichkeit dazu habe. 1 2 3 4 5 6 7
26. Ich würde mich körperlich *nicht* besser fühlen, wenn ich jetzt rauchen würde. 1 2 3 4 5 6 7
27. Eine Zigarette wäre jetzt *nicht* sehr befriedigend. 1 2 3 4 5 6 7
28. Wenn ich jetzt eine angezündete Zigarette in der Hand hätte, würde ich sie wahrscheinlich gar *nicht* rauchen. 1 2 3 4 5 6 7
29. Wenn ich jetzt rauchen würde, könnte ich klarer denken. 1 2 3 4 5 6 7
30. Ich würde fast alles tun, um jetzt eine Zigarette zu bekommen. 1 2 3 4 5 6 7
31. Ich muss jetzt rauchen. 1 2 3 4 5 6 7
32. Gerade jetzt habe ich *nicht* vor zu rauchen. 1 2 3 4 5 6 7

Fragebogen 2: Deutsche Fassung des „Questionnaire on Smoking Urges“ (QSU-G)

6.3 Visual Analog Craving Scale

Visual Analog Craving Scale

Wie stark ist jetzt Ihre Lust auf eine Zigarette?

keine Lust

sehr starke Lust

Würden Sie erwarten, dass sich Ihr Rauchverlangen durch eine Zigarette gelindert würde?

keine Linderung

sehr starke Linderung

6.4 Abkürzungen

FTND_{tot}=FTND-Gesamtwert

BQSU_{tot}=QSU-Wert zum Zeitpunkt 0 min

T2QSU_{tot}=QSU-Wert zum Zeitpunkt 120 min

T4QSU_{tot}=QSU-Wert zum Zeitpunkt 240 min

BVACS1=VACS1-Wert zum Zeitpunkt 0 min

BVACS2=VACS2-Wert zum Zeitpunkt 0 min

T2VACS1=VACS1-Wert zum Zeitpunkt 120 min

T2VACS2=VACS2-Wert zum Zeitpunkt 120 min

T4VACS1=VACS1-Wert zum Zeitpunkt 240 min

T4VACS2=VACS2-Wert zum Zeitpunkt 240 min

Nic₀=Nikotinsерumkonzentration zum Zeitpunkt 0 min

Nic₁₂₀=Nikotinsерumkonzentration zum Zeitpunkt 120 min

Nic₂₄₀=Nikotinsерumkonzentration zum Zeitpunkt 240 min

Zig.d=Zigaretten pro Tag

KG=Körpergewicht

SCL=kin conduction level=Hautleitfähigkeit

7 Literaturverzeichnis

- Batra, A., G. Buchkremer (1995). Die Raucherentwöhnung mit Nikotinpflaster. *ZaeF*. 89: 505-509.
- Batra, A. (1996). Raucherentwöhnung – aktueller Stand und künftige Entwicklungen. *Praxis der Klinischen Verhaltensmedizin und Rehabilitation*. Heft 34.
- Batra, A. (2002). Tabakabhängigkeit – evidenzbasierte Strategien der Behandlung. *ZaeFQ*. 96: 218-286.
- Batra, A., S. E. Collins, I. Torchalla, M. Schröter und G. Buchkremer (2007). Multidimensional smoker profiles and their prediction of smoking following a pharmobehavioral intervention. *Journal of Substance Abuse Treatment*. i.p.
- Benowitz, N. L. (1988). Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med*. 319(20): 1318-30.
- Benowitz, N. L., P. Jacob, 3rd, I. Fong und S. Gupta (1994). Nicotine metabolic profile in man: comparison of cigarette smoking and transdermal nicotine. *J Pharmacol Exp Ther*. 268(1): 296-303.
- Britton, J. (2000). Bupropion: A new treatment for smokers. *British Medical Journal*. 321(7253): 65-66.
- Buchkremer, G., A. Batra (1996). Tabak-Abhängigkeit. *Krankenhauspsychiatrie*. 7: 162-167.
- Cashman, J. R., S. B. Park, Z. C. Yang, S. A. Wrighton, P. Jacob, 3rd und N. L. Benowitz (1992). Metabolism of nicotine by human liver microsomes: stereoselective formation of trans-nicotine N'-oxide. *Chem Res Toxicol*. 5(5): 639-46.
- Cogswell, J. J., E. B. Mitchell, J. Alexander (1987). Parental smoking, breast feeding and respiratory infection in development of allergic diseases. *Archives of Disease in Childhood*. 62: 338-344.
- Cox, L. S., S. T. Tiffany, A. G. Christen (2001). Evaluation of the brief questionnaire of smoking urges in laboratory and clinical settings. *Nicotine. Tob Res*. 3: 7-16.
- Dale, L. C., R. D. Hurt, K. P. Offord, G. M. Lawson, I. T. Croghan, D. R. Schroeder (1995). High dose nicotine patch therapy. Percentage of replacement and smoking cessation. *Jama*. 274(17): 1390-1391.
- Dani, J. A., S. Heinemann (1996). Molecular and cellular aspects of nicotine abus. *Neuron*. 16(5): 905-908.
- Danis, P. G., T. L. Seaton (1997). Helping your patients quit smoking. *American Family Physician*. 55(4): 1207-14.
- Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (2000-2002). *Jahrbuch Sucht*. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (2003-2006). *Jahrbuch Sucht*.
- Dierker, L. C., S. Avenevoli, M. Stolar, K. R. Merikangas (2002). Smoking and depression: An examination of mechanism of comorbidity. *Am J Psychiatry*. 159: 947-953.
- Dilling, H., W. Mombour, M. H. Schmidt (1991). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F). Göttingen, Huber.
- Doblies, G. (2006). Mündliches unveröffentlichtes Zitat.

- Drummond, D. C., T. Cooper, S. P. Glautier (1990). Conditioned learning in alcohol dependence: implications for cue exposure treatment. *British Journal of Addiction*. 85: 725-743.
- Fabre, L. E., H. K. Brodie, D. Garver, W. W. Zung (1983). A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed persons. *J Clin Psychiatry*. 44(5P+2): 88-94.
- Fagerström, K. O., N. G. Schneider (1989). Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*. 12: 159-181.
- Fagerström, K. O., N. G. Schneider, E. Lunell (1993). Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatment for tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology*. 111(3): 271- 277.
- Fagerström, K. O., U. Säwe (1996). The pathophysiology of nicotine dependence: treatment options and the cardiovascular safety of nicotine. *Cardiovascular Risk Factors*. 6: 135-143.
- Fernandez, R., C. Lorrain, P. Zapata (2002). Acute ventilatory and circulatory reactions evoked by nicotine. Are they exciting or depressive. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 133(3): 173-82.
- Friedrich, H. M., A. Batra (2002). Biologische und psychosoziale Bedingungen der Tabakabhängigkeit. *Z Med Psychol* 11: 157-163.
- Fukami, T., M. Nakajima, E. Higashi, H. Yamanka, H. Sakai, H. L. McLeod, T. Yokoi (2005). Characterisation of novel CYP2A6 polymorphic alleles that effect enzymatic activity. *Drug Metab Dispos*. 33(8): 1202-10.
- Giessing, C., C. M. Thiel, F. Rösler, G. R. Fink (2006). The modulatory effects of nicotine on parietal cortex activity in a cued target detection task depend on cue reliability. *Neuroscience*. 137(3): 853-864.
- Gorelick, D. A., J. Rose, M. E. Jarvik (1988). Effect of naloxone on cigarette smoking. *J Subst Abuse*. 1: 153-159.
- Grüsser, S. M., A. Heinz, H. Flor (2000). Standardized stimuli to assess drug craving and drug memory in addicts. *J Neural Transm*. 107: 715-720.
- Hajek, P. (1994). Treatment for smokers. *Addiction*. 89: 1543-1549.
- Hanna, S. T. (2005). Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 47(3): 348-358.
- Havermans, R. C., S. Debaere, F. T. Y. Smulders, R. W. Wiers, A. T. M. Jansen (2003). Effect of cue exposure, urge to smoke, and nicotine deprivation on cognitive performance in smokers. *Psychology of Addictive Behaviors*. 17(4): 336-339.
- Heatheron, T. F., L. T. Kozlowski, R. C. Frecker und K. O. Fagerström (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 86(9): 1119-27.
- Hukkanen, J., P. Jacob, 3rd und N. L. Benowitz (2005). Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*. 57(1): 79-115.
- Hurt, R. D., L. C. Dale, K. P. Offord, B. K. Bruce, F. L. McClaine, K. M. Eberman (1992). Inpatient treatment of severe nicotine dependence. *Mayo Clin Proc*. 67: 823-828.
- Hurt, R. D. (1999). New medications for nicotine dependence treatment. *Nicotine and Tobacco Research*. 1(2): 175-9.

- Jiang, A., M. Chi (1994). Analysis of therapeutic effects of acupuncture on abstinence from smoking. *J Tradit Chin Med.* 14(1): 56-63.
- Kubota, T., C. Nakajima-Taniguchi, T. Fukuda, M. Funamoto, M. Maeda, E. Tange, R. Ueki, K. Kawashima, H. Hara, V. Fujio, J. Azuma (2006). CYP2A6 polymorphism are associated with nicotine dep and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *Pharmacogenomics.* 6(2): 115-9.
- Kunze, M., R. Schoberberger, T. Abelin, F. Gutzwiller, U. Keil, W. Kruse, H. Matthys (1992). Rauchertherapie: Consensus in den deutschsprachigen Ländern. *Soz Präventivmed.* 37: 223-230.
- Kunze, M. (1997). Harm reduction: The possible role of nicotine replacement. In: C. T. Bollinger, K. O. Fagerström. *The tobacco epidemic. Pro Respir Res.* Basel, Karger. 28: 190-198.
- Kunze, U., A. Schmeiser-Rieder und R. Schoberberger (1998). European Medical Association Smoking or Health (EMASH)--consensus on smoking cessation: guidelines for physicians. *Soz Praventivmed.* 43(3): 167-72.
- Lerman, C., R. Tyndale, F. Patterson, E. P. Wileyto, P. G. Shields, A. Pinto, N. Benowitz (2006). Nicotine metabolite ratio predicts efficiency of transdermal nicotine for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther.* 79(6): 600-8.
- Malaiyandi, V., E. M. Sellers und R. F. Tyndale (2005). Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors of nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther.* 77(3): 145-58.
- McBride, P. E. (1992). The health consequences of smoking Cardiovascular diseases. *Med Clin North Am.* 76(2): 333-53.
- Mezinskis, J. P., L. Honos-Webb, F. Kropp, E. Somoza (2001). The measurement of craving. *Journal of addictive diseases.* 20(3)
- Miller, N. S., J. A. Coccores (1993). Nicotine dependence: Diagnosis, chemistry, and pharmacologic treatments. *Pediatr Rev.* 14: 275-279.
- Molander, L., E. Lunell, K. O. Fagerström (2000). Reduction of tobacco withdrawal symptoms with a sublingual nicotine tablet: a placebo controlled study. 2(2): 187-191.
- Müller, V., R. F. Mucha, K. Ackermann und P. Pauli (2001). Die Erfassung des Cravings bei Rauchern mit einer deutschen Version des "Questionnaire on Smoking Urges" (QSU-G). *Zeitschrift für Klinische Psychologie.* 30(3): 164-171.
- Niaura, R., M. G. Goldstein, D. B. Abrams (1994). Matching high- and low-dependence smokers to self-help treatment with or without nicotine replacement. *Preventive Medicine.* 23(1): 70-7.
- Nehmeth-Coslett, R., J. E. Henningfield (1986). Effects of nicotine chewing gum on cigarette smoking and subjective and physiological effects. *Clinical Pharmacology and therapeutics.* 39(6): 625-30.
- Newcomb, P. A., P. P. Carbone (1992). The health consequences of smoking cancer. *Med Clin North Am.* 76(2): 305-31.
- Ortner, R., S. D. Schindler, P. Kraigher, A. Mendelson, G. Fischer (2002). Women addicted to nicotine. *Archives of women mental health.* 4(4): 103-109.

- Peto, R., A. D. Lopez, J. Boreham, M. Thun, C. Heath (1994). Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. *Oxford, Oxford University Press*.
- Raw, M., A. McNeill, R. West (1998). Smoking cessation guidelines for health professionals. A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. *Thorax*. 53(5): 1-18.
- Saß, H., H. U. Wittchen, M. Zaudig (1996). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe.
- Schoberberger, R. (2002). Therapie der Nikotinabhängigkeit. *Zeitschrift für medizinische Psychologie*. 11(4): 165-170.
- Sherman, C. B. (1992). Health consequences of cigarette smoking. Pulmonary diseases. *Med Clin North Am*. 76(2): 355-75.
- Silagy, C., T. Lancaster, L. Stead, D. Mant, G. Fowler (2004). Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Department of primary care*. (3): CD 000146.
- Singleton, E. G., L. M. Anderson, S. J. Heishmann (2003). Reliability and validity of the Tobacco Craving Questionnaire and validation of a craving-induction procedure using multiple measures of craving and mood. *Addiction*. 98: 1537-1546.
- Solberg, Y., M. Rosner, M. Belkin (1998). The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Surv Ophthalmol*. 42(6): 535-47.
- Stapelton, J. A., M. A. H. Russell, C. Feyerabend, S. M. Wiseman, G. Gustavsson, U. Sawe (1995). Dose effects and predictas of outcome in a randomized trial of transdermal nicotine patches in general practice. *Addiction*. 90(31)
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2004). Rauchverhalten in Deutschland, Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998.
- Szegedi, A., B. Lörch, A. Scheurich, A. Ruppe, M. Hautzinger, H. Wetzel (2000). Cue exposure in alcohol dependent patients: preliminary evidence for different types of cue reactivity. *J Neural Transm*. 107: 721-730.
- Tiffany, S. T., L. S. Cox, C. A. Elash (2000). Effects of transdermal nicotine patches on abstinence-induced and cue-elicited craving in cigarette smokers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 68(2): 233-240.
- Tutka, P., J. Mosiewicz, M. Wielosz (2005). Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacol Rep*. 57(2): 143-53.
- Wallström, M., F. Nilsson, J. M. Hirsch (2000). A randomized, double-blind placebo controlled clinical evaluation of a nicotine sublingual tablet in smoking cessation. *Addiction*. 95(8): 1161.
- Waters, A. J., S. Shiffman, B. P. Bradley, K. Mogg (2002). Attentional shifts to smoking cues in smokers. *Addiction*. 98: 1409-1417.
- WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg (2006). Tabakkonsum in Deutschland, Tabakentwöhnung, Tabakabhängigkeit.
- Wilson, D. M., H. Geliatly-Frey, H. C. Baumann (1998). Initial experience of McMaster Smoke-Stop. *Canadian Family Physician*. 44: 1310-8.
- Wissenschaftliches Kuratorium der deutschen Hauptstelle für Suchtfragen

- (2003). Tabakabhängigkeit. *Suchtmedizinische Reihe*. Band 2
- Wong, J. G. (1993). How to help your patients quit smoking. Strategies that work. *Postgraduate medicine*. 94(1): 197-201.
- Yildiz, D. (2004). Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol*. 43(6): 619-32.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Anil Batra für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung und seine Unterstützung bedanken.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dr. Gunter Doblies, der bei Auswertung der Cue-exposure geholfen hat, sowie Frau Susan Collins, Ph.D., die die statistische Auswertung betreut und sich in stundenlanger Arbeit jedem Problem gewidmet hat.

Vielen Dank auch an Herrn Dipl. chem. Gisbert Farger und allen Mitarbeitern im Labor, die an der Auswertung der Studie beteiligt waren.

Herzlichen Dank auch an Frau Kaiser, die immer hilfsbereit war und an den Studientagen am Wochenende bei der Vorbereitung jedes Studientages eine große Unterstützung war.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Eva-Carina Aebert
Geb-datum: 7.3.1981
Geburtsort: Schwäbisch Hall
Familienstand: ledig
Eltern: Monika Aebert, geb. Wieland
Prof. Hermann Aebert
Geschwister: Armin Aebert
Victoria Aebert

Schulischer Werdegang:

1988/1989 Grundschule Schwäbisch Hall
1990/1991 Grundschule Hannover
1992-2000 Albertus-Magnus-Gymnasium Regensburg

Hochschulbildung:

WS 2000/2001 Immatrikulation Universität Ulm
SS 2003 Immatrikulation Universität Greifswald
WS 2003/2004 Immatrikulation Universität Tübingen

Praktisches Jahr (Beginn August 2006):

1. Terial: Wahlfach Allgemeinmedizin in Leinfelden-Echterdingen
2. Terial: Chirurgie am Lehrkrankenhaus Böblingen-Sindelfingen
3. Terial: Innere am Lehrkrankenhaus Böblingen-Sindelfingen
27.11.2007 Ärztliche Prüfung