

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Tübingen

Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer

**Untersuchung der Nikotinkinetik in Abhängigkeit von
biologischen und rauchanamnestischen Variablen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Oliver Frank Bannier

aus

Reutlingen

2008

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth

1. Berichtstatter: Professor Dr. A. Batra

2. Berichtstatter: Privatdozent Dr. K. Mörike

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	3
1.2	Nikotin	6
1.3	Nikotinwirkung.....	8
1.4	Nikotinmetabolismus	12
1.5	Cytochrom P450 CYP2A6.....	18
1.6	Nikotintoxizität / Folgen des Tabakabusus	21
1.6.1	Nikotintoxizität.....	21
1.6.2	Folgen des Tabakabusus	24
1.7	Fragestellung der Arbeit.....	28
2	Material und Methodik	30
2.1	Probanden	30
2.1.1	Rekrutierung	30
2.1.2	Auswahlkriterien.....	30
2.2	Studienablauf	32
2.2.1	Vorbereitung.....	32
2.2.2	Studiendurchführung.....	32
2.3	Material	35
2.3.1	Die Fragebögen	35
2.3.2	Verwendete Materialien für den klinischen Teil	37
2.4	Quantitative Bestimmung von Nikotin und Cotinin im Serum.....	37
2.4.1	Prinzip der Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie	37
2.4.2	Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie-System	39
2.4.3	Probenaufbereitung	39
2.4.4	Chromatographische Bestimmung	40
2.4.5	Verwendete Materialien und Geräte.....	41
2.5	Statistische Auswertung	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	43
3.2	Ergebnisse der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	45

3.3	Nikotin- und Cotininausgangskonzentrationen.....	45
3.4	Nikotin- und Cotininkonzentrationskurven während der vierstündigen Untersuchung.....	47
3.4.1	Nikotinkonzentrationskurven	47
3.4.2	Cotininkonzentrationskurven.....	50
3.5	Nikotin- und Cotininkinetik	52
3.6	Craving während der Untersuchung	56
3.6.1	Betrachtung der Questionnaire on Smoking Urges (QSU)-Werte während des vierstündigen Untersuchungszeitraumes.....	56
3.6.2	Betrachtung der Visual Analog Craving Scale (VACS)-Werte während des vierstündigen Untersuchungszeitraumes	58
3.7	Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht, Gewicht, Zigaretten pro Tag, Rauchdauer, FTND-Gesamtwert und CYP2A6-Genotyp auf die Nikotinkinetik.....	61
3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
4	Diskussion	64
4.1	Hypothese 1 (Einfluss des Geschlechts auf dem Nikotinmetabolismus)	64
4.2	Hypothese 2 (Korrelation zwischen Körpergewicht und Nikotin- und Cotininserumkonzentration)	65
4.3	Hypothese 3 (Zusammenhang zwischen Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag und Nikotinstoffwechsel)	65
4.4	Hypothese 4 (Verhältnis von Rauchdauer und Nikotinstoffwechsel) ...	66
4.5	Hypothese 5 (Zusammenhang zwischen FTND-Gesamtwert und Nikotinstoffwechsel).....	67
4.6	Hypothese 6 (Korrelation zwischen Nikotin- und Cotininserum- konzentration und Alter)	67
4.7	Hypothese 7 (Einfluss des CYP2A6-Genotyps auf den Nikotinmetabolismus).....	68
4.8	Diskussion der Methodik und Verbesserungsvorschläge für nachfolgende Studien	69
4.9	Craving während der Untersuchung	72

5	Zusammenfassung	75
6	Anhang	77
6.1	Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTND)	77
6.2	Deutsche Fassung des „Questionnaire on Smoking Urges“ (QSU)	78
6.3	Visual Analog Craving Scale (VACS)	80
6.4	Korrelationen von Alter, Gewicht, Zigaretten pro Tag, Rauchdauer, FTND-Gesamtwert, QSU-Gesamtwert und VACS-Werte mit Nikotin- und Cotininserum-konzentrationen (modifizierte Bonferroni-Tests)	81
6.5	Korrelationen von Alter, Geschlecht, Gewicht und Zigaretten pro Tag mit Nikotin- und Cotininserumkonzentrationen.....	88
6.6	Korrelationen von Geschlecht mit Nikotin- und Cotininserumkonzentrationen (Mann-Whitney-U-Test)	91
7	Literaturverzeichnis	92

1 Einleitung

Der Zigarettenkonsum stellt in Deutschland nach wie vor das bedeutendste einzelne Gesundheitsrisiko und die führende Ursache frühzeitiger Sterblichkeit dar (WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum 2006). Der Konsum von Tabak zieht nicht nur ein gesundheitliches Risiko für das rauchende Individuum nach sich, sondern hat vor allem gesellschaftliche Auswirkungen durch den Nebenstromrauch und das sogenannte Passivrauchen.

Allein in Deutschland sterben jedes Jahr 140 000 Menschen infolge von Krankheiten, die sich mit dem Tabakkonsum in Verbindung bringen lassen. Die jährlichen Folgekosten für dieses gesundheitliche Desaster belaufen sich auf 17 Milliarden Euro. Laut Schätzungen der Deutschen Gesellschaft für Nikotinforschung sind die tatsächlichen Folgekosten sogar um ein Vielfaches höher (70-80 Milliarden Euro pro Jahr) (DHS 2006).

Die Ursachen des Tabakkonsums sind vielfältig: hohes Suchtpotenzial, mangelhafter Jugendschutz, uneingeschränkte Verfügbarkeit der Tabakwaren, immer noch zu geringer Preis, manipulative Tabakwerbung und eine in den letzten Jahrzehnten kaum wahrnehmbare Tabakkontrollpolitik.

Täglich wird man mit Zigarettenwerbung konfrontiert, sei es durch Werbung im Kino, auf Lifasssäulen, auf Plakatwänden, in Zeitschriften, etc. Immer wird der Eindruck vermittelt, dass durch Zigarettenkonsum das Leben abenteuerlicher, schöner und einfach besser wäre. Raucher seien erwachsen, reif, attraktiv, spontan, frei, weltoffen, etc.

Dabei scheinen die Raucher zu verdrängen, was in großen, fett gedruckten Buchstaben als Warnung auf jeder Zigaretenschachtel steht:

„Rauchen kann tödlich sein“; „Rauchen gefährdet die Gesundheit“; „Rauchen macht sehr schnell abhängig: Fangen Sie gar nicht erst an!“; „Rauchen führt zur Verstopfung der Arterien und verursacht Herzinfarkte und Schlaganfälle“; „Rauchen verursacht Lungenkrebs“; „Rauchen fügt Ihnen und den Menschen in

Ihrer Umgebung erheblichen Schaden zu“; „Wer das Rauchen aufgibt, verringert das Risiko tödlicher Herz- und Lungenerkrankungen“ (FCTC 2005).

Das Ziel der Gesundheitspolitik muss eine erfolgreiche Absenkung des Rauchverhaltens in allen Bevölkerungsgruppen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen sein.

Dies kann erreicht werden durch: drastische Tabaksteuererhöhungen, Bekämpfung des Zigarettenschmuggels, ein umfassendes Tabakwerbeverbot, Abschaffung der Zigarettensautomaten, Durchsetzung des Nichtraucher-schutzes und Schaffung rauchfreier Zonen, Produktregulation von Tabakwaren, umfassende Verbraucherinformationen, große Warnhinweise auf Zigarettenspackungen, Verkaufsbeschränkungen mit entsprechenden Kontrollen und vielfältige Angebote der Tabakentwöhnung.

In den letzten Jahren wurden die schädlichen Auswirkungen des Passivrauchens immer mehr zum Streitthema in Deutschland, sei es durch Aktionen wie „rauchfreie Schulen“, „rauchfreie Krankenhäuser“, durch Rauchverbote in öffentlichen Verkehrsmitteln seitens der Betreiber oder durch Regularien und Gesetze von Rauchverboten in Restaurants, Gaststätten und auf öffentlichen Plätzen (WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum 2006).

Der Nebenstromrauch (Passivrauch) ist letztlich mindestens genauso schädlich wie der Hauptstromrauch, den ein Raucher einatmet. Der Nebenstromrauch enthält zweieinhalbmal soviel Kohlenmonoxid wie der Hauptstromrauch und ist schadstoffreicher. Die Partikel des Nebenstromrauchs sind außerdem kleiner, dringen leichter in die entferntesten Lungenalveolen ein und bleiben dort haften (DHS 2003).

Um Rauchern bessere und effektivere Raucherentwöhnungstherapien anbieten zu können, ist es von großer Bedeutung, ein umfassendes Wissen über die Ursachen der Tabakabhängigkeit zu erlangen.

In dieser Studie wird der Einfluss von biologischen und rauchanamnestischen Variablen auf die Nikotinkinetik untersucht.

1.1 Epidemiologie

Es werden täglich weltweit ungefähr 15 Milliarden Zigaretten verkauft, d.h. 10 Millionen Stück jede Minute. Aktuell rauchen weltweit etwa 1,3 Milliarden Menschen. Es wird davon ausgegangen, dass 650 Millionen, also die Hälfte, vorzeitig an durch Tabakkonsum verursachten Erkrankungen versterben. Man rechnet mit einem Anstieg der Raucher von heute 1,3 Milliarden auf 1,7 Milliarden Menschen bis zum Jahr 2025.

Im Jahr 2005 verstarben durch Tabak-assoziierte Erkrankungen 5,4 Millionen Menschen (d.h. ein Mensch alle 6 Sekunden); im Jahr 2025 werden ca. 10 Millionen Menschen daran versterben, 70 Prozent davon in Entwicklungsländern (WHO 2006).

Allein in Deutschland rauchen 33 Prozent der Bevölkerung im Alter von über 18 Jahren, das entspricht etwa 20 Millionen Menschen. Der überwiegende Teil davon raucht täglich (74 Prozent). Es rauchen jedoch deutlich mehr Männer (37 Prozent) als Frauen (31 Prozent) in der deutschen Erwachsenenbevölkerung (WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum 2006). Der Anteil der männlichen erwachsenen Raucher ist seit 1994 von 43 auf 37 Prozent gesunken, wobei der Anteil der weiblichen erwachsenen Raucher etwa konstant ist seit 1994 mit 31 Prozent (WHO Regional Office for Europe 2006).

Weltweit rauchen etwa ein Fünftel aller Jugendlichen im Alter zwischen 13-15 Jahren.

Bei den deutschen Heranwachsenden rauchten im Jahr 2005 21 Prozent der männlichen und 19 Prozent der weiblichen Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren, das Geschlechtsverhältnis ist ungefähr ausgeglichen.

Das Durchschnittsalter, in dem Mädchen und Jungen ihre erste Zigarette rauchen, liegt zwischen dem 13. und 14. Lebensjahr (WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum 2006; RKI 2006).

Eine Analyse des Rauchverhaltens von Jugendlichen (15 Jahre oder älter) in

Deutschland ergab, dass die Prävalenz von jugendlichen Rauchern generell, vor allem aber von jungen Mädchen seit 1993 drastisch angestiegen ist (vgl. Tabelle 1).

<i>Zeitraum</i>	<i>Prävalenz Jungen in Prozent</i>	<i>Prävalenz Mädchen in Prozent</i>
1993-1996	21	20
1997-2001	33	28
2002-2005	32,2	33,7

Tabelle 1: Prävalenz jugendlichen Rauchens in Deutschland

Quelle: WHO Regional Office for Europe (2006)

Aufgrund dieser hohen Prävalenz von Rauchern werden mehr als 20 Prozent aller Krebserkrankungen in Deutschland auf das Rauchen zurückgeführt (RKI 2006). Ein Drittel der Raucher in Deutschland versucht mindestens einmal pro Jahr mit dem Rauchen aufzuhören (Batra 2002). Nur etwa drei bis fünf Prozent der Raucher, die versuchen ohne professionelle Hilfe aufzuhören, sind nach sechs Monaten noch abstinent (Hughes et al. 1992; CDC 1993; Davidson et al. 1998; US DHHS 2000). Selbst mit professioneller Hilfe und Nikotinersatztherapie liegt die Langzeitabstinenzrate nur maximal bei 20 bis 30 Prozent (Fiore et al. 1994; Batra 2000).

Die deutsche Tabakindustrie gibt jährlich etwa 200 Millionen Euro für Werbung in Zeitungen, Zeitschriften, Radio, im Kino, auf Litfasssäulen und Plakatwänden aus (DHS 2006). Sie produziert pro Minute ca. 7 000 Zigaretten, die in 800 000 Automaten verkauft werden können (Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren 2000-2002).

In Deutschland werden jährlich für etwa 23 Milliarden Euro Tabakwaren verkauft (vgl. Tabelle 2).

Jahr	Zig.in Mio.Stk.	Zigarren/ Zigarillos in Mio.Stk.	Feinschnitt in Tonnen	Pfeifen- tabak in Tonnen	Ausgaben für Tabak- waren in Mrd. €
2001	142 546	2 511	16 273	925	21,6
2002	145 145	3 068	15 473	847	23,3
2003	132 603	3 116	18 603	870	23,2
2004	111 716	3 637	24 258	884	22,9
2005	95 827	4 028	33 232	804	23,9
2006	93 000	5 545	22 702	922	23,0

Tabelle 2: Jährlicher Tabakwarenverbrauch in Millionen Stück bzw. Tonnen, jährliche Ausgaben für Tabakwaren

Quelle: Statistisches Bundesamt Deutschland (2006; 2007)

Jahr	Zig.in Mio.Stk.	Zigarren/ Zigarillos in Mio.Stk.	Feinschnitt in Tonnen	Pfeifen- tabak in Tonnen
1994	367	4	31	3
1995	370	3	31	3
1996	372	4	30	3
1997	377	4	32	3
1998	379	5	33	3
1999	398	6	35	3
2000	381	7	35	2
2001	391	7	38	3
2002	398	8	42	2

Jahr	Zig.in Mio.Stk.	Zigarren/ Zigarillos in Mio.Stk.	Feinschnitt in Tonnen	Pfeifen- tabak in Tonnen
2003	363	9	51	2
2004	305	10	66	2
2005	263	11	91	2
2006	255	15	62	3

Tabelle 3: Täglicher Verbrauch von in Deutschland versteuerten Tabakwaren

Quelle: Statistisches Bundesamt Deutschland (2006; 2007)

Anhand dieser beiden Tabellen ist sichtbar, dass der Verkauf von Zigaretten seit 2002 kontinuierlich zurückgegangen ist. Man sieht jedoch auch, dass mehr Zigarren/Zigarillos und vor allem deutlich mehr Feinschnitttabak verkauft wurden. Insgesamt sind die Ausgaben für Tabakwaren trotz Tabaksteuererhöhung im Jahr 2005 auf 23,9 Milliarden Euro gestiegen (Statistisches Bundesamt Deutschland 2006). Im Jahr 2006 wurden noch weniger Zigaretten verkauft, auch der Konsum von Feinschnitttabak ging zurück. Der Verkauf von Zigarren und Zigarillos und Pfeifentabak stieg im Jahr 2006 jedoch deutlich an.

1.2 Nikotin

Tabak enthält nach derzeitigen Erkenntnissen mehr als 4 000 toxische Inhaltsstoffe (Environmental Protection Agency (US DHHS) 1993); das Hauptalkaloid ist Nikotin, das je nach Herkunft und Zubereitung des Tabaks in unterschiedlichen Mengen in den Blättern enthalten ist (Yildiz 2004).

Die Tabakpflanze (lateinisch: *Nicotiana tabacum*) erzeugt das Nikotin in ihren Wurzeln. Während der Reifung der Pflanze wandert das Nikotin in die Blätter. Es wirkt dort als Insektizid (Soloway 1976; Tomizawa et al. 2003).

Reines Nikotin ist bei Zimmertemperatur eine farblose, ölige Flüssigkeit, die sich an der Luft rasch braun färbt. Es ist eine hydrophile, aber auch lipidlösliche Base (pH 8,0) (Fowler 1954).

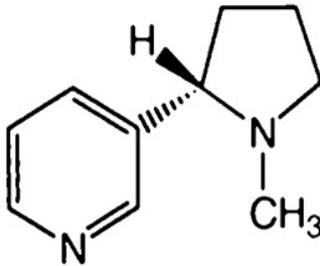


Abbildung 1: Strukturformel von Nikotin
aus: Hukkanen et al. 2005

Es kann in nicht-ionisierter lipidlöslicher Form rasch über Lunge, Haut und Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Die Absorption über das Alveolarepithel ist pH-unabhängig (DHS 2003). Die Absorption andernorts über biologische Membranen ist pH-abhängig (Svensson 1987; Hukkanen et al. 2005).

Der Rauch von Zigaretten ist sauer (pH 5,5-6,0) (Sensabaugh et al. 1967; Brunnemann et al. 1974). In diesem pH-Bereich liegt Nikotin als Ion vor und wird deshalb nicht über die Mundschleimhaut absorbiert (Gori et al. 1986; Svensson 1987; Zevin et al. 1998). Zur Absorption des Nikotins ist es deswegen notwendig, dass der Zigarettenrauch inhaliert wird. Rauch von Pfeifen und Zigarren ist eher alkalisch (pH 6,5 oder höher); Nikotin liegt daher in nicht-ionisierter Form vor (Sensabaugh et al. 1967; Westman 1995; Zevin et al. 1998) und kann folglich über die Mundschleimhaut aufgenommen werden (Armitage et al. 1978). Die pulmonale Absorption von Nikotin in nicht-ionisierter Form ist schnell und einfacher als die des Nikotin-Ions (Pankow 2001).

Nikotin ist plazenta-, muttermilch-, liquor- und ZNS-gängig.

Die mittlere Halbwertszeit von Nikotin liegt bei einem Nichtraucher bei etwa zwei Stunden (100-150 Minuten). Bei einem starken Raucher kann sich die Halbwertszeit durch Enzyminduktion auf unter 30 Minuten verkürzen (Benowitz et al. 1993).

Neben diesem Hauptwirkstoff enthält Tabak eine Reihe weiterer Alkaloide und zahlreiche andere Stoffe, darunter beispielsweise Cyanwasserstoff, Benzol,

Blausäure, Ammoniak, Formaldehyd, Acrolein, Crotonaldehyd, Nitrosamine, Hydrazin, Vinylchlorid, polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, Stickstoffoxide, Cadmium, Blei, Nickel, Chrom, Aluminium, freie Radikale, radioaktives Polonium-210 und Kohlenmonoxid. Unter den Schadstoffen befinden sich allein mehr als 40 Substanzen, die nachweislich krebserregend sind (Miller 1993; DHS 2003; WHO 2002).

1.3 Nikotinwirkung

Nikotin wird für die akute Wirkung des Zigarettenrauchs und für die Entwicklung der Tabakabhängigkeit verantwortlich gemacht (Henningfield et al. 1985; US DHHS 1988; Stolerman et al. 1995; Benowitz 1999; Balfour 2002). Nikotin hat eine psychoaktive Wirkung und sorgt für wiederkehrendes Verlangen (Craving). Bei regelmäßiger Nikotinaufnahme zeigen sich eine Toleranzentwicklung und eine physische Abhängigkeit (Auftreten von Entzugssymptomen).

Beim Rauchen werden ca. 30 Prozent des in einer Zigarette enthaltenen Nikotins freigesetzt. Davon können bis zu 95 Prozent des Nikotins bei intensivem Inhalieren resorbiert werden. Beim Rauchen einer Zigarette wird durchschnittlich 1 mg (0,3-2 mg) Nikotin systemisch absorbiert (Benowitz et al. 1984; Gori et al. 1985). Etwa ein Viertel der inhalierten Nikotinmenge erreicht nach 7-8 Sekunden das Gehirn. Dort wirkt es an den nikotinergeren Acetylcholinrezeptoren. Diese Rezeptoren (vom Subtyp alpha4, beta2 und alpha7) kommen in parasymphatischen Ganglien, sympathischen Ganglien, im Nebennierenmark, im Zentralnervensystem (insbesondere im Hypothalamus, Hippocampus, Thalamus, Mesencephalon, in Teilen des Cortex, sowie in nigrostrialen und mesolimbischen dopaminergen Neuronen) und an motorischen Endplatten vor (Benowitz 1996; Lindstrom 1997; Leonard et al. 2001; DHS 2003, 2006). Der aktivierte nikotinerge Acetylcholinrezeptor öffnet sich für einige Millisekunden und führt über Ioneneinstrom (Na^+ und K^+) zur Depolarisation und Signalinduktion (Dani et al. 1996) und sorgt für die Ausschüttung von Hormonen (ACTH, Cortisol, Prolactin, Somatotropin,

Vasopressin), Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin), beta-Endorphin, sowie den Neurotransmittern Dopamin und Serotonin. Nikotin ist ein reiner Agonist am nikotinergeren Acetylcholinrezeptor.

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 (Dani et al. 1996).

Die Erregung von sympathischen Ganglien führt zur Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark. Dadurch kommt es zu einer Zunahme der Herzfrequenz und Vasokonstriktion mit resultierendem systolischem und diastolischem Blutdruckanstieg.

Außerdem kommt es zur Zunahme der Atemfrequenz (Stimulation des Atemzentrums), Abnahme der Atemtiefe, Abnahme der akrodermalen Durchblutung mit konsekutiver Abkühlung der Haut und Abnahme des Hautwiderstandes (Lindstrom 1997; Leonard et al. 2001; Karow et al. 2004).

Die Adrenalinfreisetzung wirkt lipolytisch und stoffwechselsteigernd. Alleine durch das Rauchen einer Zigarette können die Serumspiegel von Adrenalin um 15 Prozent und von Noradrenalin um 50 Prozent ansteigen (Lüllmann et al. 2003).

Die Erregung von parasympathischen Ganglien führt zu einem erhöhten Tonus im Magen-Darm-Trakt, einem Anstieg der Magensäuresekretion und häufigerer Defäkation (Fernandez et al. 2002).

Im zentralen Nervensystem wirkt Nikotin erregend. Es führt zu Tremor, Atemstimulation, mit steigender Dosis auch zu Übelkeit und Erbrechen.

Darüberhinaus zeigt sich eine Steigerung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit sowie der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen (Schuh et al. 1996).

Beim Nichtgewöhnten äußert sich die Wirkung von Nikotin vornehmlich in einer parasympathischen Wirkung mit intestinaler Erregung und Blutdruckabfall. Beim chronischen Raucher überwiegt die Stimulation des Nebennierenmarkes mit einer gesteigerten Adrenalinausschüttung. Der Raucher empfindet dies subjektiv als angenehm (Lüllmann et al. 2003).

Nikotin besitzt ein sogenanntes bivalentes Wirkspektrum. Es kann in Stresssituationen beruhigend und entspannend wirken: lindert Ärger, Angst, Nervosität, Hunger, dämpft Reizbarkeit und Aggressionen. Bei Niedergeschlagenheit und Antriebsminderung dagegen wirkt es anregend und leistungssteigernd: Vigilanzsteigerung, Gefühl von Freude, Stimmungsaufhellung, antidepressive Wirkung (Batra et al. 2002).

Die jeweilige Wirkung ist abhängig von den Erwartungen, der Stimmung und der Situation des Rauchers (DHS 2003).

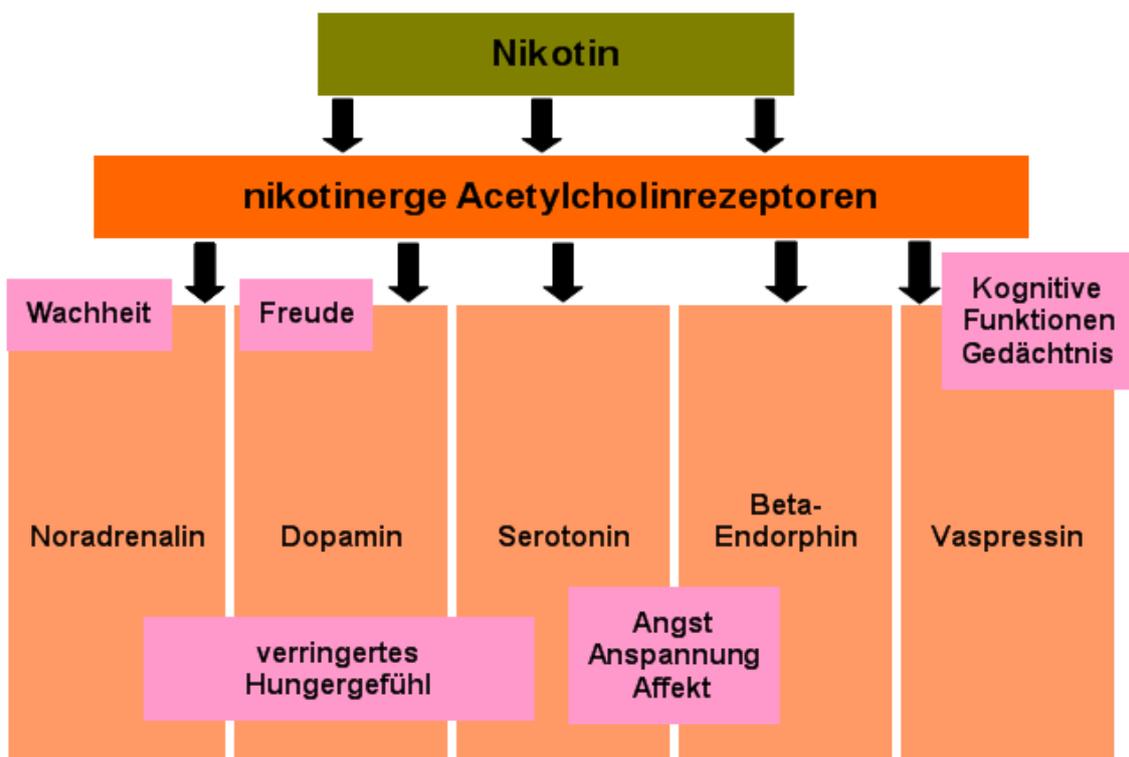


Abbildung 2: Wirkungen des Nikotins auf zentralnervöse Transmitter
aus: DHS 2003

Die Abhängigkeit wird neben der direkten Wirkung an den nikotinergen Acetylcholinrezeptoren vor allem der Beeinflussung des Dopaminsystems im Mesencephalon zugeschrieben, denn Dopamin vermittelt eine positive Befriedigung (Pidoplichko et al. 1997). Nikotin stimuliert im Gehirn u.a. Zentren,

die auch durch Kokain, Heroin und andere illegale Drogen stimuliert werden und sowohl zu einer körperlichen wie auch zu einer psychischen Abhängigkeit führen (NIDA 1998; DHS 2006).

Die zentrale Toleranzentwicklung (Nachlassen der Wirkung) bei konstantem Nikotinkonsum ist vermutlich durch die Vermehrung der zentralen nikotinerger Acetylcholinrezeptoren (vor allem im Hippocampus, Gyrus rectus und dem cerebellären Cortex) erklärt (Dani et al. 1996). Die Toleranz verringert sich über Nacht, durch mangelnden Nikotinkonsum, so dass die Zigarette am nächsten Morgen wieder für eine größere Nikotinwirkung und Dopaminfreisetzung sorgt, als im restlichen Tagesverlauf. Deswegen berichten viele Raucher, dass diese morgendliche Zigarette subjektiv angenehmer empfunden werde, als alle darauffolgenden Zigaretten (Pidoplichko et al. 1997; DHS 2003).

Bei Abstinenz spielt diese "up-regulation" der zentralen Acetylcholinrezeptoren eine wichtige Rolle. Bleibt das Nikotin aus, so sind nun deutlich mehr Rezeptoren unbesetzt, es kommt zu Entzugserscheinungen: Reizbarkeit, Aggressionen, Ruhelosigkeit, Konzentrationsschwäche, Angst, verstärktes Hungergefühl, Schlafstörungen, Schwierigkeiten beim Lösen bestimmter Aufgaben und zwanghaftes Rauchverlangen treten auf (DHS 2003).

Bei der Nikotinaufnahme durch Rauchen erreicht das Nikotin nach 7-8 Sekunden das Gehirn. Dies ist die schnellste Applikationsform, nicht einmal intravenös verabreichtes Nikotin erreicht das Gehirn nach so kurzer Zeit. Bei Nikotinplastern (Nikotinersatzpräparat) ist die Absorption deutlich langsamer und es werden nicht annähernd die Nikotinkonzentrationen erreicht, die durch Rauchen erreicht werden. Das Nikotin wird kontinuierlich absorbiert, es bildet sich ein gleichbleibender Spiegel. Aufgrund dieser niedrigen Konzentrationen im Gehirn, der langsamen Absorption, dem gleichbleibenden Spiegel und dem Fehlen des wiederkehrenden Entzugs ist das Abhängigkeitspotential von Nikotinplastern praktisch null (Henningfield et al. 1993). Eine schnelle Absorption und hohe Nikotinkonzentrationen haben sich bei der Applikation von Nikotinnasenspray gezeigt. Verglichen mit Nikotinersatzpräparaten, die langsam absorbiert werden, wie Nikotinplaster, Nikotinkaugummi oder Nikotininhalator, besitzt Nikotinnasenspray das höchste Abhängigkeitspotential

(West et al. 2000).

Kurz zusammengefasst bewirkt Nikotin also auf der einen Seite eine Stressreaktion für den Körper, auf der anderen Seite eine Entspannung. Diese Anspannungsreaktion ist für den Körper vergleichbar mit der Vorbereitung auf eine Fluchtreaktion; trotzdem entspannt sich der Raucher. Es hat positive und negative Auswirkungen auf Körper und Psyche, in Abhängigkeit von der Dosierung und der Situation.

1.4 Nikotinmetabolismus

Schon seit Jahrzehnten werden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nikotin erforscht (Tutka et al. 2005).

Es ist bekannt, dass Nikotin beim Menschen vor allem über ein Cytochrom-P450-Enzym, das Cytochrom P450 2A6 (kurz: CYP2A6) metabolisiert wird. Fast 90 Prozent des Nikotinmetabolismus läuft über CYP2A6 (Malaiyandi et al. 2005); dieses kommt hauptsächlich in der Leber vor, in geringeren Mengen auch in der Nasenschleimhaut, der Trachea, der Lunge und der Niere (Kyerematen et al. 1991; Su et al. 1996; Crawford et al. 1998; Su et al. 2000). Ein geringer Teil des Nikotin wird auch über CYP2A13 im Respirationstrakt, vor allem in der Nasenschleimhaut und über CYP2B6, CYP2D6 und CYP2E1 im Gehirn metabolisiert (Hukkanen et al. 2005).

Etwa 90 Prozent des absorbierten Nikotins werden metabolisiert, 10 Prozent werden unverändert renal eliminiert (Benowitz et al. 1994; Nakajima et al. 1996b; Su et al. 1996; Messina et al. 1997; Crawford et al. 1998; Su et al. 2000; Raunio et al. 2001).

Von diesen 90 Prozent werden 70-80 Prozent mit Hilfe von CYP2A6 in das Nikotin- $\Delta^{1(5)}$ -Iminium-Ion (Murphy 1973) und dann mit Hilfe einer zytoplasmatischen Aldehydoxidase weiter zu Cotinin verstoffwechselt (Gorrod et al. 1982; Benowitz et al. 1994). Der Metabolismus von Nikotin zu Cotinin ist ein NADPH-abhängiger Prozess (Kyerematen et al. 1991). Weitere 4-7 Prozent des absorbierten Nikotins werden mittels Flavine-Containing Monooxygenase 3

(FMO 3) zu Nikotin-N-Oxid umgewandelt (Byrd et al. 1992; Benowitz et al. 1994) und 3-5 Prozent werden durch die Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase zu Nikotinglukuronid transformiert (Byrd et al. 1992; Seaton et al. 1993; Benowitz et al. 1994).

Außerdem existieren noch drei weitere direkte Metabolite von Nikotin: das Nikotin-Isomethonium-Ion (entstanden mittels Amine-N-Methyltransferase (Crooks et al. 1988), Nornikotin (Kyerematen et al. 1991) und 2'-Hydroxynikotin (Hecht et al. 2000) (durch CYP2A6 verstoffwechselt).

Aus dem primären Nikotinmetabolismus ergeben sich also sechs Metabolite: Cotinin (über das Nikotin- $\Delta^{1'(5')}$ -Iminium-Ion), Nikotin-N-Oxid, Nikotinglukuronid, das Nikotin-Isomethonium-Ion, Nornikotin und 2'-Hydroxynikotin (vgl. Abbildung 3).

Das Nikotinhauptmetabolit Cotinin wird zu zahlreichen Produkten weiter verstoffwechselt. Es sind sechs direkte Metabolite des Cotininstoffwechsels beschrieben: Trans-3'-Hydroxycotinin (Bowman et al. 1962; McKennis et al. 1963b; Neurath et al. 1987), 5'-Hydroxycotinin (Neurath 1994), Cotinin-N-Oxid (Shulgin et al. 1987; Kyerematen et al. 1990), das Cotinin-Methonium-Ion (McKennis et al. 1963a), Cotininglukuronid (Caldwell et al. 1992) und Norcotinin (Bowman et al. 1959; Kyerematen et al. 1990). Das bedeutendste Metabolit des Cotininstoffwechsel ist das mittels CYP2A6 entstandene Trans-3'-Hydroxycotinin (Nakajima et al. 1996a; Murphy et al. 1999) (vgl. Abbildung 3).

Einleitung

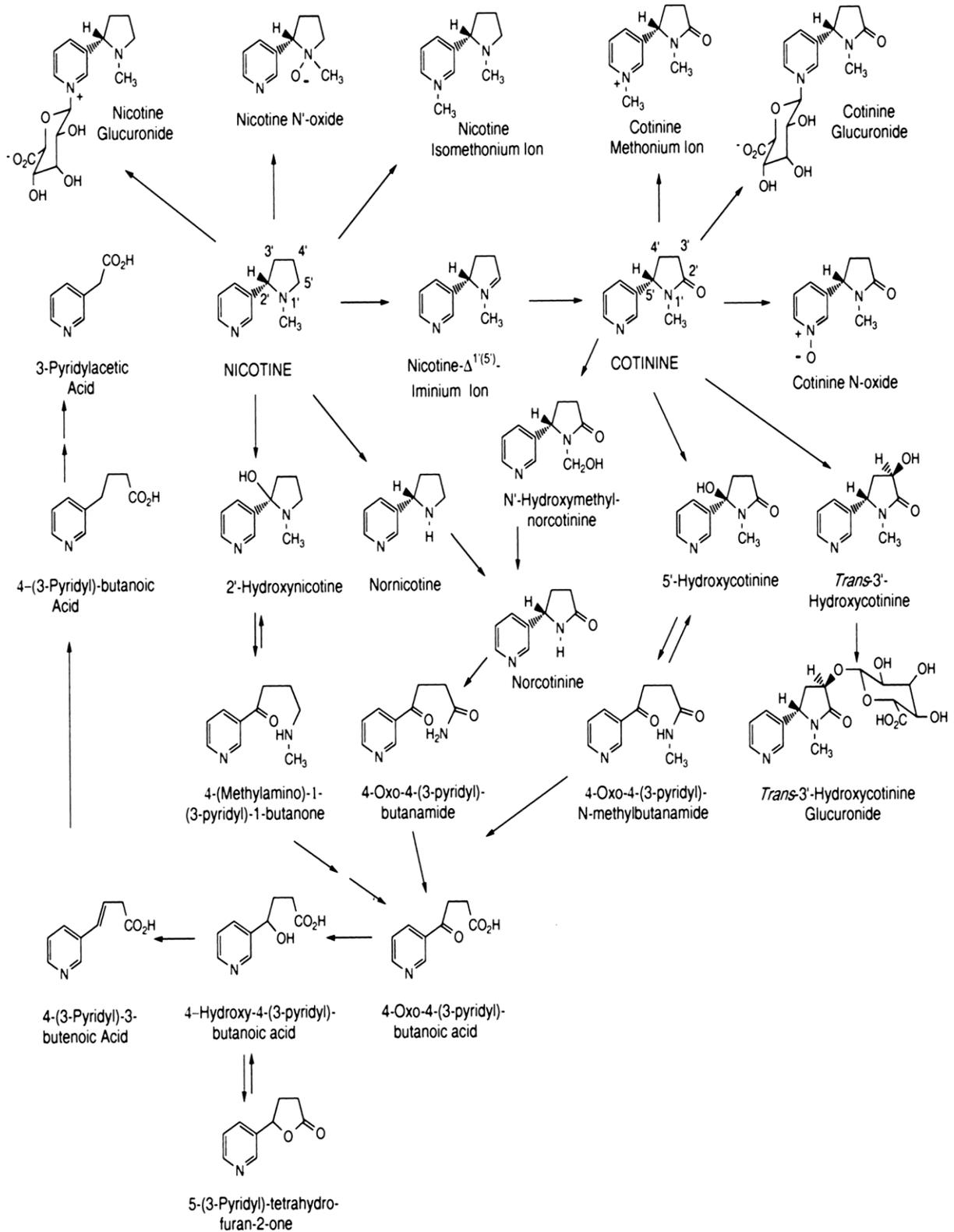


Abbildung 3: Kompletter Nikotinmetabolismus (und Cotininmetabolismus)
 aus: Hukkanen et al. 2005

Ungefähr 10-15 Prozent des absorbierten Nikotins werden als unverändertes Cotinin ausgeschieden, 4-7 Prozent als Nikotin-N-Oxid und 3-5 Prozent als Nikotinglukuronid. Von den verbleibenden Cotininmetaboliten wird die Mehrheit in Form von Trans-3'-Hydroxycotinin (33-40 Prozent) renal eliminiert, 12-17 Prozent als Cotininglukuronid, 7-9 Prozent als Trans-3'-Hydroxycotininglukuronid (Byrd et al. 1992; Benowitz et al. 1994; Hukkanen et al. 2005).

Die renale Elimination ist pH-abhängig (Svensson 1987). Im sauren pH-Bereich kann die renale Clearance bis zu 600 ml/min erreichen, im alkalischen kann sie auf bis zu 17 ml/min sinken.

Geringe Mengen an Nikotin und Cotinin werden auch über den Schweiß ausgeschieden (Hukkanen et al. 2005).

Die Nikotin-Clearance beträgt durchschnittlich 1 200 ml/min, die Cotinin-Clearance nur 45 ml/min (Hukkanen et al. 2005). Deshalb besitzt Cotinin mit 13 bis 30 Stunden ein wesentlich längere Halbwertszeit als Nikotin (zwei Stunden) (Benowitz et al. 1993; Benowitz et al. 1994; Zevin et al. 1997) und kann somit als nachweisbares Maß für Nikotinkonsum genutzt werden (Hurt et al. 1995; Suter et al. 1995).

Die Geschwindigkeit des Nikotinmetabolismus kann durch Bestimmung des Serumnikotinspiegels gemessen werden, sofern die applizierte Nikotindosis bekannt ist (Hukkanen et al. 2005).

Der Nikotinmetabolismus kann durch folgende Faktoren beeinflusst werden:

Körperliche Einflüsse:

1.) Ernährung und Essen:

Da der Nikotinmetabolismus hauptsächlich in der Leber stattfindet, haben jegliche Veränderungen der hepatischen Durchblutung auch einen Einfluss auf den Nikotinmetabolismus (Kyerematen et al. 1991). Essen, Sport, Körperhaltung und Medikamente können die Leberdurchblutung beeinflussen.

Nach einer Mahlzeit steigt die Leberdurchblutung um 30 Prozent und die Nikotin-Clearance steigt sogar um 40 Prozent (Hukkanen et al. 2005).

Menthol, enthalten in Zahncreme, Mundwasser, als Geschmacksstoff in

Nahrungsmitteln und Zigaretten hat einen hemmenden Effekt auf Nikotin- und Cotininmetabolismus. Das Rauchen von Menthol-Zigaretten zeigte eine signifikante Hemmung des Metabolismus von Nikotin zu Cotinin und zu Nikotinglukuronid, verglichen mit dem Rauchen von Zigaretten, die kein Menthol enthalten (Benowitz et al. 2004a).

Das Essen von Brunnenkresse steigert die Transformation von Nikotin zu Nikotinglukuronid, Cotininglukuronid und 3'-Hydroxycotininglukuronid bei Rauchern (Hecht et al. 1999). Dies geschieht über Enzyminduktion der Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase (Hukkanen et al. 2005).

2.) Alter:

Die Nikotin-Clearance sinkt bei älteren Menschen (älter als 65 Jahre). Die totale Clearance sinkt um 23 Prozent, die reale Clearance um 49 Prozent verglichen mit jüngeren Erwachsenen (Molander et al. 2001). Der erniedrigte Nikotinmetabolismus resultiert aus der verminderten hepatischen Durchblutung bei älteren Menschen (Messina et al. 1997).

Außerdem ist das Verteilungsvolumen von Nikotin aufgrund des reduzierten Körpergewichtes bei älteren Menschen kleiner (Molander et al. 2001).

Neugeborene, die Tabakrauch ausgesetzt sind, haben einen deutlich geringeren Nikotinmetabolismus und deswegen eine drei- bis viermal so lange Nikotinhalfwertszeit, wie Erwachsene (Dempsey et al. 2000).

3.) Abhängigkeit des Nikotinmetabolismus von der Tageszeit:

Im Schlaf sinkt der hepatische Blutfluss und somit auch die Nikotin-Clearance (Hukkanen et al. 2005).

4.) Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Nikotinmetabolismus:

Eine große Zwillingsstudie zeigte eine 13-26 Prozent höhere Nikotin- und Cotinin-Clearance von Frauen, im Vergleich zu Männern. Frauen, die orale Kontrazeptiva benutzten, zeigten nochmals eine 30-33 Prozent höhere Nikotin- und Cotinin-Clearance als Frauen, die keine einnahmen (Benowitz et al. 2004b; Hukkanen et al. 2005).

In der Schwangerschaft steigt die Nikotin-Clearance um 60 Prozent, die Cotinin-Clearance sogar um 140 Prozent. Dies geschieht aufgrund einer immensen Enzyminduktion von CYP2A6 (Dempsey et al. 2002; Hukkanen et al. 2005).

Aufgrund dieser Ergebnisse wird vermutet, dass CYP2A6 induziert wird durch Geschlechtshormone, denn Frauen haben höhere Östrogen- und Progesteronwerte als Männer. Durch orale Kontrazeptiva sind die Östrogen und Progesteronwerte noch mehr erhöht; die höchsten Werte finden sich in der Schwangerschaft (Hukkanen et al. 2005).

5.) Erkrankungen:

Da der Nikotinstoffwechsel hauptsächlich durch CYP2A6 in der Leber stattfindet, kann er durch diverse Lebererkrankungen beeinflusst werden.

Der CYP2A6-Metabolismus nimmt bei äthyltoxischer Leberzirrhose und Virushepatitis ab. Jedoch zeigte sich direkt neben den fibrotisch veränderten und entzündeten Gebieten eine CYP2A6-Induktion (Palmer et al. 1992; Kirby et al. 1996; Niemela et al. 2000). Auch die angrenzenden Gebiete an hepatocelluläre Carcinome zeigten eine vermehrte Expression von CYP2A6 (Raunio et al. 1998).

Bei Nierenversagen reduziert sich nicht nur die renale Nikotin-Clearance, sondern auch die metabolische Nikotin-Clearance (Molander et al. 2000). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist die Nikotin-Clearance um die Hälfte vermindert (Hukkanen et al. 2005).

6.) Medikamente:

Einige Medikamente, wie Rifampicin, Dexamethason, Phenobarbital und orale Kontrazeptiva verstärken den CYP2A6-Metabolismus (Rae et al. 2001; Edwards et al. 2003; Madan et al. 2003; Benowitz et al. 2004b; Hukkanen et al. 2005).

Methoxsalen, Tranylcypramine, Tryptamin, Coumarin und einige Antimykotika der Azolgruppe hemmen den Nikotinmetabolismus (Sellers et al. 2000; Hukkanen et al. 2005).

Rauchen:

Es gibt einige noch nicht identifizierte Substanzen im Tabakrauch, die den Nikotinmetabolismus hemmen, nicht jedoch den Cotininmetabolismus (Benowitz et al. 2000; Hukkanen et al. 2005).

Ethnische Unterschiede:

Die schwarze Bevölkerung hat eine etwas langsamere Nikotin-Clearance und eine signifikant langsamere Cotinin-Clearance als die weiße (Tutka et al. 2005; Hukkanen et al. 2005). Asio-Amerikaner zeigten die langsamste Nikotin-Clearance und den langsamsten Nikotinmetabolismus aller Ethnien (Hukkanen et al. 2005).

1.5 Cytochrom P450 2A6

Cytochrom-P450-Enzyme kommen ubiquitär in Bakterien, Pflanzen, Tieren und Menschen vor. Es sind mischfunktionelle Monooxygenasen. Beim Menschen sind über 50 Cytochromgene bekannt, die in 18 Familien und 43 Subfamilien und die jeweiligen Isoformen eingeteilt werden (Nelson 2005). Cytochrome sind von großer Bedeutung für den Metabolismus von endogenen und exogenen Substanzen. Der Medikamentenmetabolismus wird von den Cytochromfamilien 1 bis 3 durchgeführt (Aktories et al. 2005). Die für den Nikotinstoffwechsel wichtigste Familie, die Cytochrom-2-Familie, ist die größte und komplexeste Familie und wird auf Chromosom 19 kodiert (Hoffman et al. 2001; Nelson 2005). Das zentrale Enzyme des Nikotinmetabolismus, das Cytochrom P450 2A6 (kurz: CYP2A6), ist auch ein bedeutendes Enzym im Stoffwechsel von Medikamenten (wie z.B. Halothan (Spracklin et al. 1996)) und Präcarcinogenen (wie z.B. Nitrosaminen (N'-Nitrosornikotin [NNN]) (Patten et al. 1997)). Aktuell sind 22 verschiedene Varianten des CYP2A6-Gens (CYP2A6*1 bis *26) bekannt (Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee, Stand: 20.06.2006).

Vor der genauen Klassifizierung der Cytochrome wurde das CYP2A6 auch

Coumarin-7-Hydroxylase genannt, da es Coumarin, eine Substanz, die zur Phänotypisierung von CYP2A6 verwendet wird, in 7-Hydroxycoumarin transformiert (Cashman et al. 1992; Rautio et al. 1992; Pelkonen et al. 2000).

Es ist bekannt, dass es interindividuelle und interethnische Unterschiede in der CYP2A6-Enzymaktivität und CYP2A6-mRNA-Konzentration gibt, die vereinbar sind mit der breiten individuellen Variabilität der Geschwindigkeit der Nikotinmetabolismus (Pelkonen et al. 1985; Rautio et al. 1992; Iscan et al. 1994; Shimada et al. 1996; Pelkonen et al. 2000; Tyndale et al. 2002). Ein Großteil der bekannten interindividuellen und interethnischen Unterschiede der Enzymaktivität können durch Polymorphismen des CYP2A6-Gens erklärt werden (Fernandez-Salguero et al. 1995; Oscarson et al. 1998; Nakajima et al. 2000; Nakajima et al. 2001), jedoch erklären die aktuell bekannten Polymorphismen nicht die vollständige Variabilität. Insofern ist damit zu rechnen, dass es noch weitere bisher unentdeckte Allelvarianten gibt (Rao et al. 2000; Swan et al. 2005).

In Nordeuropa ist die wichtigste Variante im Genort des CYP2A6-Enzyms für den Nikotinmetabolismus das CYP2A6*2-Allel (Fernandez-Salguero et al. 1995; Gullsten et al. 1997; Oscarson et al. 1998). Die Häufigkeit des CYP2A6*2-Allel in der kaukasischen Bevölkerung liegt bei ein bis drei Prozent (2,2 Prozent, vgl. Tabelle 4) (Oscarson et al. 1998; Chen et al. 1999; Esser 2004). Das CYP2A6*2-Enzym, das auf dem CYP2A6*2-Allel kodiert ist, ist bei homozygoten CYP2A6*2-Allelträgern nahezu inaktiv (Benowitz et al. 1995; Fernandez-Salguero et al. 1995; Hadidi et al. 1997; Oscarson et al. 1998; Benowitz et al. 2001). In diesen Studien war die Anzahl an homozygoten Personen sehr gering; dennoch kam übereinstimmend heraus, dass das Enzym bei Homozygoten keine oder nur eine sehr geringe Aktivität aufweist.

Bei heterozygoten CYP2A6*2-Allelträgern ist der Einfluss auf den Nikotinstoffwechsel noch unklar, weil diesbezüglich nur einige wenige Studien mit geringen Fallzahlen existieren (Fernandez-Salguero et al. 1995; Oscarson et al. 1998; Inoue et al. 2000). Pianezza et al. (1998) und Gu et al. (2000) behaupten jedoch, dass auch ein heterozygoter Polymorphismus im CYP2A6-Gen Einfluss auf das Rauchverhalten haben könnte.

Die Prävalenz der einzelnen Polymorphismen variiert in den verschiedenen ethnischen Populationen sehr stark.

In Asien kommt der CYP2A6*2-Polymorphismus nicht vor. Dort existiert, mit einer Frequenz von 7 bis 20 Prozent, der CYP2A6*4-Polymorphismus, der mit einer kompletten Gendeletion einhergeht (Oscarson et al. 1999b; Nakajima et al. 2001; Tan et al. 2001; Yoshida et al. 2002). Das CYP2A6*4 ist vollständig inaktiv.

Aufgrund des Einflusses des CYP2A6-Polymorphismuses auf den Nikotinmetabolismus behaupten Nakajima et al. (2002), dass man anhand des Nikotinmetabolismus die CYP2A6-Aktivität phänotypisieren könne.

Die CYP2A6-Genotypen stehen in Zusammenhang mit der Schwere der Nikotinabhängigkeit, mit dem Einfluss auf das Rauchverhalten und mit der Entzugssymptomatik. Deshalb schlagen Kubota et al. (2006) vor, das Raucherentwöhnungsprogramm individuell auf den CYP2A6-Genotyp abzustimmen.

CYP2A6-Polymorphismus	Allelfrequenz	Enzymatische Aktivität	Referenzen / Quellen
CYP2A6*1 (Wildtyp-Allel)	96–99%	Normal	Yamano et al. 1990
CYP2A6*1X2	0,7%	gesteigert	Rao et al. 2000; Yoshida et al. 2002; Schoedel et al. 2004
CYP2A6*2	2,2%	Keine	Yamano et al. 1990; Benowitz et al. 2001; Kitagawa et al. 2001; Yoshida et al. 2002; Schoedel et al. 2004
CYP2A6*4	1,2%	Keine	Nunoya et al. 1998; Kitagawa et al. 1999; Nakajima et al. 2000; Yoshida et al. 2002; Schoedel et al. 2004

CYP2A6-Polymorphismus	Allelfrequenz	Enzymatische Aktivität	Referenzen / Quellen
CYP2A6*5	0,1%	Keine	Oscarson et al. 1999; Yoshida et al. 2002; Schoedel et al. 2004
CYP2A6*7	0,3%	vermindert	Xu et al. 2002; Yoshida et al. 2002; Schoedel et al. 2004
CYP2A6*8	0,1%	vermindert	Yoshida et al. 2002; Yoshida et al. 2003; Schoedel et al. 2004
CYP2A6*9	7,1%	vermindert	Pitarque et al. 2001; Yoshida et al. 2003; Von Richter et al. 2004; Schoedel et al. 2004
CYP2A6*12	2,0%	vermindert	Oscarson et al. 2002; Schoedel et al. 2004
CYP2A6*14	3,6%	?	Kiyotani et al. 2002
CYP2A6*16	3,6%	?	Kiyotani et al. 2002

Tabelle 4: Zurzeit bekannte Allelfrequenzen der CYP2A6-Polymorphismen in der kaukasischen Bevölkerung

1.6 Nikotintoxizität / Folgen des Tabakabusus

1.6.1 Nikotintoxizität

Ursprünglich diente das Nikotin der Tabakpflanze als hochpotentes Insektizid und Pestizid (Soloway 1976; Tomizawa et al. 2003; Hukkanen et al. 2005). Nikotin in reiner Form stellt eine hochgiftige Substanz dar, schon geringe Dosen

von 1 mg/kg Körpergewicht können für den nichtrauchenden Menschen tödlich sein.

Beim erstmaligen Genuss einer Zigarette kann es zu Symptomen einer Nikotinvergiftung kommen. Nikotin wirkt zuerst erregend, mit steigender Dosis wird die ganglionäre Übertragung vollständig blockiert. Es kommt zu einer persistierenden Depolarisation (Küttler 2002; Lüllmann et al 2003; Karow et al. 2004). Dabei können folgende Symptome auftreten:

initial: Blutdruckanstieg, Anstieg von Herz- und Atemfrequenz, verminderte Hautdurchblutung, erhöhter Tonus im Magen-Darm-Trakt, gesteigerte Magensäuresekretion, Dopaminausschüttung → Euphorie (Fernandez et al. 2002; Lüllmann et al. 2003; DHS 2003; Karow et al. 2004).

später: Blutdruckabfall, Bradykardie, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Stuhldrang, Diarrhoe, Unwohlsein, extreme Blässe, kalter Schweiß, bis hin zum Kreislaufkollaps, Muskelkrämpfe, Darmatonie, Schocksymptomatik, Atemlähmung (Wirkung auf das Atemzentrum) → Tod durch Erstickten (Küttler 2002; DHS 2003)

Die Aufnahme einer tödlichen Dosis Nikotin durch Rauchen ist jedoch nicht möglich (Lüllmann et al. 2003). Todesfälle geschehen meist bei Kleinkindern oder Säuglingen durch das Essen von Zigaretten bzw. Tabak.

Die cholinergen und adrenergen Wirkungen des Nikotin sind während des Rauchens akute Veränderungen im EKG, des Tonus der Gefäße und Bronchien zu beobachten (Lüllmann et al. 2003).

Nikotin begünstigt die Entwicklung der Arteriosklerose und ihrer Folgen - periphere, coronare und cerebrale Durchblutungsstörungen und Ereignisse (DHS 2003; Lüllmann et al. 2003). Durch Nikotin kommt es zu einer Erhöhung von freien Fettsäuren und Cholesterin in Blut.

Die Thrombangiitis obliterans (Buerger-Erkrankung, „Raucherbein“) tritt nur bei starken Rauchern auf und kann ausschließlich durch die Aufgabe des Rauchens zum Stillstand kommen (Lüllmann et al. 2003).

Die Inzidenz der coronaren Herzerkrankung (KHK) ist bei Rauchern doppelt so hoch wie bei Nichtrauchern (Küttler 2002).

Das Risiko ein tödliches kardiales Ereignis zu erleiden ist bei Zigarettenrauchern, die mehr als 15 Zigaretten pro Tag konsumieren auf das Dreifache und bei mehr als 40 Zigaretten täglich auf das Fünffache erhöht (Lüllmann et al. 2003). Der genaue Mechanismus ist bisher noch unbekannt; man geht jedoch davon aus, dass es mit der nikotinabhängigen Vasopressinausschüttung zu tun hat, durch die eine massive Vasokonstriktion verursacht wird (Küttler 2002).

Raucher, die einen Herzinfarkt überlebt haben, haben bei anhaltendem Konsum ein erhöhtes Reinfarktisiko und eine verminderte Pumpleistung ihres Herzens. Das Schlaganfallrisiko Rauchender ist dreimal so hoch wie bei Nichtrauchern. Wenn zusätzlich noch eine arterielle Hypertonie besteht, verzwanzigfacht sich das Risiko (Lüllmann et al. 2003).

Hecht et al. (2000) haben in ihrer Studie nachgewiesen, dass nach 2'-Hydroxylierung von Nikotin 4-(Methylamino)-1-(3-Pyridyl)-1-butanon (Aminoketon) (vgl. Abbildung 4) entsteht, welches in das tabakspezifische Lungencarcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) transformiert werden kann.

Nikotin erzeugt DNA-Schädigungen im oberen Aerodigestivtrakt. Diese Mutationen begünstigen die Carcinogenese (Kleinsasser et al. 2005).

Wright et al. (1993) haben entdeckt, dass Nikotin die Apoptose hemmen kann und so die Carcinogenese von Tabak-assoziierten Erkrankungen fördert.

Heeschen et al. (2001) fanden an einem Mausmodell heraus, dass Nikotin die Arteriosklerose beschleunigt, die Angiogenese stimuliert und das Tumorstadium, durch verstärkte Neovaskularisationen, fördert.

Nikotin verzögert die Magenentleerung, begünstigt den gastroösophagealen Reflux, aufgrund der gesteigerten Magensäureproduktion und die Heilung von Magen- und Duodenalulzera ist bei anhaltendem Konsum verzögert (Küttler 2002; DHS 2003).

Nikotin ist plazentagängig und akkumuliert im kindlichen Blut und im Fruchtwasser in höheren Konzentrationen als im mütterlichen Blut (Luck et al. 1985; Pastrakuljic et al. 1998; Dempsey et al. 2001; NIDA 2006). Das Nikotin wirkt auch beim Fötus und deshalb zeigen die Feten rauchender Schwangerer im 3. Trimenon eine erhöhte Herzfrequenz (Küttler 2002).

Durchblutungsstörungen im Plazentargefäßsystem (Vasokonstriktion der Plazentargefäße) verursachen eine Mangelernährung des Fötus, wodurch die Kinder von Raucherinnen eine allgemeine Schwäche und deutlich niedrigere Geburtsgewichte als Kinder von Nichtraucherinnen zeigen (Dempsey et al. 2001; Küttler 2002, NIDA 2006).

Nikotin wird also nicht direkt als Ursache für Tabak-assoziierte Erkrankungen gesehen, kann diese aber begünstigen. Es besitzt aber ein hohes Abhängigkeitspotential und wird somit als Ursache für die Tabakabhängigkeit verantwortlich gemacht (Benowitz 1999; Balfour 2002).

1.6.2 Folgen des Tabakabusus

Die Inhaltsstoffe des Tabakrauches (siehe 1.2) üben eine Reizwirkung auf die Schleimhäute aus. Dadurch können Einbußen des Geruchs- und Geschmacksinns, chronische Stomatitis, Pharyngitis, Laryngitis und Bronchitis auftreten. Durch konstanten Tabakkonsum wird das im Respirationstrakt vorhandene Flimmerepithel gereizt, teilweise zerstört und durch Plattenepithel ersetzt. Durch die chronische Reizung des Respirationstraktes kann es zur Entwicklung von Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis, Lungenemphysem und COPD mit typischem „Raucherhusten“ kommen. Raucher neigen häufiger zu Infekten im Bereich des Respirationstraktes (Sherman 1992; Küttler 2002; DHS 2003; NIDA 2006).

Tabakrauch, vor allem Kohlenmonoxid, Stickstoffoxide, Wasserstoffcyanide, Kadmium, Zink und Kohlenstoffdisulfide, führen zur Arteriosklerose und deren Folgen – pAVK, KHK, Herzinfarkt und Schlaganfall sind die bekanntesten Beispiele (DHS 2003).

Bei Diabetes wird die Progression der Krankheit durch das Rauchen nachweislich beschleunigt. Neben einer zunehmenden Insulinresistenz konnte eine deutliche Arterioskleroseprogression bei rauchenden Diabetikern beobachtet werden (Keuthen et al. 2000).

Der Konsum von Tabakprodukten stellt einen gesicherten Risikofaktor für die Entstehung verschiedener Carcinome dar. Besonders gefährdet sind die Regionen, die dem Tabakrauch direkt ausgesetzt sind, wie Mundhöhle, Ösophagus, Trachea, Bronchien und Lunge (Newcomb et al. 1992; NIDA 2006). In Jahr 2004 starben in Deutschland 41 342 Menschen an malignen Erkrankungen, die im Zusammenhang mit dem Konsum von Tabak gebracht werden konnten. Davon verstarben 39 798 Menschen an einem Bronchialcarcinom, 1 496 an einem Larynxcarcinom und 48 an einem Trachealcarcinom (Statistisches Bundesamt Deutschland 2006).

Raucher haben ein 22-fach erhöhtes Risiko an Lungenkrebs zu sterben, Raucherinnen ein 12-fach erhöhtes Risiko. Sowohl Raucherinnen, als auch Raucher verzehnfachen mit dem Tabakkonsum das Risiko an Bronchitis und Lungenemphysem zu versterben (CDC 1993).

Doch nicht nur die dem Tabakrauch direkt exponierten Regionen zeigen ein erhöhtes Malignomrisiko; Rauchen begünstigt auch die Entstehung von Magen-, Darm-, Leber-, Nieren-, Pankreas-, Blasen-, Zervix und Mammacarcinomen und von Leukämien (Newcomb et al. 1992; WHO 2002; Crowley-Weber et al. 2003, DHS 2003; NIDA 2006).

Rauchen in der Schwangerschaft führt zu einem erhöht reagiblen Uterus und deswegen zu einer doppelt so hohen Frühgeburtsrate wie Nichtraucherinnen. Die Missbildungsrate der Kinder ist deutlich erhöht und das Geburtsgewicht ist meist signifikant niedriger (Küttler 2002). Fehl- und Totgeburten werden bei Frauen, die in der Schwangerschaft rauchen, häufiger beobachtet als bei Nichtraucherinnen. Das Risiko für perinatale Kindessterblichkeit und den plötzlichen Säuglingstod (SIDS) ist erhöht. Die körperliche und geistige Entwicklung in der ersten Lebensdekade ist bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben oft verzögert (Brook et al. 2000; Dempsey et al. 2001; Lüllmann et al. 2003; NIDA 2006). Raucherinnen haben eine

geringere Milchproduktion als Nichtraucherinnen (WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum 2006).

Kurz zusammengefasst kann Rauchen während der Schwangerschaft folgende Gefahren erhöhen:

- Spontanaborte
- Extrauterinschwangerschaft
- Plazentaablösung
- Frühgeburten
- Vorliegende Plazenta
- Vorzeitiger Blasensprung
- Geringes Geburtsgewicht, kleinerer Kopfumfang und vermindertes Längenwachstum
- Totgeburten
- Geburtsdefekte
- Höhere Anzahl von Nikotinrezeptoren im Gehirn
- Höhere Wahrscheinlichkeit des Tabakkonsums im Teenageralter
- Mögliche physische und psychische Langzeitwirkungen

Das Rauchen und Passivrauchen während der Stillzeit und im Säuglingsalter kann folgende Risiken mit sich bringen:

- Störungen des Allgemeinbefindens wie Bauchweh, Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen
- Plötzlichen Säuglingstod (SIDS)
- Akute und chronische Mittelohrentzündungen
- Erkrankungen der unteren Atemwege wie Lungenentzündungen, Bronchitis und Bronchiolitis
- Akute und chronische Atemwegssymptome einschließlich Atemnot, Auswurf, chronischen Husten, pfeifende Atemgeräusche und vermehrte Asthmaanfälle
- Entwicklung von Asthma sowie Verschlimmerung bereits bestehender Krankheitssymptome
- Verzögertes Wachstum der Lungen, verminderte Lungenfunktion
- Verzögerte Lautentwicklung

- Eingeschränkter Geruchssinn
- Übergewicht bzw. Adipositas
- Entstehung von Karies bei den kindlichen Milchzähnen
- Verhaltensauffälligkeiten
- Erbgutschädigungen und mutmaßlich für Krebserkrankungen
- Hirnhautentzündung
- Narkosekomplikationen

(WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum 2006).

Bei Raucherinnen setzt die Menopause 2-3 Jahre früher ein als Nichtraucherinnen. Daher leiden Raucherinnen auch unter einer stärkeren Osteoporose (Fang et al. 1991; DHS 2003; Lüllmann et al. 2003).

Frauen weisen generell ein höheres Risiko für Tabak-assoziierte Erkrankungen als Männer auf (Ortner et al. 2002).

Rauchen beschleunigt die Alterung der Haut und die Runzelbildung (facial wrinkling) (DHS 2003).

Bei Rauchern, die an Morbus Crohn erkrankt sind, wurde der negative Einfluss des Tabakkonsums auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen (Louis et al. 2003).

Die Folgen des Tabakabusus sind sehr vielfältig. Sie beschränken sich nicht nur auf die Regionen, die dem Tabakrauch direkt ausgesetzt sind, sondern schädigen auch diverse andere Organe, wie das Gefäßsystem; begünstigen die Carcinogenese von Magen-, Darm-, Leber-, Nieren-, Pankreas-, Blasen-, Zervix und Mammacarcinomen und von Leukämien (Newcomb et al. 1992; WHO 2002; Crowley-Weber et al. 2003, DHS 2003; NIDA 2006) und können das ungeborene Kind schädigen.

Erwähnenswert ist außerdem, dass Rauchen sehr häufig mit Kaffeetrinken oder Alkoholkonsum vergesellschaftet ist. Die körperlichen Folgeschäden werden also nicht nur durch Tabakkonsum, sondern auch durch die zusätzlichen Noxen verursacht.

1.7 Fragestellung der Arbeit

Diese Studie verfolgt das Ziel herauszufinden, in wieweit biologische und rauchanamnestische Variablen die Nikotinkinetik beeinflussen.

Die Probanden wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Zigaretten pro Tag, Rauchdauer, FTND-Gesamtwert und CYP2A6-Genotyp untersucht.

Hypothese 1:

Das Geschlecht hat einen Einfluss auf den Nikotinmetabolismus. Frauen zeigen einen schnelleren Metabolismus von Nikotin als Männer.

Alternativhypothese 1:

Es zeigt sich kein Unterschied im Nikotinstoffwechsel zwischen Männern und Frauen.

Hypothese 2:

Das Körpergewicht der Probanden zeigt einen signifikanten Einfluss auf den Nikotinmetabolismus.

Alternativhypothese 2:

Das Körpergewicht und der Nikotinstoffwechsel stehen nicht in Verbindung miteinander.

Hypothese 3:

Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag hat einen Einfluss auf den Nikotinstoffwechsel. (Probanden, die viele Zigaretten pro Tag konsumieren (≥ 20 Zigaretten pro Tag), besitzen einen langsameren Nikotinmetabolismus, als Probanden, die weniger als 20 Zigaretten pro Tag rauchen.)

Alternativhypothese 3:

Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag steht nicht in Zusammenhang mit dem Nikotinmetabolismus.

Hypothese 4:

Die Rauchdauer korreliert mit dem Stoffwechsel von Nikotin.

Alternativhypothese 4:

Die Rauchdauer und der Nikotinmetabolismus stehen nicht in Verbindung miteinander.

Hypothese 5:

Der FTND-Gesamtwert beeinflusst den Nikotinmetabolismus. Probanden mit hohen FTND-Werten (≥ 6) zeigen eine langsamere Verstoffwechslung von Nikotin als Probanden mit FTND-Werten < 6 .

Alternativhypothese :

Der FTND-Wert hat keinen Einfluss auf den Nikotinstoffwechsel.

Hypothese 6:

Der Nikotinmetabolismus ist bei älteren Personen verlangsamt.

Alternativhypothese 6:

Bei älteren Personen ist der Nikotinstoffwechsel unverändert.

Hypothese 7:

Heterozygote CYP2A6*2-Allelträger weisen im Vergleich zu Wildtypträgern (CYP2A6*1/*1) einen verzögerten Nikotinabbau auf.

Alternativhypothese 7:

Es besteht kein Unterschied im Nikotinmetabolismus zwischen heterozygoten CYP2A6*2-Allelträgern und Probanden mit Wildtyp.

2 Material und Methodik

2.1 Probanden

Alle Studienteilnehmer wurden telefonisch und schriftlich ausführlich über die Studie informiert. Sie hatten vor Beginn der Untersuchung ausreichend Gelegenheit, alle offenen Fragen zu klären und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät Tübingen genehmigt (Ethikantrag 130/2002).

2.1.1 Rekrutierung

Alle 303 Teilnehmer des Raucherentwöhnungsprogrammes des Arbeitskreis Raucherentwöhnung der Universität Tübingen zwischen 2003 und 2005, die in Frage kamen, wurden angeschrieben und gefragt, ob sie Interesse hätten an der Nikotinstudie "Untersuchung der Nikotinkinetik in Abhängigkeit von Cytochrom P450 2A6" teilzunehmen. Die 303 potentiellen Probanden hatten im Zeitraum zwischen 2003 und 2005 an einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierten Studie zu den Prädiktoren der Abstinenz nach Teilnahme an einer sechswöchigen Entwöhnungsbehandlung (Batra et al. 2007) teilgenommen. Die Studie wurde vom "Arbeitskreis Raucherentwöhnung" der Universität Tübingen unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Batra durchgeführt.

2.1.2 Auswahlkriterien

Durch die vorhergegangene Teilnahme am Raucherentwöhnungsprogramm lag

die jeweilige Anamnese des Probanden vor, die bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien betrachtet wurde:

<i>Einschlusskriterien:</i>	<i>Ausschlusskriterien:</i>
Alter: > 18 Jahre	Alter: < 18 Jahre
Aktueller Nikotinkonsum	Schwangerschaft
Fähigkeit zur Zustimmung	Psychiatrische Komorbiditäten
Schriftliches Einverständnis	Neuroleptische Begleitmedikation
	Antidepressive Begleitmedikation
	Einwilligungsunfähigkeit

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien

Die Teilnehmer sollten nicht schwanger sein, noch depressive oder schizophrene Begleiterkrankungen in der Anamnese aufweisen, da sich dies unter anderem auf das Rauchverhalten und die Stärke der Abhängigkeit auswirken kann (Breslau et al. 1991; Breslau 1995).

53 von 303 Personen kamen durch die Ausschlusskriterien für die Studie nicht in Frage. 250 Personen wurden zum Teil mehrfach angeschrieben und um ihre Teilnahme gebeten, schließlich stellten sich 28 (22w/6m) Personen zur Verfügung.

Die Probanden waren zwischen 25 und 61 Jahren alt und stellten bezüglich der Geschlechterverteilung kein ausgeglichenes Verhältnis dar (6m/22w).

Ihre Rauchdauer erstreckte sich insgesamt über einen Zeitraum zwischen 2 und 45 Jahren. Die Probanden konsumierten aktuell zwischen 1 und 40 Zig/d.

Die Patienten wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Zigaretten pro Tag, Rauchdauer, FTND-Score und CYP2A6-Genotyp untersucht.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Vorbereitung

Vor Beginn der Studie wurden Fragebögen und Serummonovetten mit Codenummer des Probanden, sowie Untersuchungsdatum und -zeitpunkt (Zeitpunkt 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 160, 200, 240 Minuten) versehen. Isotonische NaCl-Infusionen (500 ml pro Proband) wurden vorbereitet, das Infusionsbesteck entlüftet und ein 3-Wegehahn wurde konnektiert. Durch die Infusion sollte sichergestellt werden, dass der gelegte Zugang zur Blutentnahme nicht sofort wieder thrombosierte.

2.2.2 Studiendurchführung

Die Studie fand im Zeitraum von 1.2.2005 bis 19.7.2005 samstags und sonntags statt und dauerte jeweils etwa 5-6 Stunden.

Die Probanden wurden am Untersuchungstag gegen acht Uhr nach mindestens achtstündiger Nikotin- und Koffeinkarenz in die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie gebeten.

Nach erfolgter mündlicher und schriftlicher Aufklärung (siehe Mögliche Risiken) und schriftlich dokumentiertem Einverständnis der Probanden wurden Angaben zum Alter, Körpergewicht, zur Rauchdauer und Zigarettenzahl pro Tag erhoben sowie die Probanden gebeten, drei Fragebögen (FTND, QSU und VACS) auszufüllen.

Mögliche Risiken

Legen einer Venenverweilkanüle:

- Bluterguss (Hämatom)
- Bildung von kleinen Narben
- Verhärtung an der Einstichstelle
- Missempfindungen um die Einstichstelle durch Verletzung kleinster

Hautnerven

- Infektion
- Venenentzündung (Thrombophlebitis)
- Thrombose
- Embolien
- Versehentliche Punktion einer Arterie mit starkem Blutverlust
- Mehrmaliges Stechen nicht ausgeschlossen

Nikotintablette:

Herz-Kreislauf-System:	beschleunigter Herzschlag, Herzklopfen, ein leicht erhöhter Blutdruck
Magen-Darm-Trakt:	Übelkeit, Erbrechen, Schluckauf
Nervensystem / Psyche:	Kopfschmerzen, Schwindel
Lokale Beschwerden:	Schmerzen und Brennen im Mund- oder Rachenbereich oder ösophageal

Daraufhin wurde den Probanden für die folgenden zwölf Blutentnahmen eine Venenverweilkanüle in eine periphere Armvene gelegt und Basiswert zur Bestimmung von Nikotin und Cotinin im Serum entnommen. Danach wurde die isotonische NaCl-Infusion mit 3-Wegehahn angeschlossen. Diese isotonische NaCl-Infusion wurde langsam über den gesamten Untersuchungszeitraum infundiert, um zu verhindern, dass der venöse Zugang thrombosiert.

Dann wurden die Teilnehmer angewiesen, zwei Nikotin-Sublingualtabletten (je 2 mg) unter der Zunge zergehen zu lassen. Zehn Minuten später wurde über den 3-Wegehahn wieder Blut entnommen, in dem zuerst 8-10 ml Blut abgezogen und verworfen wurden, um eine Verdünnung durch die Kochsalzinfusion zu vermeiden. Nach weiteren zehn Minuten wurde auf diese Weise erneut Blut entnommen und die Probanden erhielten jeweils noch eine Nikotin-Sublingualtablette (2 mg). 40 Minuten nach Abnahme des Leerwertes sollten die Teilnehmer die letzte Nikotin-Sublingualtablette unter der Zunge zergehen lassen. Die Probanden nahmen innerhalb von etwa 45 Minuten 8 mg Nikotin in

Form von Sublingualtabletten zu sich.

Zur Bestimmung von Nikotin und Cotinin im Serum wurde insgesamt über einen Zeitraum von vier Stunden Blut entnommen (vgl. Tabelle 6)

Zeit [min]	T 0	T 0+ 10	T 0+ 20	T 0+ 30	T 0+ 40	T 0+ 50	T 0+ 60	T 0+ 90	T 0+ 120	T 0+ 160	T 0+ 200	T 0+ 240
Nikotin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cotinin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nikotin Tablette	X		X		X							

**Tabelle 6: Messzeitpunkte der Blutentnahmen zur Nikotin- und Cotininbestimmung
Zeitpunkte der Nikotinapplikation**

Bei allen Probanden wurden im Verlauf der Studie insgesamt 12 Serumröhrchen à 8 ml Blut entnommen, um die Nikotin- und Cotininserumkonzentration zu bestimmen.

Die Proben wurden 30 bis 60 Minuten nach der Entnahme zentrifugiert, das Serum wurde abpipettiert, bei -70°C eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet.

Die Studienteilnehmer wurden während des gesamten Untersuchungszeitraums jede Stunde gebeten, einen Questionnaire on Smoking Urges (QSU)- und einen Visual Analog Craving Scale (VACS)-Fragebogen auszufüllen (vgl. Tabelle 7 und Anhang 6.1; 6.2).

Zeit [min]	T 0	T 0 + 60	T 0 + 120	T 0 + 180	T 0 + 240
FTND	X				
QSU	/ X	X	X	X	X

Zeit [min]	T 0	T 0 + 60	T 0 + 120	T 0 + 180	T 0 + 240
VACS					

Tabelle 7: Studienplan Fragebögen (FTND=Fagerström Test for Nicotine Dependence, QSU=Questionnaire on Smoking Urges, VACS=Visual Analog Craving Scale)

Die Studie wurde vom Autor und cand. med. Eva-Carina Aebert durchgeführt. Für unerwartet auftretende Komplikationen konnte immer ein sich im Haus befindlicher approbierter Arzt angerufen werden.

Als Aufwandsentschädigung bekamen alle Teilnehmer für ihre Bemühungen ein Frühstück, das sie nach Auflösen der letzten Nikotin-Sublingualtablette zu sich nehmen durften; sowie Kaffee und Mineralwasser während der Untersuchung und zusätzlich eine Aufwandsentschädigung für Fahrtkosten von pauschal 50 Euro.

2.3 Material

2.3.1 Die Fragebögen

Es wurden spezifische Fragebögen zur Erhebung genauerer Informationen über die Tabakabhängigkeit verwendet:

FTND (Fagerström-Test for Nicotine Dependence) und QSU (Questionnaire on Smoking Urges) (siehe Anhang).

FTND-Fragebogen

Zu Beginn der Studie wurde allen Probanden die deutsche Version des „Fagerström-Test for Nicotine Dependence“ (Heatherton et al. 1991) vorgelegt. In nur sechs Fragen sollten die Raucher ihr Rauchverhalten einschätzen. Außerdem lässt sich durch den Fragebogen die Abhängigkeitsstärke des Probanden beurteilen. In jeder Frage wird ein bestimmter Punktwert ermittelt.

Die Summe der erreichbaren Punktwerte reicht von 0 bis 10 Punkten, wodurch sich die Stärke der Abhängigkeit einschätzen lässt:

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

(Kunze et al. 1998)

Je höher die ermittelte FTND-Summe ist, desto geringer ist die Aussicht auf eine erfolgreiche und dauerhafte Abstinenz.

QSU-Fragebogen

Zusätzlich wurden die Probanden fünfmal im Studienverlauf gebeten die deutsche Version des "Questionnaire on Smoking Urges" (Müller et al. 2001; Tiffany et al. 1991) auszufüllen. Der Fragebogen erfasst das subjektive Rauchverlangen. Er besteht aus 32 Items, die auf einer Ratingskala von 1 (stimmt überhaupt nicht) bis 7 (stimmt völlig) einzustufen sind. Um die Fragebögen auszuwerten mussten 13 Items (4, 6, 8, 10, 11, 16, 17, 21, 22, 26, 27, 28, 32) umgepolt werden. Letztlich wurden alle Items addiert und daraus der Gesamtwert der Items errechnet.

Visual Analog Craving Scale

Zur Ergänzung des QSU sollten die Probanden auf zwei jeweils 16 cm langen horizontalen Linien ihr aktuelles Rauchverlangen markieren.

Auf der ersten Linie sollten die Probanden angeben, wie stark das aktuelle Verlangen nach einer Zigarette sei. Es konnte eine Spanne von "keine Lust" bis "sehr starke Lust" ausgewählt werden.

Auf der zweiten Skala sollten die Probanden einzeichnen, wie stark ihr Rauchverlangen durch den Genuss einer Zigarette gelindert werden würde. Die Skala reichte von "keine Linderung" bis "sehr starke Linderung" (siehe Anhang).

2.3.2 Verwendete Materialien für den klinischen Teil

3-Wegehahn	Sarstedt Aktiengesellschaft & Co., Nümbrecht
10 ml Spritzen	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Gefrierschrank –70°C	Heraeus, Hanau
Infusionsbesteck	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Isotonische NaCl-Lösung (500 ml)	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Multi-Adapter	Sarstedt Aktiengesellschaft & Co., Nümbrecht
Nicorette® Microtab	Sublingualtablette 2 mg, Pharmacia AG, Dübendorf, Schweiz
Polypropylene-Tubes, 5 ml, 12 x 75 mm	Fa. Greiner BIO-ONE GmbH, Frickenhausen
Sarstedt Serum-Monovette®	Sarstedt Aktiengesellschaft & Co., Nümbrecht
Vasofix® Braunüle®	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Zentrifuge	Universal 16R, Hettich, Tuttlingen

2.4 *Quantitative Bestimmung von Nikotin und Cotinin im Serum*

Cotinin und Nikotin wurden mit der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und UV-Detektion quantitativ bestimmt (Farger 2004 (nicht veröffentlicht)) modifiziert nach (Hariharan et al. 1988; Clark et al. 1994)).

2.4.1 Prinzip der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die Chromatographie ist eine physikalische Methode, mit deren Hilfe es möglich ist, eine Stofftrennung durch Verteilung zwischen einer stationären und einer mobilen Phase durchzuführen.

Bei der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie („High Performance Liquid Chromatography“, HPLC) wird eine Probe durch eine mobile Phase (Eluent) unter hohem Druck auf einer stationären Phase (Trennsäule) analysiert. Abhängig von der Art der Wechselwirkung zwischen Probe, stationärer und mobiler Phase können man verschiedene Trennmechanismen unterscheiden. In der durchgeführten Studie wurde die Umkehr-Phasen-Verteilungschromatographie („reversed phase chromatography“) verwendet. Bei der Umkehr-Phasen-Verteilungschromatographie ist die mobile Phase polarer als die stationäre Phase, das heißt, dass polare Stoffe vor apolaren Stoffen eluiert (z. B. Nikotin vor Cotinin) werden. Nachdem die Stoffe die Trennsäule durchlaufen haben, werden sie von einem UV-Detektor erkannt. Der UV-Detektor erkennt die Substanzen, die UV-Licht absorbieren, und zeichnet diese Signale nacheinander in Form eines Chromatogramms auf. Die eindeutige Identifikation eines Stoffes ist durch die Retentionszeit (Zeit zwischen Injektion der Substanz und der Signalerkennung im Detektor) des jeweiligen Stoffes möglich. Die Retentionszeit für einen bestimmten Stoff ist bei gleichen chromatographischen Bedingungen immer die Gleiche. Die unbekannte Stoffmenge in der zu analysierenden Probe ist der Fläche bzw. Höhe der Signale proportional. Die quantitative Bestimmung eines Stoffes erfolgt über eine Kalibrierungsfunktion des Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographiegerätes. Abbildung 4 zeigt den schematischen Aufbau eines Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographiegerätes.

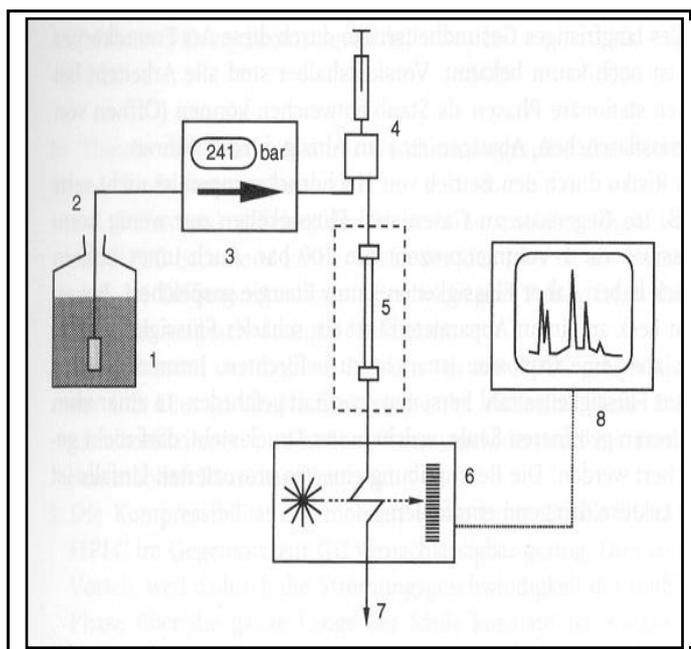


Abbildung 4: Schema eines HPLC- Gerätes, 1 = Lösungsmittelvorrat, 2 = Zuleitung mit Fritte, 3 = Pumpe (mit Digitalanzeige des Drucks), 4 = Probenaufnahme, 5 = Säule, evtl. thermostatisiert, 6 = Detektor, 7 = Abfall, 8 = Datenerfassung und -verarbeitung, Abbildung aus: Meyer 2004

2.4.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographiesystem

HP Chem Station Plus Rev. A07.01.	Agilent Technologies, Waldbronn
Probengeber HP 1090	Agilent Technologies, Waldbronn
Pumpensystem HP 1090	Agilent Technologies, Waldbronn
Säulenthermostat HP 1090	Agilent Technologies, Waldbronn
UV-Detektor HP 1100 VWD	Agilent Technologies, Waldbronn

2.4.3 Probenaufarbeitung

Die Aufbereitung der Proben zur Extraktion von Nikotin und Cotinin wurde in mehreren Flüssig-Flüssig-Extraktionsschritten durchgeführt. Für die Enteiweißung wurden 1 ml Serum (mit 2-Phenylimidazol als internem Standard) mit 0,75 ml 10-prozentiger Trichloressigsäure versetzt, am Vortex 30 sec gut

gemischt und anschließend 10 Minuten bei 14 000 x g zentrifugiert. Dieser Ansatz wurde ein zweites Mal durchgeführt, um das Probenvolumen zu erhöhen. Im nächsten Schritt der Extraktion wurden die beiden Überstände zusammen mit 1 ml 0,5-prozentiger Na-Desoxycholat-Lösung und mit 500 µl NaOH (5 mol/l) versetzt und erneut gemischt. Danach wurden 5 ml Dichlormethan hinzugefügt und am Corning-Multivortex gut durchmischt. Es folgte eine 10-minütige Zentrifugation bei 3 000 rpm und 18°C. Zur Extraktion von Nikotin und Cotinin aus der organischen Phase in die saure Phase, wurden 3 ml HCL (0,5 mol/l) hinzugegeben und nochmals wie oben beschrieben gemischt und zentrifugiert. Die saure Phase wurde erneut mit 500 µl NaOH (5 mol/l) versetzt und mit 5 ml Dichlormethan extrahiert. Daraufhin wurden 200 µl methanolischer HCl hinzugefügt und die organische Phase wurde am Speed Vac Concentrator unter Vakuum bis ins Trockene eingeengt. Anschließend wurden die Gefäßwände mit 200 µl Methanol gespült, um Verluste des dort verbliebenen Nikotins und Cotinins zu vermeiden. Nach Abdampfen des Methanols wurde der aufkonzentrierte, trockene Rückstand in 100 µl mobiler Phase (pH 7,5) gelöst und mittels Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie auf Nikotin und Cotinin analysiert.

2.4.4 Chromatographische Bestimmung

Die chromatographische Bestimmung erfolgte, indem die mobile Phase, bestehend aus Acetonitril, Kaliumdihydrogenphosphat und Triethylamin mit Phosphorsäure auf pH 6,5 titriert wurde. Von der aufgearbeiteten Probe wurden jeweils 60 µl auf die Trennsäule injiziert und bei 40°C mit einer Fließgeschwindigkeit von 0,3 ml/min im System aufgetrennt. Anschließend wurde den UV-Detektor Nikotin und Cotinin bei einer Wellenlänge von 262 nm analysiert und die Signale in Form eines Chromatogramms aufgezeichnet. Die Chromatographiezeit pro Messung betrug 12 Minuten.

Der Konzentrationsbereich wurde für Nikotin auf 2,5 bis 20 ng/ml und für Cotinin auf 100 bis 700 ng/ml festgelegt und kalibriert. Die Kalibrierungsfunktionen

wurden durch eine lineare Regression der Konzentrationen und der Peakhöhenverhältnisse der Stoffe zum internen Standard ermittelt. Die Nachweisgrenzen lagen jeweils bei 0,5 bis 1,0 ng/ml. Zur Gewährleistung der Reliabilität und Genauigkeit der Ergebnisse wurden jeweils Kontrollen mit definierter Nikotin- und Cotininkonzentration mitgeführt.

2.4.5 Verwendete Materialien und Geräte

Chemikalien und Materialien

Acetonitril LiChrosolv	Merck, Darmstadt
Dichlormethan LiChrosolv	Merck, Darmstadt
Kaliumdihydrogenphosphat p. a.	Merck, Darmstadt
Methanol LiChrosolv	Merck, Darmstadt
Natriumdesoxycholat p. a.	Merck, Darmstadt
Natriumhydroxid p. a.	Merck, Darmstadt
Phosphorsäure p. a.	Merck, Darmstadt
Salzsäure p. a.	Merck, Darmstadt
Trichloressigsäure p. a.	Merck, Darmstadt
Triethylamin p. a.	Fluka, Buchs, Schweiz

Referenzsubstanzen

(-)-Cotinin	Sigma, St. Louis, USA
(-)-Nikotinhydrogentartrat	Sigma, St. Louis, USA
2-Phenylimidazol	Aldrich-Chemie, Steinheim

Säulenmaterial

Hypersil ODS, 5 µm	Thermo Electron, Hyde, GB
Microbore Vorsäule, 10 x 2 mm I.D.	A. Maisch, Ammerbuch
Microbore Trennsäule, 125 x 2 mm I.D.	A. Maisch, Ammerbuch

Geräte

Analysenwaage 770	Kern, Balingen
Eppendorff-Pipetten, variabel	Eppendorff, Hamburg
Finn-Pipette	Labsystems, Helsinki, Finnland
Heraeus Multifuge 3 L – R	Kendro, Osterode
Kühlzentrifuge Allegra 6 R	Beckman Coulter, München
Multitube Vortexer 4010	Corning Medical, Medfield, USA
pH-Meter 535	WTW, Weilheim
Speed Vac Concentrator	Bachofer, Reutlingen
Vortex Genie 2	Bender & Hobein, Zürich, Schweiz

2.5 Statistische Auswertung

Für die Auswertung der erhobenen Daten wurde das Programm SPSS Version 10 ("SPSS statistical Software Programm System for Windows release 10.0.5" Chicago: SPSS Incorporated, 1999) verwendet.

Bei der Ergebnisanalyse von normalverteilten, intervallskalierten Daten wurde der t-Test, für nominale Daten der Chi-Quadrat-Test verwendet. Um die Homogenität der Varianzen einsehen zu können wurde im Vorfeld ein Mauchly-Test auf Sphärizität durchgeführt. Wenn keine ausreichende Sphärizität gegeben war, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur verwendet, um die Ergebnisse zu interpretieren. Für nicht normalverteilte Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Für nicht normalverteilte, bivariate Korrelationen wurde die Spearman's-*rho*-Statistik verwendet, um so die Assoziationsstärke zwischen Variablen festzustellen. Aufgrund der zahlreichen Korrelationen musste eine modifizierte Bonferroni-Korrektur durchgeführt werden, um zu vermeiden, dass durch die vielen Korrelationen zufällig signifikante Ergebnisse herauskommen (Jaccard et al. 1996).

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 28 Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer Nikotinkinetik in Abhängigkeit von biologischen und rauchanamnestischen Variablen untersucht. Es wurde analysiert, ob die Variablen Alter, Geschlecht, Gewicht, Rauchdauer, Zigaretten pro Tag, FTND-Score und CYP2A6-Genotyp einen Einfluss auf die Nikotinkinetik haben.

Die Probanden waren durchschnittlich 48 Jahre alt (25 bis 61 Jahre) und stellten bezüglich der Geschlechtsverteilung kein ausgeglichenes Verhältnis dar (6m/22w). Das Körpergewicht betrug durchschnittlich 64,24 kg (48 bis 86 kg). Ihre Rauchdauer erstreckte sich im Schnitt über einen Zeitraum 28,86 Jahren (zwischen 2 und 45 Jahren) und die Probanden konsumierten dabei 19,16 Zigaretten pro Tag (zwischen 1 und 40 Zig/d). Für die Studienpopulation ergab sich mit durchschnittlich 5,21 FTND-Punkten eine mittlere Nikotinabhängigkeit (zwischen 0 und 9 FTND-Punkten).

In der nachfolgenden Tabelle sind die rauchanamnestischen und soziodemographischen Daten der Probanden aufgeführt.

Proband (Code)	Geschlecht	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Rauch- dauer [Jahre]	Zigaretten pro Tag	FTND- Wert [Punkte]
1	W	45	75	31	25	7
2	M	61	58	40	30	6
3	W	48	52	2	3-4*	3
4	M	58	70	40	25	7

Ergebnisse

Proband (Code)	Geschlecht	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Rauch- dauer [Jahre]	Zigaretten pro Tag	FTND- Wert [Punkte]
5	M	50	85	18	10	1
6	W	51	62	34	20	7
7	W	46	65	30	20	5
8	W	61	50	30	20	7
9	W	46	63	30	20	8
10	M	43	70	25	15	5
11	W	44	75	30	25	8
12	W	45	48	25	25	4
13	W	42	50	27	20-25*	7
14	W	60	53	45	15-20*	0
15	W	25	59	9	1	6
16	W	38	61	21	25	6
17	W	40	70	18	4	0
18	M	60	86	40	20	8
19	W	44	81	27	12	0
20	W	43	60	30	20-25*	8
21	W	37	56	20	20	5
22	W	40	54	25	30	5
23	M	60	80	45	20-30*	5
24	W	56	67	41	20	6
25	W	49	72	34	20	6
26	W	47	48,5	26	11-16*	6
27	W	58	64	40	40	9

Proband (Code)	Geschlecht	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Rauch- dauer [Jahre]	Zigaretten pro Tag	FTND- Wert [Punkte]
28	W	47	65	25	5	1
Mittelwert	78,57% 22W/6M	48	64,27	28,86	19,16	5,21
Standard- abweichung		8,76	11,06	10,18	8,81	2,64
Median		46,5	63,5	30	20	6
Range		25 - 61	48 - 86	2 - 45	1 - 40	0 - 9

Tabelle 8: Rauchanamnestische und soziodemographische Daten aller Probanden
(* = Bei ungenauen Angaben wurde der Mittelwert genommen)

3.2 Ergebnisse der Hochleistungsflüssigkeits- Chromatographie

Die Ergebnisse der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie werden in Form von Chromatogrammen dargestellt. Die Chromatogramme zeigen die jeweilige Konzentration (Höhe und Fläche der Peaks) einer bestimmten Substanz in Abhängigkeit der Zeit.

3.3 Nikotin- und Cotininausgangskonzentrationen

In Tabelle 9 sind die Nikotin- und Cotininausgangskonzentrationen aller Probanden zu Beginn der Untersuchung aufgeführt.

Ergebnisse

Proband (Code)	Nikotinausgangs- konzentration in [ng/ml]	Cotinausgangs- konzentration in [ng/ml]
1	2,68	277
2	7,89*	256
3	3,82	173
4	15,9*	602
5	0,82	166
6	2,31	191
7	0,74	79,9
8	2,24	346
9	10,4*	192
10	1,91	273
11	2,40	263
12	1,23	321
13	1,14	233
14	1,13	160
15	< 0,5**	14,2
16	8,54	424
17	< 0,5**	45,4
18	2,65	235
19	1,25	209
20	1,85	274
21	2,07	173
22	1,21	14,5
23	2,06	168

Proband (Code)	Nikotinausgangskonzentration in [ng/ml]	Cotininausgangskonzentration in [ng/ml]
24	1,60	147
25	1,86	185
26	6,37	107
27	2,05	344
28	2,93	102
Mittelwert	3,22	212,43
Standardabweichung	3,52	124,88
Median	2,055	191,5
Range	<0,5 - 15,9	14,2 - 602

Tabelle 9: Nikotin- und Cotininausgangskonzentrationen aller Probanden zu Beginn der Untersuchung

* = Proband Nr. 2 nahm 90 Minuten vor Beginn der Studie einen 4 mg Nikotinkaugummi und die Probanden Nr. 4 und Nr. 9 haben vermutlich am Morgen vor Untersuchungsbeginn noch geraucht.

** = bei Nikotinausgangskonzentrationen < 0,5 ng/ml wurde mit 0,5 ng/ml gerechnet

3.4 Nikotin- und Cotininkonzentrationskurven während der vierstündigen Untersuchung

3.4.1 Nikotinkonzentrationskurven

In der Abbildung 5 sind die Nikotinkonzentrationskurven aller Probanden während des vierstündigen Untersuchungszeitraumes dargestellt.

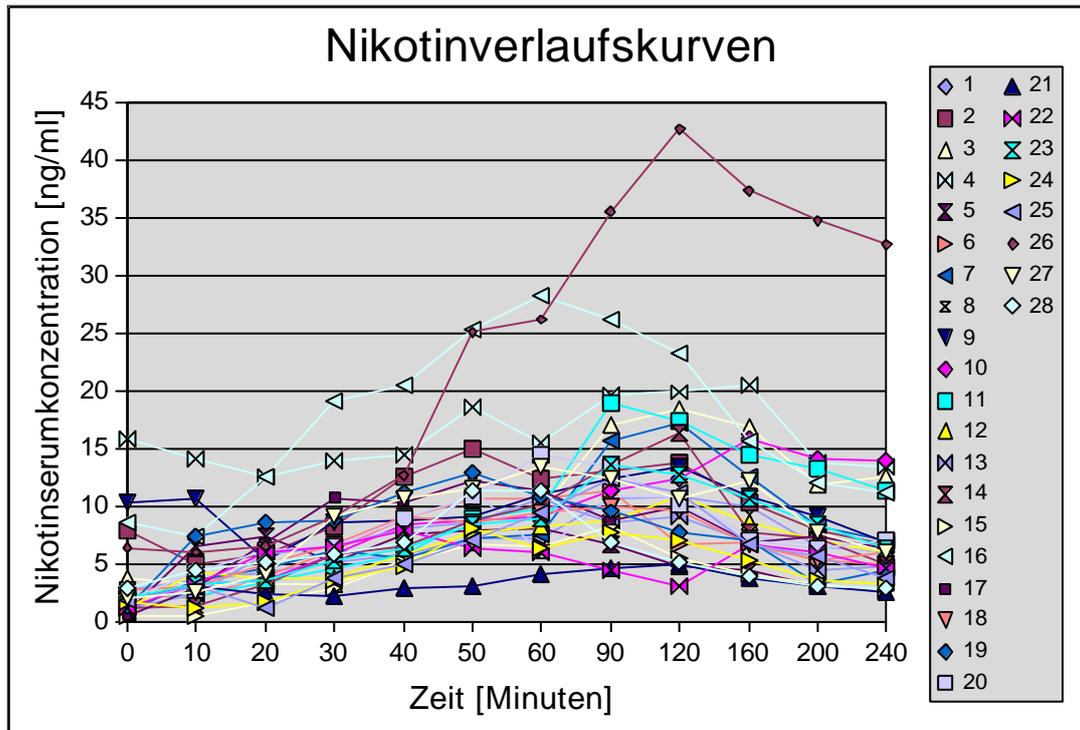


Abbildung 5: Nikotinkonzentrationskurven aller Probanden über den vierstündigen Untersuchungszeitraum

In der Abbildung 5 fällt die Kurve von Probandin Nr. 26 auf. Diese Probandin besitzt ein normales Wildtyp CYP2A6*1-Enzym, dennoch hat sie diesen massiv verlangsamteten Nikotinmetabolismus. Auch die Kurve von Probandin Nr. 16 zeigt einen verlangsamteten Nikotinstoffwechsel. Sie besitzt ein heterozygoten CYP2A6*2-Enzym.

Die Studienteilnehmer begannen die Untersuchung mit einer durchschnittlichen Nikotin- bzw. Cotininserumkonzentration von 3,22 ng/ml (< 0,5 bis 15,9 ng/ml) bzw. 213,39 ng/ml (14,2 bis 602 ng/ml).

Nach Applikation von 8 mg Nikotin, in Form von Nikotinsublingualtabletten, innerhalb von 60 Minuten stieg die durchschnittliche Nikotinserumkonzentration bis zur 90. Minute auf einen Wert von 12,6 ng/ml und fiel danach bis zum Untersuchungsende konstant ab (vgl. Abbildung 6).

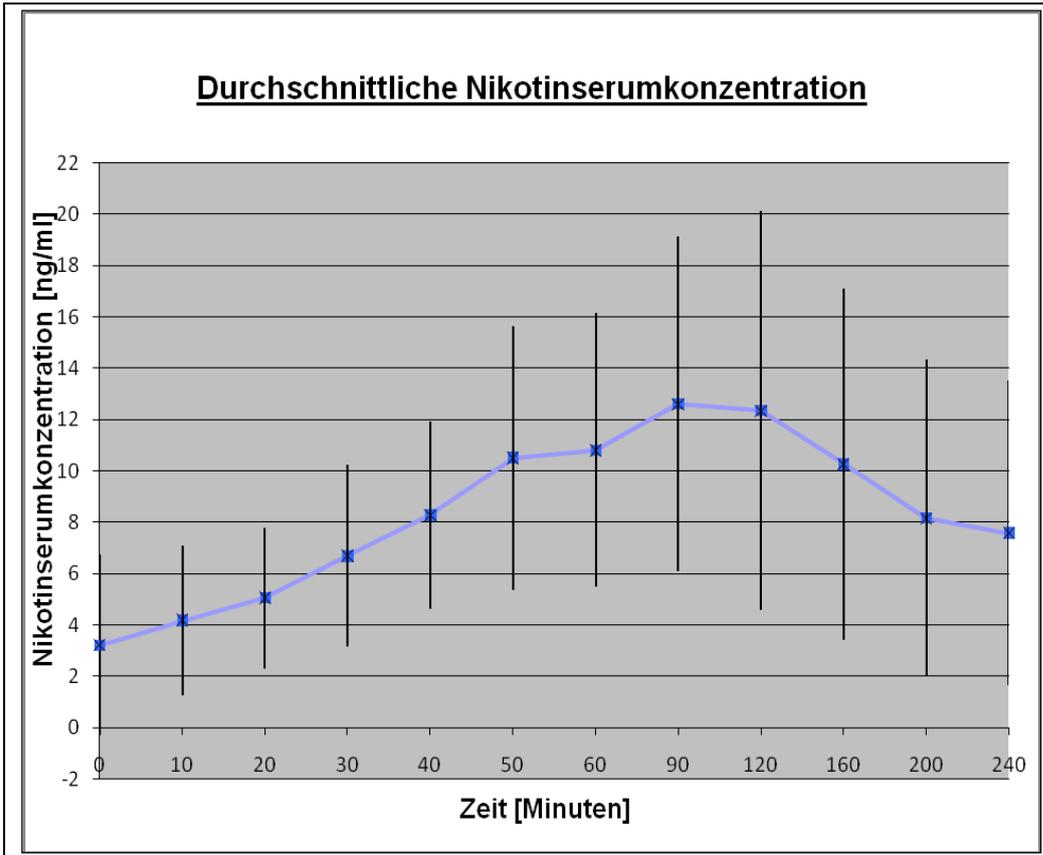


Abbildung 6: Durchschnittliche Nikotinerumkonzentrationen (Mittelwerte / blaue Kurve) und dazugehörige Standardabweichung während der vierstündigen Untersuchung

Die statistischen Ergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation für Nikotin über den gesamten Untersuchungszeitraum, das heißt die einzelnen Nikotinwerte änderten sich signifikant während des Untersuchungszeitraumes.

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

Da der Mauchly-Test für Nikotin Mängel an Sphärizität zeigte, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur durchgeführt.

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	Greenhouse-Geisser	1,351	38,056	0,000	0,604
Fehler(Zeit)	Greenhouse-Geisser	33,767			

3.4.2 Cotininkonzentrationskurven

In der Abbildung 7 sind die Cotininkonzentrationskurven aller Probanden während des vierstündigen Untersuchungszeitraumes dargestellt.

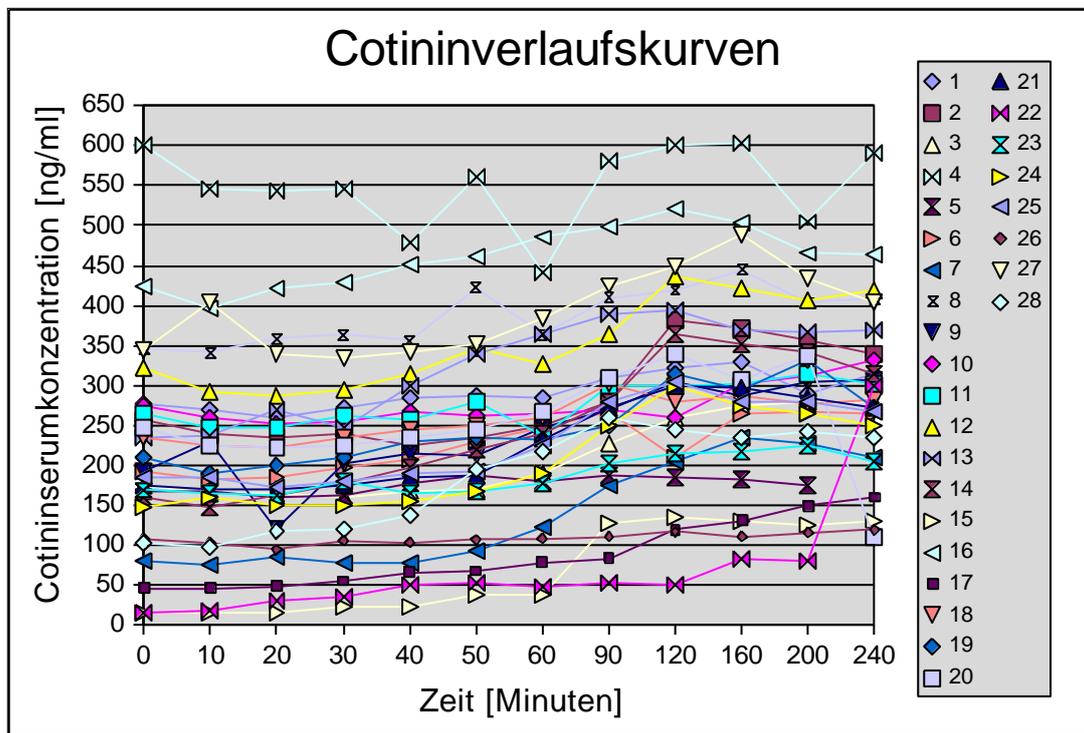


Abbildung 7: Cotininkonzentrationskurven aller Probanden über den vierstündigen Untersuchungszeitraum

In Abbildung 7 zeigt Proband Nr. 4 konstant hohe Cotininwerte. Probandin Nr. 26 (CYP2A6*2-Enzym) zeigt beinahe einen horizontalen Kurvenverlauf. Probandin Nr. 16 zeigt auch einen langsamen Cotininmetabolismus.

Ergebnisse

Die Studienteilnehmer begannen mit einer durchschnittlichen Cotininserumkonzentration von 212,43 ng/ml. Bis zur 20. Minute fiel die durchschnittliche Cotininserumkonzentration auf 202,61 ng/ml und stieg daraufhin bis zur 160 Minute mit einem Maximum von 298,58 ng/ml. Im weiteren Verlauf fiel die durchschnittliche Cotininserumkonzentration etwas; aufgrund der langen Halbwertszeit ist jedoch der Untersuchungszeitraum zu kurz, um den weiteren Kurvenverlauf beurteilen zu können (vgl. Abbildung 8).

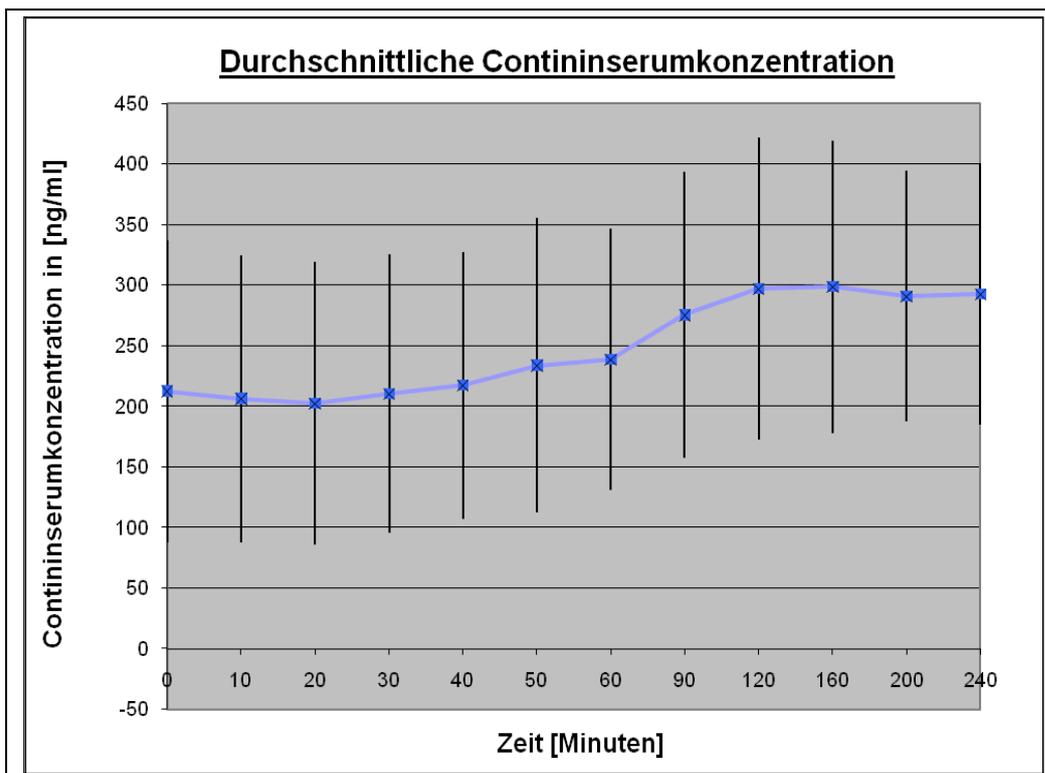


Abbildung 8: Durchschnittliche Cotininserumkonzentrationen (Mittelwerte / blaue Kurve) und dazugehörige Standardabweichung während der vierstündigen Untersuchung

Auch für Cotinin zeigten die statistischen Ergebnisse eine signifikante Korrelation für Cotinin über die Zeit, das heißt auch die Cotininwerte änderten sich signifikant während des Untersuchungszeitraumes.

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

Der Mauchly-Test für Cotinin musste nicht korrigiert werden, da er keine Mängel an Sphärizität zeigte.

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
Fehler(Zeit)	Sphärizität angenommen	50			

Sowohl die Verläufe der Nikotin- als auch der Cotininkonzentrationskurven weisen eine große interindividuelle Variabilität auf.

3.5 *Nikotin- und Cotininkinetik*

Die Geschwindigkeit des Nikotinmetabolismus kann durch die wiederholte Bestimmung des Serumnikotinspiegels gemessen werden, sofern die applizierte Nikotindosis bekannt ist (Hukkanen et al. 2005).

Um das pharmakokinetische Verhalten eines Stoffes (Nikotin) bestimmen zu können, ist es zunächst notwendig die Menge des Stoffes zu bestimmen, die den systemischen Kreislauf erreicht. Diese Menge kann mit Hilfe der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve („Area Under the Curve“ = AUC) bestimmt werden. Die Fläche wird mittels Trapezregel berechnet. Dabei wird die Fläche des Trapezes aus zwei Messpunkten und den dazugehörigen Konzentrationen berechnet. Die Formel für die Berechnung der AUC lautet:

$$AUC = \sum \frac{1}{2}(t_{n+1}-t_n) \times (C_n + C_{n+1}) \quad t = \text{Zeit, } c = \text{Konzentration}$$

Die Resorptionsgeschwindigkeit eines Stoffes (Nikotin) lässt sich über die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Zeit zwischen Applikation und

Ergebnisse

Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) errechnen (Mutschler et al. 2001).

Die maximale Serumkonzentration (C_{max}), die Zeit zwischen Applikation und Erreichen der maximalen Serumkonzentration (t_{max}) und die AUC-Werte für Nikotin sind in der Tabelle 10 aufgelistet.

Da Cotinin eine wesentlich längere Halbwertszeit als Nikotin besitzt und die Probanden ungefähr nur acht Stunden abstinent waren, waren auch die Cotininausgangskonzentrationen hoch. Deshalb wurde auf eine Analyse der Zeit zwischen Applikation und Erreichen der maximalen Serumkonzentration (t_{max}) und der AUC-Werte für Cotinin verzichtet.

Die höchste Nikotinsерumkonzentration (C_{max}) betrug durchschnittlich 14,27 ng/ml und wurde nach 87,86 Minuten erreicht. Die AUC für Nikotin erreichte 2270,34 ng/ml x min im Schnitt.

Die maximale Cotininsерumkonzentration erreichte einen Mittelwert von 319,57 ng/ml (nach 155,71 Minuten).

Proband	Nikotin C_{max} in [ng/ml]	Nikotin t_{max} in [ng/ml]	AUC Nikotin in [ng/ml x min]	Cotinin C_{max} in [ng/ml]
1	10,8	120	1898	330
2	15,0	50	2492	382
3	18,4	120	2988	278
4	20,5	160	4050	604
5	8,05	60	1120	187
6	11,4	90	1704	266
7	17,2	120	2474	233
8	11,5	50	1795	445
9	13,4	120	2471	306
10	15,9	160	2742	331

Ergebnisse

Proband	Nikotin Cmax in [ng/ml]	Nikotin tmax in [ng/ml]	AUC Nikotin in [ng/ml x min]	Cotinin Cmax in [ng/ml]
11	19,0	90	2974	313
12	10,9	120	1813	436
13	10,7	60	1661	393
14	16,4	120	2145	364
15	8,21	90	1088	134
16	28,2	60	4388	522
17	12,2	50	1967	159
18	9,95	90	1760	302
19	12,9	50	1770	331
20	14,5	60	2098	339
21	4,91	120	864,6	299
22	7,97	40	1265	300
23	13,6	90	2203	223
24	8,13	50	1235	300
25	12,4	90	1729	304
26	42,7	120	7255	119
27	13,4	60	2324	489
28	11,3	50	1296	259
Mittelwert	14,27	87,86	2270,34	319,57
Standard- abweichung	7,27	35,21	1273,75	111,71
Median	12,65	90	1932,5	305
Range	4,91 - 42,7	40 - 160	864,6 - 7255	119 – 604

Tabelle 10: Nikotin- und Cotininkinetik aller Probanden, C_{max} = maximale Serumkonzentration, t_{max} = Zeit bis zum Erreichen der maximalen Nikotinserumkonzentration, AUC = Area Under the Curve

Um geschlechtsspezifische Unterschiede im Nikotinmetabolismus darzustellen, wird in Abbildung 9 die AUC aller Probanden nach Geschlecht getrennt gezeigt. Hier fällt wiederum die weibliche Probandin Nr. 26 (dunkelblaues Fähnchen) mit einer extrem hohen AUC von 7255 ng/ml x min auf.

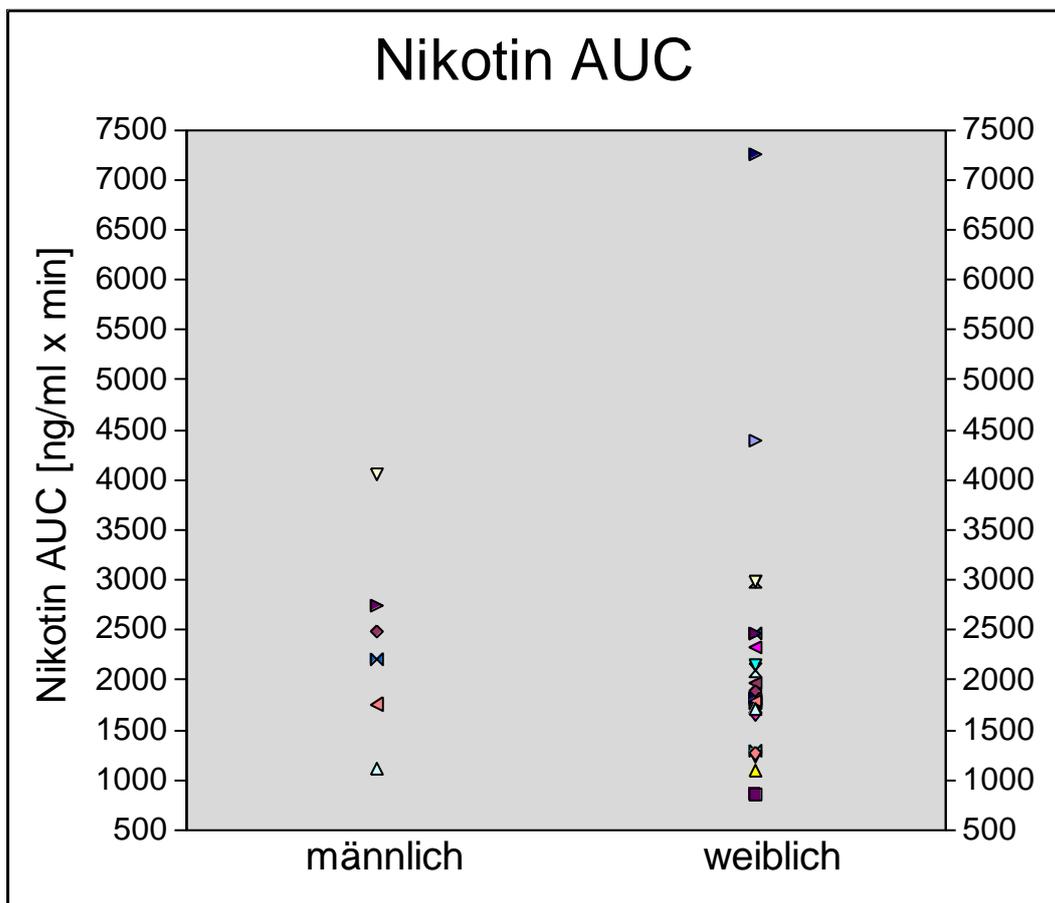


Abbildung 9: Area Under the Curve-Werte von Nikotin nach Geschlecht getrennt

3.6 Craving während der Untersuchung

In einer Nebenfragestellung wurde untersucht, wie sich das Craving durch die applizierten 8 mg Nikotin im Verlauf der Untersuchung ändert.

3.6.1 Betrachtung der Questionnaire on Smoking Urges (QSU)-Werte während des vierstündigen Untersuchungszeitraumes

Um die Veränderungen des Cravings durch die Nikotingabe zu erfahren, wurden alle Probanden stündlich gebeten, einen Questionnaire on Smoking Urges-Fragebogen auszufüllen.

In Abbildung 10 sind die durchschnittlichen QSU-Werte während der vierstündigen Untersuchung dargestellt.

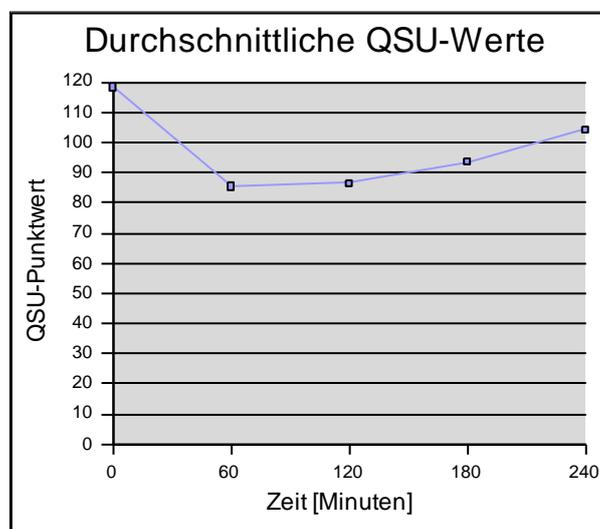


Abbildung 10: Durchschnittliche QSU-Werte während der vierstündigen Untersuchung

Beim Test der Innersubjekteffekte zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Zeit, was bedeutet, dass sich die QSU-Werte über die Zeit signifikant veränderten.

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

QSU: $F(2,039;53,003)=7,496$; $p=0,001$; $e^2=0,224$ (kleine bis mittlere Effektgröße).

Ergebnisse

Die Tests der Innersubjektkontraste zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Zeitpunkt 0 und 1 (0 und 60 min) und Zeitpunkt 1 und 2 (60 und 120 min), das bedeutet, dass sich die QSU-Werte zwischen diesen Zeitpunkten signifikant änderten.

$F_{0/1}(1;26)=11,638$; $p=0,002$, $e^2=0,309$ (mittlere Effektgrösse).

$F_{1/2}(1;26)=6,835$; $p=0,015$; $e^2=0,208$ (geringe bis mittlere Effektgrösse).

Mauchly-Test auf Sphärizität (QSU)

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Zeit	0,143	47,531	9	0,000

Tests der Innersubjekteffekte (QSU)

Quelle		df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Greenhouse-Geisser	2,039	7,496	0,001	0,224
Fehler(Zeit)	Greenhouse-Geisser	53,003			

Tests der Innersubjektkontraste (QSU)

Quelle	Zeit	df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Stufe 2 gegen Stufe 1	1	11,638	0,002	0,309
	Stufe 3 gegen vorherige	1	6,835	0,015	0,208
	Stufe 4 gegen vorherige	1	1,166	0,290	0,043
	Stufe 5 gegen vorherige	1	2,885	0,101	0,100
Fehler(Zeit)	Alle Stufen gegen vorherige	26			

3.6.2 Betrachtung der Visual Analog Craving Scale (VACS)-Werte während des vierstündigen Untersuchungszeitraumes

Die Visual Analog Craving Scale (VACS) diene zur Ergänzung der QSU-Fragebögen. Auf der ersten Linie sollten die Probanden angeben, wie stark das aktuelle Verlangen nach einer Zigarette sei. Es konnte eine Spanne von "keine Lust" bis "sehr starke Lust" ausgewählt werden. In Abbildung 11 sind die durchschnittlichen VACS1-Werte während der vierstündigen Untersuchung dargestellt.

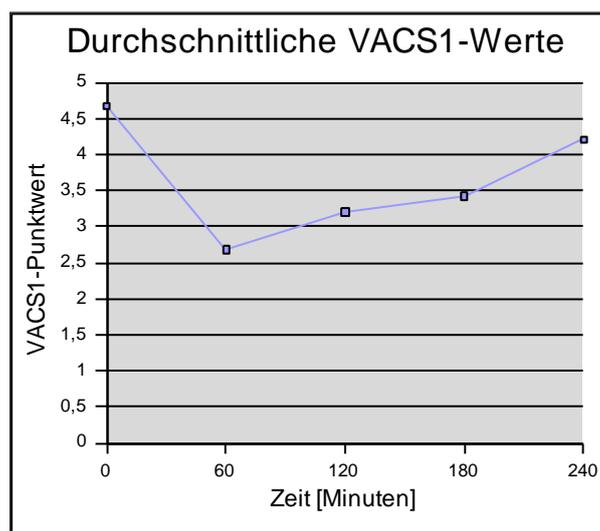


Abbildung 11: Durchschnittliche VACS1-Werte während der vierstündigen Untersuchung

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für VACS 1 über die Zeit, was bedeutet, dass sich der VACS1-Wert signifikant über die Zeit veränderte.

VACS1: $F(2,4;59,993)=4,253$; $p=0,014$; $e^2=0,089$ (geringe Effektgröße).

Die Tests der Innersubjektkontraste zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Zeitpunkt 0 und 1 (0 und 60 min), so dass der VACS1-Wert sich signifikant reduziert hat.

$F_{0/1}(1;25)=8,728$; $p=0,007$; $e^2=0,259$ (geringe bis mittlere Effektgröße).

Mauchly-Test auf Sphärizität (VACS1)

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Zeit	0,148	44,692	9	0,000

Ergebnisse

Tests der Innersubjekteffekte (VACS1)

Quelle		Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Greenhouse-Geisser	2,400	4,253	0,014	0,145
Fehler(Zeit)	Greenhouse-Geisser	59,993			

Tests der Innersubjektkontraste (VACS1)

Quelle	Zeit	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Stufe 2 gegen Stufe 1	1	8,728	0,007	0,259
	Stufe 3 gegen vorherige	1	0,964	0,336	0,037
	Stufe 4 gegen vorherige	1	0,094	0,762	0,004
	Stufe 5 gegen vorherige	1	3,007	0,095	0,107
Fehler(Zeit)	Alle Stufen gegen vorherige	25			

Auf der zweiten Linie sollten die Probanden einzeichnen, wie stark ihr Rauchverlangen durch den Genuss einer Zigarette gelindert werden würde. Die Skala reichte von "keine Linderung" bis "sehr starke Linderung". In Abbildung 12 sind die durchschnittlichen VACS2-Werte während der vierstündigen Untersuchung dargestellt.

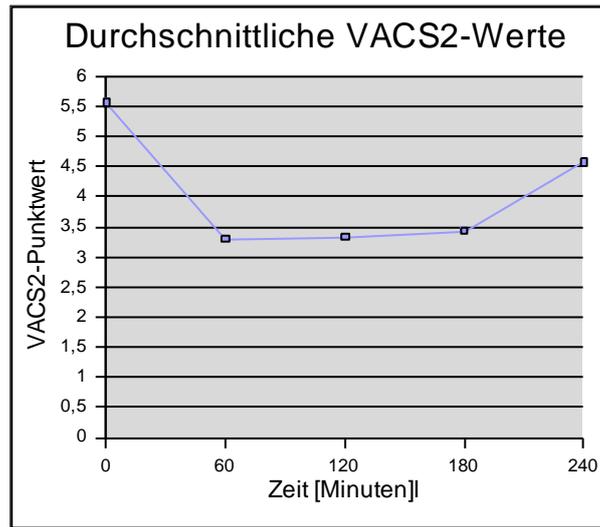


Abbildung 12: Durchschnittliche VACS2-Werte während der vierstündigen Untersuchung

Bei näherer Betrachtung der Analyse zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für VACS 2 über den Untersuchungszeitraum.

VACS2: $F(2,703;64,863)=6,315$; $p=0,001$; $e^2=0,208$ (kleine bis mittlere Effektgrösse).

Die Tests der Innersubjektkontraste zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Zeitpunkt 0 und 1 (0 und 60 min) und Zeitpunkt 1 und 2 (60 und 120 min); das bedeutet, dass sich die VACS2-Werte zwischen diesen Zeitpunkten signifikant änderten.

$F_{0/1}(1;24)=7,601$; $p=0,011$, $e^2=0,241$ (geringe bis mittlere Effektgrösse).

$F_{1/2}(1;24)=7,558$; $p=0,011$; $e^2=0,239$ (geringe bis mittlere Effektgrösse).

Mauchly-Test auf Sphärizität (VACS2)

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Zeit	0,397	20,707	9	0,014

Tests der Innersubjekteffekte (VACS2)

Quelle		Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Greenhouse-Geisser	2,703	6,315	0,001	0,208

Ergebnisse

Quelle		Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Fehler(Zeit)	Greenhouse-Geisser	64,863			

Tests der Innersubjektkontraste (VACS2)

Quelle	Zeit	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	Stufe 2 gegen Stufe 1	1	7,601	0,011	0,241
	Stufe 3 gegen vorherige	1	7,558	0,011	0,239
	Stufe 4 gegen vorherige	1	6,205	0,020	0,205
	Stufe 5 gegen vorherige	1	2,222	0,149	0,085
Fehler(Zeit)	Alle Stufen gegen vorherige	24			

3.7 Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht, Gewicht, Zigaretten pro Tag, Rauchdauer, FTND-Gesamtwert und CYP2A6-Genotyp auf die Nikotinkinetik

Das Alter korrelierte zu keinem Zeitpunkt mit der Nikotin- oder Cotininserumkonzentration (vgl. modifizierte Bonferroni-Tests Kapitel 6.4), noch mit dem Zeitpunkt, an dem die höchste Nikotinserumkonzentration erreicht war, der höchsten Nikotinserumkonzentration, der Area Under the Curve (AUC) von Nikotin, dem Zeitpunkt an dem die höchste Cotininserumkonzentration erreicht war und der höchsten Cotininserumkonzentration (vgl. Kapitel 6.5).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die jeweiligen Nikotin-/Cotininserumkonzentrations- bzw. AUC-Werte hatte (vgl. Kapitel 6.5 und 6.6).

Das Körpergewicht der Probanden beeinflusste den Nikotinstoffwechsel nicht signifikant (vgl. Kapitel 6.4 und 6.5).

Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag korrelierte signifikant mit der Cotininserumkonzentration zu den Zeitpunkten 60 min ($p=0,000$), 120 min ($p=0,000$), 240 min ($p=0,01$) und mit der maximalen Cotininserumkonzentration ($p=0,002$). Zum Zeitpunkt 0 min korrelierte die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag auch signifikant mit der Cotininserumkonzentration laut Spearman's rho ($p=0,002$); aufgrund der vielen Korrelationen musste eine Bonferroni Korrektur durchgeführt werden, nach der diese Korrelation als nicht signifikant gewertet werden musste (vgl. Kapitel 6.4 und 6.5).

Die Rauchdauer beeinflusste den Nikotinmetabolismus nicht signifikant (vgl. Kapitel 6.4).

Der FTND-Gesamtwert zeigte auch keinen signifikanten Einfluss auf Nikotin- oder Cotininserumkonzentration (vgl. Kapitel 6.4).

Da nur eine Probandin mit einem heterozygoten CYP2A6*2-Genotyp teilnahm und alle anderen Probanden klassische Wildtyp-Allele hatten, wurde aufgrund der mangelnden statistischen Power von einer Analyse des Einflusses des CYP2A6-Genotyps auf den Nikotinmetabolismus abgesehen.

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach Applikation von 8 mg Nikotin in Form von Sublingualtabletten innerhalb einer Stunde stieg die Nikotinserumkonzentration an und erreichte nach 87,86 Minuten eine maximale Nikotinserumkonzentration von durchschnittlich 14,27 ng/ml. Danach sank die Nikotinserumkonzentration kontinuierlich ab. Die Cotininserumkonzentration sank zu Beginn der Untersuchung, stieg darauf an bis zu einem Maximum von 319,57 ng/ml nach 155,71 Minuten und sank danach wieder. Der weitere Kurvenverlauf konnte aufgrund der langen Cotininhalbwertszeit nicht weiter verfolgt werden. Die Area Under the Curve für Nikotin erreichte 2270,34 ng/ml x min im Schnitt.

Der Questionnaire on Smoking Urges (QSU)- und die Visual Analog Craving Scale (VACS)-Werte waren zu Beginn der Untersuchung, nach mindestens achtstündiger Abstinenz, am höchsten. Nach Gabe von 8 mg Nikotin sanken

sowohl QSU-, als auch VACS-Werte auf ein Minimum nach 60 Minuten. Im weiteren Verlauf der Untersuchung stiegen QSU- und VACS-Werte langsam an. Die Analyse zeigte, dass der QSU-Wert sich signifikant über die Zeit veränderte ($p=0,001$), sich zwischen Sitzung 1 und Sitzung 2 signifikant reduzierte ($p=0,002$) und zwischen Sitzung 2 und Sitzung 3 signifikant stieg ($p=0,015$).

Der VACS1-Wert änderte sich signifikant während des Untersuchungszeitraumes ($p=0,014$) und reduzierte sich jedoch nur signifikant zwischen Sitzung 1 und Sitzung 2 ($p=0,007$). Der VACS2-Wert änderte sich signifikant während des Untersuchungszeitraumes ($p=0,001$) und zwischen Sitzung 1 und Sitzung 2 und Sitzung 2 und Sitzung 3 zeigten sich signifikante Änderungen ($p=0,011$).

Die untersuchten Variablen Alter, Geschlecht, Gewicht, Rauchdauer und FTND-Gesamtwert zeigen keinen Einfluss auf den Nikotinmetabolismus. Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den gerauchten Zigaretten pro Tag und der Cotininserumkonzentration zu drei Zeitpunkten.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, in wieweit biologische und rauchanamnestische Variablen die Nikotinkinetik beeinflussen.

Die Probanden wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Zigaretten pro Tag, Rauchdauer, FTND-Gesamtwert und CYP2A6-Genotyp untersucht.

4.1 Hypothese 1 (Einfluss des Geschlechts auf dem Nikotinmetabolismus)

Laut der aufgestellten Hypothese hat das Geschlecht einen Einfluss auf den Nikotinstoffwechsel. Frauen zeigen einen schnelleren Metabolismus von Nikotin als Männer.

Eine große Zwillingsstudie zeigte eine 13-26 Prozent höhere Nikotin- und Cotinin-Clearance von Frauen, im Vergleich zu Männern.

Hukkanen et al. (2005) behaupten, basierend auf eigene Studien und Studien von Dempsey et al. (2002) und Benowitz et al. (2004b), dass CYP2A6 durch weibliche Geschlechtshormone induziert wird, denn Frauen haben höhere Östrogen- und Progesteronwerte als Männer. Durch orale Kontrazeptiva sind die Östrogen und Progesteronwerte noch mehr erhöht und die höchsten Werte finden sich in der Schwangerschaft (Hukkanen et al. 2005).

In der vorliegenden Studie hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf die Nikotin- oder Cotininserumkonzentrationen.

Eine mögliche Erklärung für das abweichende Ergebnis von der Literatur ist das unausgewogene Verhältnis zwischen 22 weiblichen Probandinnen und 6 männlichen Probanden.

Darüberhinaus zeigten zwei Probandinnen (Nr. 16 und 26) einen deutlich verlangsamten Nikotinstoffwechsel. Probandin Nr. 16 besitzt ein heterozygoten CYP2A6*2 Enzym, Probandin Nr. 26 ein klassisches „Wildtyp“-Enzym.

Selbst ohne Probandin Nr. 16 mit einzukalkulieren, zeigte sich kein signifikanter

Unterschied zwischen Männern und Frauen.

4.2 Hypothese 2 (Korrelation zwischen Körpergewicht und Nikotin- und Cotininserumkonzentration)

Gemäß der aufgeführten These zeigt das Körpergewicht der Probanden einen signifikanten Einfluss auf die Nikotin- oder Cotininserumkonzentrationen.

In der aktuellen Literatur fanden sich keine Hinweise, dass das Körpergewicht den Nikotinstoffwechsel positiv oder negativ beeinflusst.

Auch in der durchgeführten Studie gab es keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Körpergewicht und den Nikotin- oder Cotininserumkonzentrationen.

4.3 Hypothese 3 (Zusammenhang zwischen Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag und Nikotinstoffwechsel)

Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag beeinflusst den Nikotinmetabolismus. Probanden, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchen, haben einen langsameren Nikotinstoffwechsel als Probanden, die weniger als 20 Zigaretten pro Tag rauchen.

Die Hypothese beruht auf den Ergebnissen von Benowitz et al. (2000) und Hukkanen et al. (2005), die herausfanden, dass es einige noch nicht identifizierte Substanzen im Tabakrauch gibt, die den Nikotinmetabolismus hemmen, nicht jedoch den Cotininmetabolismus.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten signifikante Korrelationen zwischen Cotininserumkonzentrationen zu den Zeitpunkten (0 min), 60 min, 120 min, 240 min und der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag. Es gab keine signifikanten Korrelationen zwischen den Nikotinserumkonzentrationen und der

Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag.

Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag aufgrund der langen Cotininhalbwertszeit mit den Cotininserumkonzentrationen korrelieren. Denn die Cotininhalbwertszeit beträgt 13 bis 30 Stunden (Nikotinhaltzeit zwei Stunden) (Benowitz et al. 1993; Benowitz et al. 1994; Zevin et al. 1997) und die Probanden waren nur etwa acht Stunden abstinent. Diese acht Stunden Abstinenz wirken sich nicht auf den Cotinstoffwechsel aus. Deswegen fanden sich diese signifikanten Zusammenhänge zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag und den Cotininserumkonzentrationen.

Für die Untersuchung der 4. Hypothese ist das Studiendesign nicht unbedingt geeignet, denn will man diese Hypothese zielgerichteter untersuchen, ist es zum einen besser den Nikotinmetabolismus derselben Probanden zu untersuchen, nachdem sie eine bestimmte Zeit abstinent war und zum zweiten nach Konsum von Zigaretten bzw. Tabak. Auf diese Weise hat man den direkten Vergleich zwischen Metabolismus nach Abstinenz und nach Tabakkonsum. Doch dieses durchzuführen wird den jeweiligen Probanden wahrscheinlich nicht leicht fallen.

Desweiteren ist es notwendig mehr Probanden zu untersuchen, um eine bessere statistische Aussagekraft zu erreichen.

4.4 Hypothese 4 (Verhältnis von Rauchdauer und Nikotinstoffwechsel)

Diese These erwartet eine signifikante Korrelation zwischen Rauchdauer und den Nikotin- oder Cotininserumkonzentrationen.

Die aktuelle Literatur beinhaltet keine Studien und Informationen, dass die Rauchdauer den Nikotinmetabolismus beeinflusst.

Auch in dieser Studie kam heraus, dass die Rauchdauer den Nikotinmetabolismus nicht signifikant veränderte.

4.5 Hypothese 5 (Zusammenhang zwischen FTND-Gesamtwert und Nikotinstoffwechsel)

Diese Hypothese vermutet eine signifikante Korrelation zwischen Nikotin- oder Cotininserumkonzentrationen und FTND-Gesamtwert. Probanden mit hohen FTND-Werten (≥ 6) sollen eine langsamere Verstoffwechslung von Nikotin als Probanden mit niedrigeren FTND-Werten haben.

Der FTND-Wert ist ein Maß für die Abhängigkeitsstärke des Probanden.

Es gibt momentan keine Studie, die einen Einfluss des FTND-Gesamtwertes auf den Nikotinmetabolismus erwähnt.

Die durchgeführte Untersuchung zeigte keinen Zusammenhang zwischen FTND-Gesamtwert und Nikotinstoffwechsel.

4.6 Hypothese 6 (Korrelation zwischen Nikotin- und Cotininserumkonzentration und Alter)

Entsprechend der aufgestellten Hypothese ist bei älteren Personen der Nikotinmetabolismus verlangsamt.

Menschen über 65 Jahre haben eine verminderte hepatische Durchblutung und die renale Clearance ist um etwa 50 Prozent reduziert, verglichen mit jüngeren Erwachsenen (Messina et al. 1997; Molander et al. 2001a). Außerdem ist das Verteilungsvolumen aufgrund des reduzierten Körpergewichtes bei älteren Menschen kleiner (Molander et al. 2001a).

Es fanden sich in der durchgeführten Studie keine signifikanten Korrelationen zwischen Alter und Nikotin- oder Cotininserumkonzentration.

4.7 Hypothese 7 (Einfluss des CYP2A6-Genotyps auf den Nikotinmetabolismus)

Laut der aufgestellten Hypothese weisen heterozygote CYP2A6*2-Allelträger im Vergleich zu Wildtypträgern (CYP2A6*1/*1) einen verzögerten Nikotinabbau auf.

Da nur eine Probandin mit einem heterozygoten CYP2A6*2-Genotyp teilnahm und alle anderen Probanden klassische Wildtyp-Allele hatten, wurde aufgrund der mangelnden statistischen Power von einer Analyse des Einflusses des CYP2A6-Genotyps auf den Nikotinmetabolismus abgesehen.

Die Hauptintention dieser Studie war die 7. Hypothese zu untersuchen, da es in der Literatur nur wenige Studien darüber gibt und keine einheitlichen Ergebnisse. Deshalb war beabsichtigt eine Studie durchzuführen mit 10 Probanden mit heterozygoten CYP2A6*2-Genotyp und 10 Probanden mit Wildtyp. Optimalerweise sollte ein Verhältnis von 15 heterozygoten Probanden zu 15 mit Wildtyp erreicht werden. Die Rekrutierung der Probanden mit heterozygoten CYP2A6*2-Genotyp gestaltet sich jedoch schwierig, denn die Allelfrequenz in der kaukasischen Bevölkerung ist mit 2,2 Prozent sehr niedrig. Die einzige Probandin mit heterozygoten CYP2A6*2-Genotyp (Nr. 16) zeigte einen verlangsamten Nikotinstoffwechsel.

Eine weitere Probandin (Nr. 26) zeigt einen massiv verlangsamten Nikotinmetabolismus und besitzt ein normales Wildtyp CYP2A6*1-Enzym. Dies kann mehrere Ursachen haben: Sie kann zum einen an einer Lebererkrankung (z.B. Leberzirrhose, Hepatitis) oder einer Niereninsuffizienz leiden, beides würde einen verminderten Nikotinstoffwechsel erklären.

4.8 Diskussion der Methodik und Verbesserungsvorschläge für nachfolgende Studien

Problematisch gestaltete sich die Rekrutierung der Probanden. Einige potentielle Probanden mussten wegen antidepressiver oder neuroleptischer Begleitmedikation ausgeschlossen werden. Außerdem waren, auch nach mehrmaligem Anschreiben von 250 Personen, nur 28 bereit an der Studie teilzunehmen. Geplant war eine Teilnehmerzahl von mindestens 30 Probanden. Die Probanden erhielten nicht nur ein Anschreiben in dem der Studienablauf genau erläutert wurde; es wurde mit allen Probanden noch ein Telefongespräch geführt, um den Ablauf nochmals darzulegen und um Fragen zu klären. In diesen Telefonaten stellte sich heraus, dass die Probanden vor allem die achtstündige Nikotinkarenz und der vierstündige Untersuchungszeitraum abschreckten. Da die meisten Probanden arbeitstätig waren, konnte die Untersuchung nur samstags oder sonntags durchgeführt werden. Dies war ein weiterer Kritikpunkt, da die rekrutierten Probanden nicht gerne bereit waren, ihre Freizeit am Wochenende zu opfern. Darüberhinaus schienen ein Frühstück und eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro keine angemessene Entlohnung zu sein.

An den Tagen, an denen die Untersuchung durchgeführt wurde, ergaben sich weitere Probleme:

Die Termine wurden so gelegt, dass pro Untersuchungstag mindestens zwei, meistens aber drei Probanden einbestellt wurden. Es kam mehrmals vor, dass einige Probanden nicht erschienen ohne abzusagen, so dass der Untersuchungstag nur mit einem Probanden stattfinden konnte oder gar ganz ausfallen musste. Auf diese Weise zog sich die Studie in die Länge, da zusätzliche Termine ausgemacht werden mussten.

Die Raucher wurden angewiesen, vor der Untersuchung eine mindestens achtstündige Nikotinkarenz einzuhalten. In der vorliegenden Studie wurde keine Abstinenzkontrolle mittels CO-Messung der Ausatemluft durchgeführt.

In der Literatur gibt es einige Nikotinstudien (Tiffany et al. 2000; Havermans et al. 2003), bei denen eine CO-Messung der Ausatemluft eine Voraussetzung für die

Teilnahme darstellte und die Probanden bei Überschreiten eines bestimmten Grenzwertes von der Studie ausgeschlossen wurden. In der Studie von Molander et al. (2000b) wurde ein CO-Grenzwert von 11 ppm festgelegt. Die Probanden mussten in dieser Studie jedoch eine Nikotinkarenz von mindestens zwölf Stunden einhalten.

Benowitz et al. (2000) fanden bei ihrer Untersuchung heraus, dass Kohlenmonoxid den Nikotin- und Cotininmetabolismus nicht hemmt, sodass die Kohlenmonoxidkonzentration in der durchgeführten Studie höchst wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die Ergebnisse hatte.

Bei allen Teilnehmern waren zu Studienbeginn noch geringe Nikotinkonzentrationen im Serum nachweisbar. Drei Probanden hatten zu Beginn der Studie deutlich erhöhte Nikotinserkonzentrationen. Einer dieser Probanden hatte 90 Minuten vor dem Beginn der Untersuchung einen 4 mg Nikotinkaugummi konsumiert; bei den anderen beiden Probanden darf davon ausgegangen werden, dass sie am Morgen vor der Untersuchung noch geraucht haben oder zumindest Nikotin zu sich genommen haben.

Folglich ist es eine Überlegung wert, den Teilnehmern die Aufwandsentschädigung erst zu überweisen, nachdem die Laborergebnisse bestätigten, dass kein vorheriger Nikotinkonsum stattgefunden hatte.

Desweiteren hatten drei Probanden große Angst vor dem Legen eines venösen Zugangs. Eine Probandin zeigte sogar so panische Angst, dass sie beim Anblick der Nadel sofort die Studie abgebrochen hatte.

Einige Male thrombosierte der venöse Zugang trotz angehängter isotonischer NaCl-Infusion während der Untersuchung, so dass nochmals ein venöser Zugang gelegt werden musste.

Ein weiteres Problem stellte die Applikation des Nikotins dar:

Viele Probanden äußerten nach Einnehmen der Nikotinsublingualtablette ein Brennen im Mund- und Rachenbereich, manchmal auch ösophageal oder bemängelten den unangenehmen Geschmack. Einige nannten auch Kopfschmerzen und Schwindel, vermutlich hielten sie sich deshalb auch nicht an die Vereinbarung die Tablette sublingual zergehen zu lassen, sondern spülten sie mit Wasser oder Kaffee herunter oder schluckten sie einfach.

Unter diesen Umständen kann die Nikotintablette pharmakologisch nicht ihre gesamte Wirkung entfalten, es wird nicht das gesamte in der Tablette enthaltene Nikotindosis resorbiert und auf diese Weise können die Laborergebnisse bei einzelnen Probanden möglicherweise verfälscht sein.

Den Probanden wurden in der ersten Stunde dreimal Nikotinsublingualtabletten verabreicht (4 mg + 2 mg + 2 mg), also summierte sich zur ersten verabreichten 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. Es wäre also notwendig gewesen, die Untersuchung über einen längeren Zeitraum durchzuführen, um einen längeren Nachbeobachtungszeitraum für die Nikotin- und vor allem für die Cotininverlaufskurven zu haben.

Außerdem wäre es besser gewesen, das Nikotin in anderer Form und auf einmal zu applizieren, so dass die Probanden unangenehme Missempfindungen, wie zum Beispiel bitterer Geschmack, Brennen im Mund- und Rachenbereich, Kopfschmerzen und Schwindel nicht mehrmals verspüren müssen. Dies ist jedoch nicht so einfach zu realisieren, denn eine einmalige Applikation von 8 mg Nikotin würde eine Nikotinintoxikation hervorrufen.

Zusätzlich sollte einige Minuten vor der Applikation der Nikotinsublingualtablette und ungefähr eine halbe Stunde danach nichts gegessen und getrunken werden, denn laut einer Studie von Molander et al. (2001b) ist bei saurem oralem pH-Wert die Nikotinresorption langsamer als bei alkalischem oralen pH. In dieser Studie war die Dauer bis zum Erreichen der maximalen Nikotinkonzentration bei saurem oralen pH-Wert im Vergleich zu alkalischem pH-Wert signifikant länger. In der vorliegenden Studie durften die Probanden nach dem Auflösen der Nikotintabletten ein Frühstück zu sich nehmen. Angeboten wurde Wasser, Kaffee, belegte Wurst- und Käsebrötchen und süße Stückchen. Um den Einfluss des oralen pH-Wertes auf die Nikotinresorption zu minimieren, wäre es besser etwa eine halbe Stunde nach dem Auflösen der Nikotintabletten die Teilnehmer weder Getränke noch Nahrung zu sich zu nehmen zu lassen.

Außerdem tranken viele Probanden direkt nach Auflösen der Tablette Kaffee oder Mineralwasser um den unangenehmen Geschmack loszuwerden.

Ein weiteres Problem stellte die Beurteilung des Hauptmetaboliten Cotinin dar. Da Cotinin mit 13 bis 30 Stunden (Benowitz et al. 1993; Benowitz et al. 1994; Zevin et al. 1997) eine wesentlich längere Halbwertszeit als Nikotin aufweist (etwa 120 Minuten), wirkte sich die achtstündige Nikotinkarenz kaum auf die Cotininausgangskonzentrationen zu Beginn der Untersuchung aus. Aus diesem Grund sind die Nikotinserkonzentrationen für die Beurteilung relevanter.

Aufgrund der langen Cotininhalbwertszeit war der Untersuchungszeitraum deutlich zu kurz um eine aussagekräftige Area under the Curve für Cotinin (AUC-Cotinin) zu berechnen. Deshalb musste darauf verzichtet werden ein Verhältnis von AUC-Cotinin zu AUC-Nikotin zu errechnen, das ansonsten einen guten Parameter des Nikotinmetabolismus darstellen würde (Nakajima et al. 2000).

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

4.9 Craving während der Untersuchung

In einer Nebenfragestellung wurde untersucht, wie sich das subjektive Rauchverlangen („Craving“) durch die applizierten 8 mg Nikotin im Verlauf der Untersuchung ändert. Gemessen wurde das Craving mit Hilfe des Questionnaire on Smoking Urges (QSU) und den Visuellen Analog Craving Skalen (VACS).

QSU-Fragebögen wurden in vergleichbaren Studien ebenfalls mehrmals eingesetzt (Tiffany et al. 2000; Grüsser et al. 2000).

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

Während des gesamten Untersuchungsverlaufs korrelierten die QSU-Gesamtwerte signifikant mit den beiden VACS-Werten. Auch die beiden VACS-Werte standen in einem signifikanten Zusammenhang miteinander (vgl. Kapitel

6.4). Diese signifikanten Korrelationen zwischen den QSU- und VACS-Fragebögen zeigen, dass beide Messinstrumente das Craving ähnlich wiedergeben.

Den Studienteilnehmern wurden, nach mindestens achtsündiger Nikotinkarenz, 8 mg Nikotin in Form von Sublingualtabletten verabreicht. Erwartungsgemäß zeigte diese Nikotingabe eine signifikante Reduktion des Cravings, die sich sowohl im niedrigeren QSU-Gesamtwert, als auch in den gefallen VACS-Werten widerspiegelte.

Die in der vorliegenden Studie beobachtete Reduktion des Cravings nach Nikotinapplikation wurde auch von anderen Autoren berichtet: Molander et al. (2000b) berichten über eine Reduktion des Cravings um 50 Prozent. Auch in der Studie von Molander et al. (2000b) wurde das Nikotin durch Sublingualtabletten verabreicht und das Craving wurde auch mit visuellen Analogskalen gemessen.

Betrachtet man die QSU-Gesamtwerte und die VACS-Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum, dann fällt auf, dass die höchsten QSU- und VACS-Werte zu Beginn der Studie, nach achtstündiger Abstinenz, erreicht wurden. Nach Nikotinapplikation sinken die QSU- und VACS-Werte auf ein Minimum und steigen gegen Ende der Untersuchung deutlich an. Die Werte am Ende der Studie sind jedoch nicht ganz so hoch, wie die Werte nach achtstündiger Abstinenz. Das kann zum einen daran liegen, dass die Nikotinsерumkonzentrationen am Ende der Studie bei fast allen Probanden deutlich höher sind als zu Beginn der Untersuchung und zum anderen, dass die meisten Raucher die erste morgendliche Zigarette als angenehmer empfinden als alle darauffolgenden.

Würde man den Untersuchungszeitraum noch ein wenig verlängern, so könnte man wahrscheinlich zum Ende der Studie annähernd Cravingwerte erwarten, wie zu Studienbeginn, denn ein Trend in Richtung deutlich steigender Werte am Studienende ist sichtbar. Einige Probanden äußerten auch, dass sie sofort nach Ende der Untersuchung eine Zigarette rauchen werden und dies nicht nur wegen des Verlangens nach Nikotins, sondern vor allem auch aus Gewohnheit nach so langer Abstinenz. Neben dem Verlangen nach Nikotin nannten die

Probanden auch andere Gründe wie z. B. das Verlangen nach dem Ritual des Rauchens oder die Erwartung auf die baldige Möglichkeit zu rauchen für ihren anschließenden Tabakkonsum.

Im Verlauf der Untersuchung fiel auf, dass beinahe alle Teilnehmer mit zunehmender Dauer der Studie immer weniger konzentriert und überlegt die QSU- und VACS-Fragebögen beantworteten. Darauf angesprochen, gaben die Probanden zu, oft eine beliebige Antwort anzukreuzen ohne darüber nachzudenken.

Außer den QSU-Fragebögen und den VACS-Skalen gibt es noch ein Messinstrument, um parallel die Stimmung der Probanden beurteilen zu können.

Dieses Messinstrument nennt sich „mood-Skala“ und besteht aus neun Items; Validität und Reliabilität hierfür sind bestätigt. Diese „mood-Skala“ basiert auf der Beobachtung, dass schlechte, bzw. negative Stimmung Craving verstärken, positive Stimmung Craving abschwächen kann (Singleton et al. 2003).

In der durchgeführten Studie zeigte sich, dass trotz statistisch nicht signifikant messbarer Zusammenhänge zwischen Craving und Nikotinserkonzentrationen, die Probanden ein subjektiv nicht messbares, psychisches oder gewohnheitsmäßiges Verlangen verspüren. Gerade dieses nicht fassbare psychische Verlangen ist es auch, was die dauerhafte Therapie der Nikotinabhängigkeit so schwierig zu machen scheint.

Westman et al. (1996) fanden bei ihrer Studie heraus, dass entnikotinierte Zigaretten eine ähnliche Wirkung (Befriedigung durch Rauchen, schnelle Craving-Reduktion oder beruhigende Effekte) wie normale Zigaretten zeigten.

Westman et al. (1996) nehmen an, dass bestimmte sensorische und motorische Effekte des Rauchens die Verstärkerwirkung des Nikotins steigern.

Zusammenfassend kann aus der vorliegenden Studie gefolgert werden, dass bei der Entwicklung von Craving neben dem Verlangen nach Nikotin auch noch diverse andere Faktoren eine wichtige Rolle spielen.

Dies könnte auch eine Erklärung dafür sein, dass Nikotinersatzprodukte zwar die Erfolge bei der Raucherentwöhnung erhöhen, jedoch sehr viele Raucher trotz Nikotinersatztherapie wieder rückfällig werden.

5 Zusammenfassung

Die Tabakabhängigkeit stellt nach wie vor das bedeutendste einzelne Gesundheitsrisiko und die führende Ursache frühzeitiger Sterblichkeit dar (WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum 2006). Um die Tabakabhängigkeit besser behandeln zu können, ist es von großer Bedeutung, ein umfassendes Wissen über die Ursachen der Tabakabhängigkeit und die Nikotinkinetik zu erlangen.

Fragestellung: Ziel dieser Studie war die Untersuchung möglicher biologischer und rauchanamnestischer Einflussfaktoren auf den Nikotinmetabolismus. Dafür wurden 28 Raucher (22w/6m) hinsichtlich Alter, Gewicht, Zigaretten pro Tag, Rauchdauer, FTND-Gesamtwert und CYP2A6-Genotyp untersucht.

In einer Nebenfragestellung wurde geprüft, wie sich das mittels Questionnaire on Smoking Urges (QSU) und visueller Analogskala (VACS) gemessene subjektive Rauchverlangen (Craving) über den Zeitraum der vierstündigen Nikotinkinetikstudie veränderte.

Methode: 28 Studienteilnehmern wurden, nach mindestens achtstündiger Nikotinkarenz, 8 mg Nikotin in Form von Sublingualtabletten verabreicht, um die individuelle Nikotinkinetik untersuchen zu können. Den Probanden wurde insgesamt zwölfmal Blut entnommen, um den Verlauf des Nikotin- bzw. Cotininmetabolismus bestimmen zu können. Um das Craving zu dokumentieren wurden die Probanden gebeten, parallel jede Stunde QSU- und VACS-Fragebögen auszufüllen.

Ergebnisse: Erwartungsgemäß stieg die Nikotinserkonzentration der Probanden nach Nikotingabe signifikant an und fiel zum Ende des Experimentes wieder ab. Passend dazu zeigten sich zu Beginn der Untersuchung die höchsten Cravingwerte; nach Nikotinapplikation fielen diese deutlich ab und stiegen gegen Ende der Studie wieder an.

Die untersuchten Variablen Alter, Geschlecht, Gewicht, Rauchdauer, FTND-Gesamtwert und CYP2A6-Genotyp zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den Nikotinstoffwechsel. Auf ein aussagekräftiges Ergebnis bezüglich des

Zusammenhang von CYP2A6-Genotyp und Nikotinmetabolismus musste verzichtet werden, da nur eine Probandin mit einem heterozygoten CYP2A6*2-Gen teilnahm. Lediglich die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag korrelierten signifikant mit den Cotininserumkonzentrationen. Dies ist wahrscheinlich auf die lange Cotinhalbwertszeit zurückzuführen, denn die nur achtstündige Abstinenz wirkt sich nicht auf den Cotinstoffwechsel aus. Deswegen fanden sich diese signifikanten Zusammenhänge zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag und den Cotininserumkonzentrationen.

Diskussion: Aufgrund der langen Cotinhalbwertszeit von 13 bis 30 Stunden wird für nachfolgende Studien eine längere Abstinenzzeit (möglicherweise mehrere Tage) empfohlen. Außerdem wäre es besser auch den Untersuchungszeitraum zu verlängern, um einen längeren Nachbeobachtungszeitraum für die Nikotin- und vor allem für die Cotinverlaufskurven zu haben.

Um den Einfluss eines sauren oder alkalischen Mund-pH-Wertes auf die Nikotinresorption zu minimieren, sollten einige Minuten vor Nikotingabe und bis 30 Minuten nach Auflösung der Nikotintabletten keine Speisen und Getränke zu sich genommen werden.

Mit 28 Probanden war die Fallzahl dieser Studie klein, was in einer geringen statistischen Power und verminderten Aussagekraft resultierte. Methodisch gute Studien mit größeren Fallzahlen und vor allem mit deutlich mehr heterozygoten Probanden sind notwendig, um die oben genannten Variablen statistisch aussagekräftig beurteilen zu können.

Das starke Craving aller Versuchspersonen am Ende der Untersuchung bei noch hohen Nikotinspiegeln lässt neben dem Verlangen nach Nikotin auf zusätzliche Faktoren bei der Entwicklung des Rauchverlangens wie Gewohnheit, das Verlangen nach dem Ritual des Rauchens oder die Erwartung auf die baldige Möglichkeit zu rauchen schließen.

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)(Müller et al. 2001), Originalfassung: (Tiffany et al. 1991)

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

Fragebogen 3: Visual Analog Craving Scale

6.4 Korrelationen von Alter, Gewicht, Zigaretten pro Tag, Rauchdauer, FTND-Gesamtwert, QSU-Gesamtwert und VACS-Werte mit Nikotin- und Cotininserumkonzentrationen (modifizierte Bonferroni-Tests)

In den folgenden Tabellen sind die Korrelationen von Alter, Gewicht, Zigaretten pro Tag, Rauchdauer, FTND-Gesamtwert, QSU-Gesamtwert und VACS-Werte mit Nikotin- und Cotininserumkonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 60, 120, 180, 240 min. aufgeführt.

Anhang

Testnummer	Variable	Sig.level	mod. Sig.level	Divisor	Signifikanz
2	Rauchdauer x Alter	0,000	0,00114	44	1
15	BQSUtot x FTNDtot	0,000	0,00161	31	1
21	BVACS1 x BQSUtot	0,000	0,00200	25	1
27	BVACS2 x BQSUtot	0,000	0,00263	19	1
28	BVASC2 x BVACS1	0,000	0,00278	18	1
20	BVACS1 x FTNDtot	0,002	0,00192	26	0
40	Cot0 x Zig.d	0,002	0,00833	6	1
10	FTNDtot x Zig.d	0,005	0,00139	36	0
41	Cot0 x FTNDtot	0,005	0,01000	5	1
45	Cot0 x Nic0	0,007	0,05000	1	1
6	Zig.d x Rauchdauer	0,008	0,00125	40	0
14	BQSUtot x Zig.d	0,011	0,00156	32	0
26	BVACS2 x FTNDtot	0,013	0,00250	20	0
33	Nic0 x FTNDtot	0,024	0,00385	13	0
9	FTNDtot x Rauchdauer	0,025	0,00135	37	0
19	BVACS1 x Zig.d	0,027	0,00185	27	0
25	BVACS2 x Zig.d	0,073	0,00238	21	0
34	Nic0 x BQSUtot	0,087	0,00417	12	0
13	BQSUtot x Rauchdauer	0,102	0,00152	33	0
42	Cot0 x BQSUtot	0,108	0,01250	4	0
29	Nic0 x Alter	0,119	0,00294	17	0
18	BVACS1 x Rauchdauer	0,122	0,00179	28	0
32	Nic0 x Zig.d	0,159	0,00357	14	0
39	Cot0 x Rauchdauer	0,171	0,00714	7	0
24	BVACS2 x Rauchdauer	0,193	0,00227	22	0
3	Rauchdauer x KG	0,197	0,00116	43	0
35	Nic0 x BVACS1	0,225	0,00455	11	0
31	Nic0 x Rauchdauer	0,297	0,00333	15	0
36	Nic0 x BVACS2	0,319	0,00500	10	0
37	Cot0 x Alter	0,322	0,00556	9	0
43	Cot0 x BVACS1	0,422	0,01667	3	0
44	Cot0 x BVACS2	0,430	0,02500	2	0
23	BVACS2 x KG	0,431	0,00217	23	0
7	FTNDtot x Alter	0,447	0,00128	39	0
4	Zig.d x Alter	0,460	0,00119	42	0
1	KG x Alter	0,506	0,00111	45	0
11	BQSUtot x Alter	0,575	0,00143	35	0
17	BVACS1 x KG	0,604	0,00172	29	0
22	BVACS2 x Alter	0,660	0,00208	24	0
12	BQSUtot x KG	0,726	0,00147	34	0
5	Zig.d x KG	0,807	0,00122	41	0
16	BVACS1 x Alter	0,848	0,00167	30	0
38	Cot0 x KG	0,850	0,00625	8	0
8	FTNDtot x KG	0,887	0,00132	38	0
30	Nic0 x KG	0,978	0,00313	16	0

Tabelle 11: Modifizierter Bonferroni-Test zum Zeitpunkt 0 min (Sig.level= Signifikanzlevel, mod. Sig.level=modifiziertes Signifikanzlevel, Signifikanz:1=ja, 0=nein, BQSUtot=QSU-Wert zum Zeitpunkt 0 min, FTNDtot=FTND-Gesamtwert, BVACS1=VACS1-Wert zum Zeitpunkt 0 min,

BVACS2=VACS2-Wert zum Zeitpunkt 0 min, Cot0=Cotininserumkonzentration zum Zeitpunkt 0 min, Zig.d=Zigaretten pro Tag, Nic0=Nikotin-serumkonzentration zum Zeitpunkt 0 min, KG=Körpergewicht).

Testnummer	Variable	Sig.level	mod. Sig.level	Divisor	Signifikanz
11	T1VACS1 x T1QSUtot	0	0	25	1
17	T1VACS2 x T1QSUtot	0	0	19	1
18	T1VACS2 x T1VACS1	0	0	18	1
30	Cot60 x Zig.d	0	0,01	6	1
31	Cot60 x FTNDtot	0,01	0,01	5	1
1	T1QSUtot x Alter	0,26	0	35	0
2	T1QSUtot x KG	0,97	0	34	0
3	T1QSUtot x Rauchdauer	0	0	33	0
4	T1QSUtot x Zig.d	0,05	0	32	0
5	T1QSUtot x FTNDtot	0,19	0	31	0
6	T1VACS1 x Alter	0,3	0	30	0
7	T1VACS1 x KG	0,35	0	29	0
8	T1VACS1 x Rauchdauer	0,07	0	28	0
9	T1VACS1 x Zig.d	0,03	0	27	0
10	T1VACS1 x FTNDtot	0,38	0	26	0
12	T1VACS2 x Alter	0,43	0	24	0
13	T1VACS2 x KG	0,78	0	23	0
14	T1VACS2 x Rauchdauer	0,02	0	22	0
15	T1VACS2 x Zig.d	0,01	0	21	0
16	T1VACS2 x FTNDtot	0,58	0	20	0
19	Nic60 x Alter	0,69	0	17	0
20	Nic60 x KG	0,91	0	16	0
21	Nic60 x Rauchdauer	0,56	0	15	0
22	Nic60 x Zig.d	0,66	0	14	0
23	Nic60 x FTNDtot	0,32	0	13	0
24	Nic60 x T1QSUtot	0,24	0	12	0
25	Nic60 x T1VACS1	0,45	0	11	0
26	Nic60 x T1VACS2	0,31	0,01	10	0
27	Cot60 x Alter	0,38	0,01	9	0
28	Cot60 x KG	0,64	0,01	8	0
29	Cot 60 x Rauchdauer	0,11	0,01	7	0
32	Cot60 x T1QSUtot	0,28	0,01	4	0
33	Cot60 x T1VACS1	0,77	0,02	3	0
34	Cot60 x T1VACS2	0,63	0,03	2	0
35	Cot60 x Nic60	0,07	0,05	1	0

Tabelle 12: Modifizierter Bonferroni-Test zum Zeitpunkt 60 min (Sig.level= Signifikanzlevel, mod. Sig.level=modifiziertes Signifikanzlevel, Signifikanz:1=ja, 0=nein, T1VACS1=VACS1-Wert zum Zeitpunkt 60 min, T1QSUtot=QSU-Wert zum Zeitpunkt 60 min, T1VACS2=VACS2-Wert zum Zeitpunkt 60 min, Cot60=Cotininserumkonzentration zum Zeitpunkt 60 min, Zig.d=Zigaretten pro Tag, FTNDtot=FTND-Gesamtwert, KG= Körpergewicht, Nic60=Nikotinsersumkonzentration zum Zeitpunkt 60 min).

Anhang

Testnummer	Variable	Sig.level	mod. Sig.level	Divisor	Signifikanz
11	T2VACS1 x T2QSUtot	0	0	25	1
17	T2VACS2 x T2QSUtot	0	0	19	1
18	T2VACS2 x T2VACS1	0	0	18	1
30	Cot120 x Zig.d	0	0,01	6	1
1	T2QSUtot x Alter	0,52	0	35	0
2	T2QSUtot x KG	0,28	0	34	0
3	T2QSUtot x Rauchdauer	0	0	33	0
4	T2QSUtot x Zig.d	0,02	0	32	0
5	T2QSUtot x FTNDtot	0,16	0	31	0
6	T2VACS1 x Alter	0,13	0	30	0
7	T2VACS1 x KG	0,35	0	29	0
8	T2VACS1 x Rauchdauer	0,01	0	28	0
9	T2VACS1 x Zig.d	0,01	0	27	0
10	T2VACS1 x FTNDtot	0,28	0	26	0
12	T2VACS2 x Alter	0,12	0	24	0
13	T2VACS2 x KG	0,61	0	23	0
14	T2VACS2 x Rauchdauer	0,01	0	22	0
15	T2VACS2 x Zig.d	0,01	0	21	0
16	T2VACS2 x FTNDtot	0,28	0	20	0
19	Nic120 x Alter	0,21	0	17	0
20	Nic120 x KG	0,51	0	16	0
21	Nic120 x Rauchdauer	0,23	0	15	0
22	Nic120 x Zig.d	0,33	0	14	0
23	Nic120 x FTNDtot	0,44	0	13	0
24	Nic120 x T2QSUtot	0,5	0	12	0
25	Nic120 x T2VACS1	0,53	0	11	0
26	Nic120 x T2VACS2	0,19	0,01	10	0
27	Cot120 x Alter	0,25	0,01	9	0
28	Cot120 x KG	0,42	0,01	8	0
29	Cot120 x Rauchdauer	0,05	0,01	7	0
31	Cot120 x FTNDtot	0,06	0,01	5	0
32	Cot120 x T2QSUtot	0,1	0,01	4	0
33	Cot120 x T2VACS1	0,26	0,02	3	0
34	Cot120 x T2VACS2	0,38	0,03	2	0
35	Cot120 x Nic120	0,1	0,05	1	0

Tabelle 13: Modifizierter Bonferroni-Test zum Zeitpunkt 120 min (Sig.level=Signifikanzlevel, mod. Sig.level=modifiziertes Signifikanzlevel, Signifikanz:1=ja, 0=nein, T2VACS1=VACS1-Wert zum Zeitpunkt 120 min, T2QSUtot=QSU-Wert zum Zeitpunkt 120 min, T2VACS2=VACS2-Wert zum Zeitpunkt 120 min, Cot120=Cotininserumkonzentration zum Zeitpunkt 120 min, Zig.d=Zigaretten pro Tag, KG=Körpergewicht, FTNDtot=FTND-Gesamtwert, Nic120=Nikotinsersumkonzentration zum Zeitpunkt 120 min).

Anhang

Testnummer	Variable	Sig.level	mod. Sig.level	Divisor	Signifikanz
11	T3VACS1 x T3QSUtot	0	0	46	1
17	T3VACS2 x T3QSUtot	0	0	40	1
18	T3VACS2 x T3VACS1	0	0	39	1
35	Nic200 x Nic160	0	0	22	1
56	Cot200 x Cot160	0	0,05	1	1
1	T3QSUtot x Alter	0,7	0	56	0
2	T3QSUtot x KG	0,83	0	55	0
3	T3QSUtot x Rauchdauer	0,01	0	54	0
4	T3QSUtot x Zig.d	0,02	0	53	0
5	T3QSUtot x FTNDtot	0,03	0	52	0
6	T3VACS1 x Alter	0,19	0	51	0
7	T3VACS1 x KG	0,83	0	50	0
8	T3VACS1 x Rauchdauer	0	0	49	0
9	T3VACS1 x Zig.d	0	0	48	0
10	T3VACS1 x FTNDtot	0,07	0	47	0
12	T3VACS2 x Alter	0,2	0	45	0
13	T3VACS2 x KG	0,92	0	44	0
14	T3VACS2 x Rauchdauer	0,01	0	43	0
15	T3VACS2 x Zig.d	0,08	0	42	0
16	T3VACS2 x FTNDtot	0,11	0	41	0
19	Nic160 x Alter	0,48	0	38	0
20	Nic160 x KG	0,58	0	37	0
21	Nic160 x Rauchdauer	0,5	0	36	0
22	Nic160 x Zig.d	0,15	0	35	0
23	Nic160 x FTNDtot	0,36	0	34	0
24	Nic160 x T3QSUtot	0,37	0	33	0
25	Nic160 x T3VACS1	0,19	0	32	0
26	Nic160 x T3VACS2	0,02	0	31	0
27	Nic200 x Alter	0,55	0	30	0
28	Nic200 x KG	0,55	0	29	0
29	Nic200 x Rauchdauer	0,47	0	28	0
30	Nic200 x Zig.d	0,16	0	27	0
31	Nic200 x FTNDtot	0,34	0	26	0
32	Nic200 x T3QSUtot	0,3	0	25	0
33	Nic200 x T3VACS1	0,16	0	24	0
34	Nic200 x T3VACS2	0,02	0	23	0
36	Cot160 x Alter	0,34	0	21	0
37	Cot160 x KG	0,41	0	20	0
38	Cot160 x Rauchdauer	0,1	0	19	0
39	Cot160 x Zig.d	0	0	18	0
40	Cot160 x FTNDtot	0,04	0	17	0
41	Cot160 x T3QSUtot	0,2	0	16	0
42	Cot160 x T3VACS1	0,2	0	15	0
43	Cot160 x T3VACS2	0,23	0	14	0
44	Cot160 x Nic160	0,06	0	13	0
45	Cot160 x Nic200	0,18	0	12	0
46	Cot200 x Alter	0,42	0	11	0
47	Cot200 x KG	0,35	0,01	10	0
48	Cot200 x Rauchdauer	0,15	0,01	9	0
49	Cot200 x Zig.d	0,01	0,01	8	0
50	Cot200 x FTNDtot	0,07	0,01	7	0
51	Cot200 x T3QSUtot	0,15	0,01	6	0
52	Cot200 x T3VACS1	0,22	0,01	5	0
53	Cot200 x T3VACS2	0,24	0,01	4	0
54	Cot200 x Nic160	0,05	0,02	3	0
55	Cot200 x Nic200	0,17	0,03	2	0

Tabelle 14: Modifizierter Bonferroni-Test zum Zeitpunkt 180 min (Sig.level= Signifikanzlevel, mod. Sig.level=modifiziertes Signifikanzlevel, Signifikanz:1=ja, 0=nein, T3VACS1=VACS1-Wert zum Zeitpunkt 180 min, T3QSUtot=QSU-Wert zum Zeitpunkt 180 min, T3VACS2=VACS2-Wert zum Zeitpunkt 180 min, Cot160=Cotininserumkonzentration zum Zeitpunkt 160 min, Cot200=Cotininserumkonzentration zum Zeitpunkt 200 min, Nic160=Nikotininserumkonzentration zum Zeitpunkt 160 min, Nic200= Nikotininserumkonzentration zum Zeitpunkt 200 min, KG=Körpergewicht, Zig.d=Zigaretten pro Tag, FTNDtot=FTND-Gesamtwert).

Da es keine Blutentnahme genau zum Zeitpunkt 180 min gab, wurden die beiden nächsten miteinbezogen (160 und 200 min).

Anhang

Testnummer	Variable	Sig.level	mod. Sig.level	Divisor	Signifikanz
8	T4VACS1 x Rauchdauer	0	0	28	1
11	T4VACS1 x T4QSUtot	0	0	25	1
17	T4VACS2 x T4QSUtot	0	0	19	1
18	T4VACS2 x T4VACS1	0	0	18	1
30	Cot240 x Zig.d	0,01	0,01	6	1
1	T4QSUtot x Alter	0,65	0	35	0
2	T4QSUtot x KG	0,48	0	34	0
3	T4QSUtot x Rauchdauer	0	0	33	0
4	T4QSUtot x Zig.d	0,01	0	32	0
5	T4QSUtot x FTNDtot	0	0	31	0
6	T4VACS1 x Alter	0,08	0	30	0
7	T4VACS1 x KG	0,4	0	29	0
9	T4VACS1 x Zig.d	0,01	0	27	0
10	T4VACS1 x FTNDtot	0	0	26	0
12	T4VACS2 x Alter	0,37	0	24	0
13	T4VACS2 x KG	0,96	0	23	0
14	T4VACS2 x Rauchdauer	0,01	0	22	0
15	T4VACS2 x Zig.d	0	0	21	0
16	T4VACS2 x FTNDtot	0,01	0	20	0
19	Nic240 x Alter	0,63	0	17	0
20	Nic240 x KG	0,78	0	16	0
21	Nic240 x Rauchdauer	1	0	15	0
22	Nic240 x Zig.d	0,46	0	14	0
23	Nic240 x FTNDtot	0,29	0	13	0
24	Nic240 x T4QSUtot	0,14	0	12	0
25	Nic240 x T4VACS1	0,08	0	11	0
26	Nic240 x T4VACS2	0,01	0,01	10	0
27	Cot240 x Alter	0,36	0,01	9	0
28	Cot240 x KG	0,4	0,01	8	0
29	Cot240 x Rauchdauer	0,5	0,01	7	0
31	Cot240 x FTNDtot	0,27	0,01	5	0
32	Cot240 x T4QSUtot	0,35	0,01	4	0
33	Cot240 x T4VACS1	0,14	0,02	3	0
34	Cot240 x T4VACS2	0,71	0,03	2	0
35	Cot240 x Nic240	0,42	0,05	1	0

Tabelle 15: Modifizierter Bonferroni-Test zum Zeitpunkt 240 min (Sig.level= Signifikanzlevel, mod. Sig.level=modifiziertes Signifikanzlevel, Signifikanz:1=ja, 0=nein, T4VACS1=VACS1-Wert zum Zeitpunkt 240 min, T4QSUtot=QSU-Wert zum Zeitpunkt 240 min, T4VACS2=VACS2-Wert zum Zeitpunkt 240 min, Cot240=Cotininserumkonzentration zum Zeitpunkt 240 min, Zig.d=Zigaretten pro Tag, KG=Körpergewicht, FTNDtot=FTND-Gesamtwert, Nic240=Nikotininserumkonzentration zum Zeitpunkt 240 min).

6.5 Korrelationen von Alter, Geschlecht, Gewicht und Zigaretten pro Tag mit Nikotin- und Cotininsenkonzentrationen

Um die Korrelationen zu komplettieren wurden auch Korrelationen von Alter, Geschlecht, Gewicht und Zigaretten pro Tag mit dem Zeitpunkt an dem die höchste Nikotinsenkonzentration erreicht war, der höchsten Nikotinsenkonzentration, der Area Under the Curve (AUC) von Nikotin, dem Zeitpunkt an dem die höchste Cotininsenkonzentration erreicht war und der höchsten Cotininsenkonzentration durchgeführt.

Korrelationen

			Alter	Zig.d	KG	NIK ZT	NIK KON	NIK AUC	COT ZT	COTK ON
Spearman's rho	Alter	Correlation Coefficient	1,000	0,155	0,145	- 0,007	0,183	0,178	- 0,213	0,178
		Sig. (2-tailed)	,	0,441	0,471	0,972	0,361	0,374	0,287	0,374
		N	27	27	27	27	27	27	27	27
	Zig.d	Correlation Coefficient	0,155	1,000	- 0,101	- 0,055	0,162	0,309	0,099	0,5730 (**)
		Sig. (2-tailed)	0,441	,	0,617	0,786	0,420	0,117	0,624	0,002
		N	27	27	27	27	27	27	27	27
	KG	Correlation Coefficient	0,145	- 0,101	1,000	0,021	0,038	0,040	,066	-0,299
		Sig. (2-tailed)	0,471	0,617	,	0,917	0,850	0,844	0,743	0,130
		N	27	27	27	27	27	27	27	27
	NIK ZT	Correlation Coefficient	- 0,007	- 0,055	0,021	1,000	-	-	-	-
		Sig. (2-tailed)	0,972	0,786	0,917	,	-	-	-	-
		N	27	27	27	27	-	-	-	-
	NIK	Correlation	0,183	0,162	0,038	-	1,000	-	-	-

			Alter	Zig.d	KG	NIK ZT	NIK KON	NIK AUC	COT ZT	COTK ON
	KON	Coefficient								
		Sig. (2-tailed)	0,361	0,420	0,850	-	,	-	-	-
		N	27	27	27	-	27	-	-	-
	NIK AUC	Correlation Coefficient	0,178	0,309	0,040	-	-	1,000	-	-
		Sig. (2-tailed)	0,374	0,117	0,844	-	-	,	-	-
		N	27	27	27	-	-	27	-	-
	COT ZT	Correlation Coefficient	-	0,099	0,066	-	-	-	1,000	-
		Sig. (2-tailed)	0,287	0,624	0,743	-	-	-	,	-
		N	27	27	27	-	-	-	27	-
	COT KON	Correlation Coefficient	0,178	0,573 (**)	-	-	-	-	-	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,374	0,002	0,130	-	-	-	-	,
		N	27	27	27	-	-	-	-	27

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

Tabelle 16: Korrelationen von Alter, Gewicht und Zigaretten pro Tag mit dem Zeitpunkt an dem die höchste Nikotinserumkonzentration erreicht war, der höchsten Nikotinserumkonzentration, der Area Under the Curve (AUC) von Nikotin, dem Zeitpunkt an dem die höchste Cotininserumkonzentration erreicht war und der höchsten Cotininserumkonzentration (Zig.d=Zigaretten pro Tag, KG=Körpergewicht, NIKZT=Zeitpunkt maximaler Nikotinserumkonzentration, NIKKON=maximale Nikotinserumkonzentration, NIKAUC=Area Under the Curve von Nikotin, COTZT=Zeitpunkt maximaler Cotininserumkonzentration, COTKON=maximale Nikotinserumkonzentration).

Anhang

	SEX	N	Mean Rank	Sum of Ranks
NIKZT	0	6	16,42	98,50
	1	21	13,31	279,50
	Total	27		
NIKKON	0	6	15,67	94,00
	1	21	13,52	284,00
	Total	27		
NIKAUC	0	6	17,00	102,00
	1	21	13,14	276,00
	Total	27		
COTZT	0	6	13,08	78,50
	1	21	14,26	299,50
	Total	27		
COTKON	0	6	14,08	84,50
	1	21	13,98	293,50
	Total	27		

	NIKZT	NIKKON	NIKAUC	COTZT	COTKON
Mann-Whitney-U	48,500	53,000	45,000	57,500	62,500
Signifikanz	0,387	0,560	0,294	0,740	0,977

Tabelle 17: Korrelationen von Geschlecht mit dem Zeitpunkt an dem die höchste Nikotinserumkonzentration erreicht war, der höchsten Nikotinserumkonzentration, der Area Under the Curve (AUC) von Nikotin, dem Zeitpunkt an dem die höchste Cotininserumkonzentration erreicht war und der höchsten Cotininserumkonzentration (NIKZT=Zeitpunkt maximaler Nikotinserumkonzentration, NIKKON=maximale Nikotinserumkonzentration, NIKAUC=Area Under the Curve von Nikotin, COTZT=Zeitpunkt maximaler Cotininserumkonzentration, COTKON=maximale Nikotinserumkonzentration).

6.6 Korrelationen von Geschlecht mit Nikotin- und Cotininserumkonzentrationen (Mann-Whitney-U-Test)

Ränge

	Sex	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Nic0	0	6	17,50	105,00
	1	22	13,68	301,00
	Gesamt	28		
Nic120	0	6	16,00	96,00
	1	22	14,09	310,00
	Gesamt	28		
Nic240	0	5	19,80	99,00
	1	22	12,68	279,00
	Gesamt	27		
Cot0	0	6	17,83	107,00
	1	22	13,59	299,00
	Gesamt	28		
Cot120	0	6	14,33	86,00
	1	22	14,55	320,00
	Gesamt	28		
Cot240	0	5	17,40	87,00
	1	22	13,23	291,00
	Gesamt	27		

	Nic0	Nic120	Nic240	Cot0	Cot120	Cot240
Mann-Whitney-U	48,000	57,000	26,000	46,000	65,000	38,000
Signifikanz	0,313	0,614	0,070	0,263	0,955	0,288

Tabelle 18: Mann-Whitney-U-Test, Korrelationen von Geschlecht mit Nikotin- und Cotininserumkonzentrationen zu den Zeitpunkten 0, 120, 240 min (Nic0/120/240=Nikotinserumkonzentration zum Zeitpunkt 0/120/240 min, Cot0/120/240=Cotininserumkonzentration zum Zeitpunkt 0/120/240 min, Sex: 0=männlich, 1=weiblich, N=Probandenzahl).

7 Literaturverzeichnis

- Aktories, K., U. Förstermann, F. Hofmann und K. Starke (2005). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer. München, Jena. S. 50, S. 61, S. 72.
- Armitage, A., C. Dollery, T. Houseman, E. Kohner, P. J. Lewis und D. Turner (1978). Absorption of nicotine from small cigars. *Clin Pharmacol Ther.* 23: 143-151.
- Bao, Z., X. Y. He, X. Ding, S. Prabhu und J. Y. Hong (2005). Metabolism of nicotine and cotinine by human cytochrome P450 2A13. *Drug Metab Dispos.* 33(2): 258-61.
- Batra, A. (2000). Tabakabhängigkeit - Biologische und psychosoziale Entstehungsbedingungen und Therapiemöglichkeiten. Steinkopff. Darmstadt. S. 78ff, S. 151ff.
- Batra, A. (2002). Tobacco dependence--evidence-based treatment strategies. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich.* 96(5): 281-6.
- 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. und P. Jacob 3rd (1984). Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 35: 499-504.
- Benowitz, N. L. und P. Jacob 3rd (1993). Nicotine and cotinine elimination pharmacokinetics in smokers and nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther.* 53(3): 316-23.
- Benowitz, N. L. und P. Jacob 3rd (1994). Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther.* 56: 483-493.
- 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.
- Benowitz, N. L., P. Jacob 3rd und D. P. Sachs (1995). Deficient C-oxidation of nicotine. *Clin Pharmacol Ther.* 57(5): 590-4.
- Benowitz, N. L. (1996). Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 36: 597-613.
- Benowitz, N. L. (1999). Nicotine addiction. *Prim Care.* 26: 611-631.
- Benowitz, N. L. und P. Jacob 3rd (2000). Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 67(6): 653-9.
- Benowitz, N. L., C. Griffin und R. Tyndale (2001). Deficient C-oxidation of nicotine continued. *Clin Pharmacol Ther.* 70(6): 567.
- Benowitz, N. L., B. Herrera und P. Jacob 3rd (2004a). Mentholated cigarette smoking inhibits nicotine metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 310: 1208-1215.
- Benowitz, N. L., G. E. Swan, C. N. Lessov und P. Jacob 3rd (2004b). Oral

- contraceptives induce CYP2A6 activity and accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 75: 36.
- Bowman, E. R., L. B. Turnbull und H. McKennis Jr. (1959). Metabolism of nicotine in the human and excretion of pyridine compounds by smokers. *J Pharmacol Exp Ther.* 127: 92-95.
- Bowman, E.R. und H. McKennis Jr. (1962). Studies on the metabolism of (-)-cotinine in the human. *J Pharmacol Exp Ther.* 135: 306-311.
- Breslau, N., M. Kilbey und P. Andreski (1991). Nicotine dependence, major depression, and anxiety in young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 48(12): 1069-74.
- Breslau, N. (1995). Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behav Genet.* 25(2): 95-101.
- Brook, J. S., D. W. Brook und M. Whiteman (2000). The influence of maternal smoking during pregnancy on the toddler's negativity. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine.* 154(4):381-385.
- Brunnemann, K. D. und D. Hoffmann (1974). The pH of tobacco smoke. *Fd Cosmet Toxicol.* 12: 115-124.
- Byrd, G. D., K. M. Chang, J. M. Greene und J. D. DeBethizy (1992). Evidence for urinary excretion of glucuronide conjugates of nicotine, cotinine and trans-3'-hydroxycotinine in smokers. *Drug Metab Dispos.* 20: 192-197.
- Caldwell, W. S., J. M. Greene, G. D. Byrd, K. M. Chang, M. S. Uhrig, J. D. deBethizy, P. A. Crooks, B. S. Bhatti und R. M. Riggs (1992). Characterization of the glucuronide conjugate of cotinine: a previously unidentified major metabolite of nicotine in smokers' urine. *Chem Res Toxicol.* 5: 280-285.
- 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.
- CDC (Centers for Disease Control) (1993). Smoking cessation during previous year among adults—United States, 1990 and 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 42: 504-507.
- CDC (Center for Disease Control) (1993). Cigarette Smoking-Attributable Mortality and Years of Potential Life Lost – United States, 1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 42(33): 645-649.
- Chen, G. F., Y. M. Tang, B. Green, D. X. Lin, F. P. Guengerich, A. K. Daly, N. E. Caporaso und F. F. Kadlubar (1999). Low frequency of CYP2A6 gene polymorphism as revealed by a one-step polymerase chain reaction method. *Pharmacogenetics.* 9(3): 327-32.
- Clark, S. J., J. O. Warner und T. P. Dean (1994). Passive smoking amongst asthmatic children. Questionnaire or objective assessment? *Clin Exp Allergy.* 24(3): 276-80.
- Crawford, E. L., D. A. Weaver, J. P. DeMuth, C. M. Jackson, S. A. Khuder, M. W. Frampton, M. J. Utell, W. G. Thilly und J. C. Willey (1998). Measurement of cytochrome P450 2A6 and 2E1 gene expression in primary human bronchial epithelial cells. *Carcinogenesis.* 19(10): 1867-71.
- Crooks, P. A. und C. S. Godin (1988). N-Methylation of nicotine enantiomers by

- human liver cytosol. *J Pharm Pharmacol.* 40: 153-154.
- Crowley-Weber, C. L., K. Dvorakova, C. Crowley, H. Bernstein, C. Bernstein, H. Garewal und C. M. Payne (2003). Nicotine increases oxidative stress, activates NF-kappaB and GRP78, induces apoptosis and sensitizes cells to genotoxic/xenobiotic stresses by a multiple stress inducer, deoxycholate: relevance to colon carcinogenesis. *Chem Biol Interact.* 145(1): 53-66.
- Dani, J. A. und S. Heinemann (1996). Molecular and cellular aspects of nicotine abus. *Neuron.* 16(5): 905-908.
- Davidson, M., M. Epstein, R. Burt, C. Schaefer, G. Whitworth und A. McDonald (1998). Efficacy and safety of an over-the-counter transdermal nicotine patch as an aid for smoking cessation. *Arch Fam Med.* 7(6): 569-74.
- Dempsey, D. A., P. Jacob 3rd und N. L. Benowitz (2000). Nicotine metabolism and elimination kinetics in newborns. *Clin Pharmacol Ther.* 67: 458-465.
- Dempsey, D. A. und N. L. Benowitz (2001). Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Safety.* 24: 277-322.
- Dempsey, D. A., P. Jacob 3rd und N. L. Benowitz (2002). Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. *J Pharmacol Exp Ther.* 301: 594-598.
- Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (2000-2002). *Jahrbuch Sucht.*
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (2003). Tabakabhängigkeit. *Suchtmedizinische Reihe, Band 2.*
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (2003-2006). *Jahrbuch Sucht.*
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (2006). Daten und Fakten: Tabak., Nikotin., Substanzen: Tabak.
- Edwards, R. J., R. J. Price, P. S. Watts, A. B. Renwick, J. M. Tredger, A. R. Boobis und B. G. Lake (2003). Induction of cytochrome P450 enzymes in cultured precision-cut human liver slices. *Drug Metab Dispos.* 31: 282-288.
- Environmental Protection Agency (1993). Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. The report of the US Environmental Protection Agency. Washington DC, US Department of Health and Human Services, US Environmental Protection Agency.
- Esser, D. (2004). Genetische Bedingungen der Tabakabhängigkeit - der Einfluss eines Polymorphismus im Genort des CYP2A6 auf das Rauchverhalten. Inaugural-Dissertation. Universität Tübingen.
- Fang, M. A., P. J. Frost, A. Iida-Klein und T. J. Hahn (1991). Effects of nicotine on cellular function in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Bone.* 12(4) : 283-6.
- Fernandez-Salguero, P., S. M. Hoffman, S. Cholerton, H. Mohrenweiser, H. Raunio, A. Rautio, O. Pelkonen, J. D. Huang, W. E. Evans, J. R. Idle und et al. (1995). A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation: sequence of the human CYP2A genes and identification of variant CYP2A6 alleles. *Am J Hum Genet.* 57(3): 651-60.
- Fernandez, R., C. Lorrain und P. Zapata (2002). Acute ventilatory and circulatory reactions evoked by nicotine. Are they exciting or depressive. *Respiratory Physiology and Neurobiology.* 133(3): 173-82.
- Fiore, M. C., S. S. Smith, D. E. Jorenby und T. B. Baker (1994). The

- effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A metaanalysis. *Jama*. 271(24): 1940-7.
- Fowler, R. T. (1954). Redetermination of ionization constants of nicotine. *J Appl Chem*. 4: 449-452.
- Framework Convention Alliance on Tobacco Control (2005). Health Fact Sheets. Framework Convention on Tobacco Control (FCTC). Artikel 11: Verpackung und Etikettierung von Tabakerzeugnissen.
- Gori, G. B. und C. J. Lynch (1985). Analytical cigarette yields as predictors of smoke bioavailability. *Regul Toxicol Pharmacol*. 5: 314-326.
- Gori, G. B., N. L. Benowitz und C. J. Lynch (1986). Mouth versus deep airways absorption of nicotine in cigarette smokers. *Pharmacol Biochem Behav*. 25: 1181-1184.
- Gorrod, J. W. und A. R. Hibberd (1982). The metabolism of nicotine delta 1' 5' iminium ion in vivo and in vitro. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 7(4): 293-298.
- Grüsser, S. M., A. Heinz und H. Flor (2000). Standardized stimuli to assess drug craving and drug memory in addicts. *J Neural Transm*. 107: 715-720.
- Gu, D. F., L. J. Hinks, N. E. Morton und I. N. Day (2000). The use of long PCR to confirm three common alleles at the CYP2A6 locus and the relationship between genotype and smoking habit. *Ann Hum Genet*. 64(5): 383-90.
- Gullsten, H., J. A. Agundez, J. Benitez, E. Laara, J. M. Ladero, M. Diaz-Rubio, P. Fernandez-Salguero, F. Gonzalez, A. Rautio, O. Pelkonen und H. Raunio (1997). CYP2A6 gene polymorphism and risk of liver cancer and cirrhosis. *Pharmacogenetics*. 7(3): 247-50.
- Hadidi, H., K. Zahlse, J. R. Idle und S. Cholerton (1997). A single amino acid substitution (Leu160His) in cytochrome P450 CYP2A6 causes switching from 7-hydroxylation to 3-hydroxylation of coumarin. *Food Chem Toxicol*. 35(9): 903-7.
- Hariharan, M., T. VanNoord und J. F. Greden (1988). A high-performance liquid-chromatographic method for routine simultaneous determination of nicotine and cotinine in plasma. *Clin Chem*. 34(4): 724-9.
- 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.
- Heatherston, T. F., L. T. Kozlowski, R. C. Frecker und K. O. Fagerstrom (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 86(9): 1119-27.
- Hecht, S. S., S. G. Carmella und S. E. Murphy (1999). Effects of watercress consumption on urinary metabolites of nicotine in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 8: 907-913.
- Hecht, S. S., J. B. Hochalter, P. W. Villalta und S. E. Murphy (2000). 2'-Hydroxylation of nicotine by cytochrome P450 2A6 and human liver microsomes: formation of a lung carcinogen precursor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97: 12493-12497.
- Heeschen, C., J. J. Jang, M. Weis, A. Pathak, S. Kaji, R. S. Hu, P. S. Tsao, F.

- L. Johnson und J. P. Cooke (2001). Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med.* 7(7): 833-9.
- Henningfield, J. E., K. Miyasato und D. R. Jasinski (1985). Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *J Pharmacol Exp Ther.* 234(1): 1-12.
- Henningfield, J. E. und R. M. Keenan (1993). Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol.* 61: 743-750.
- Hoffman, S. M., D. R. Nelson und D. S. Keeney (2001). Organization, structure and evolution of the CYP2 gene cluster on human chromosome 19. *Pharmacogenetics.* 11(8): 687-98.
- Hughes, J. R., S. B. Gulliver, J. W. Fenwick, W. A. Valliere, K. Cruser, S. Pepper, P. Shea, L. J. Solomon und B. S. Flynn (1992). Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychol.* 11(5): 331-4.
- Hukkanen, J., P. Jacob 3rd und N. L. Benowitz (2005). Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 57(1): 79-115.
- Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee (2006). <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/> Zugriffsdatum: 20.06.2006.
- Hurt, R. D., L. C. Dale, K. P. Offord, I. T. Croghan, J. T. Hays und L. Gomez-Dahl (1995). Nicotine patch therapy for smoking cessation in recovering alcoholics. *Addiction.* 90(11): 1541-6.
- Inoue, K., H. Yamazaki und T. Shimada (2000). CYP2A6 genetic polymorphisms and liver microsomal coumarin and nicotine oxidation activities in Japanese and Caucasians. *Arch Toxicol.* 73(10-11): 532-9.
- Iskan, M., H. Rostami, T. Guray, O. Pelkonen und A. Rautio (1994). Interindividual variability of coumarin 7-hydroxylation in a Turkish population. *Eur J Clin Pharmacol.* 47(4): 315-8.
- Jaccard, J. und C. K. Wan (1996). LISREL approaches to interaction effects in multiple regression. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- Karow, T. und R. Lang-Roth (2004). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. S. 468.
- Keuthen, N. J., R. S. Niaura, B. Borrelli, M. Goldstein, J. DePue, C. Murphy, D. Gastriend, S. R. Reiter und D. Abrams (2000). Comorbidity, smoking behaviour and treatment outcome. *Psychotherapy Psychosomatic.* 69: 244-250.
- Kirby, G. M., G. Batist, L. Alpert, E. Lamoureux, R. G. Cameron und M. A. Alaoui-Jamali (1996). Overexpression of cytochrome P-450 isoforms involved in aflatoxin B1 bioactivation in human liver with cirrhosis and hepatitis. *Toxicol Pathol.* 24: 458-467.
- Kitagawa, K., N. Kunugita, T. Katoh, M. Yang und T. Kawamoto (1999). The significance of the homozygous CYP2A6 deletion on nicotine metabolism: a new genotyping method of CYP2A6 using a single PCR-RFLP. *Biochem Biophys Res Commun.* 262: 146-151.
- Kitagawa, K., N. Kunugita, M. Kitagawa und T. Kawamoto (2001). CYP2A6*6, a novel polymorphism in cytochrome p450 2A6, has a single amino acid substitution (R128Q) that inactivates enzymatic activity. *J Biol Chem.* 276: 17830-17835.
- Kiyotani, K., M. Fujieda, H. Yamazaki, T. Shimada, F. P. Guengerich, A. Parkinson, K. Nakagawa, T. Ishizaki und T. Kamataki (2002). Twenty one

- novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the CYP2A6 gene in Japanese and Caucasians. *Drug Metab Pharmacokin.* 17: 482-487.
- Kleinsasser, N. H., A. W. Sassen, M. P. Semmler R. Staudenmaier, U. A. Harréus und E. Richter (2005). Does nicotine add to carcinogenic strain of tobacco smoke? *HNO.* 54(5): 369-375.
- Kubota, T., C. Nakajima-Taniguchi, T. Fukuda, M. Funamoto, M. Maeda, E. Tange, R. Ueki, K. Kawashima, H. Hara, Y. Fujio und J. Azuma (2006). CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *Pharmacogenomics J.* 6(2): 115-9.
- Küttler, T. (2002). Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer. München, Jena. S. 85f, S. 595f.
- Kunze, U., A. Schmeiser-Rieder und R. Schoberberger (1998). European Medical Association Smoking or Health (EMASH)--consensus on smoking cessation: guidelines for physicians. *Soz Präventivmed.* 43(3): 167-72.
- Kyerematen, G. A., M. L. Morgan, B. Chattopadhyay, J. D. DeBethizy und E. S. Vesell (1990). Disposition of nicotine and eight metabolites in smokers and nonsmokers: identification in smokers of two metabolites that are longer lived than cotinine. *Clin Pharmacol Ther.* 48: 641-651.
- Kyerematen, G. A. und E. S. Vesell (1991). Metabolism of nicotine. *Drug Met Rev.* 23: 3-41.
- Leonard, S. und D. Bertrand (2001). Neuronal nicotinic receptors: from structure to function. *Nicotine Tob Res.* 3: 203-223.
- Lindstrom, J. (1997). Nicotinic acetylcholine receptors in health and disease. *Mol Neurobiol.* 15: 193-222.
- Louis, E., V. Michel, J. P. Hugot, C. Reenaers, F. Fontaine, M. Delforge, F. El Yafi, J. F. Colombel und J. Belaiche (2003). Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *GUT.* 52: 552-557.
- Luck, W., H. Nau, R. Hansen und R. Steldinger (1985). Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev Pharmacol Ther.* 8: 384-395.
- Lüllmann, H., K. Mohr und M. Wehling (2003). Pharmakologie und Toxikologie. Thieme. Stuttgart, New York. S. 92, S. 533ff.
- Madan, A., R. A. Graham, K. M. Carroll, D. R. Mudra, L. A. Burton, L. A. Krueger, A. D. Downey, M. Czerwinski, J. Forster, M. D. Ribadeneira, et al. (2003). Effects of prototypical microsomal enzyme inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 31: 421-431.
- 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.
- McKennis Jr., H., L. B. Turnbull und E. R. Bowman (1963a). N-Methylation of nicotine and cotinine in vivo. *J Biol Chem.* 238: 719-723.
- McKennis Jr., H., L. B. Turnbull, E. R. Bowman und E. Tamaki (1963b). The synthesis of hydroxycotinine and studies on its structure. *J Org Chem.*

- 28: 383-387.
- Messina, E. S., R. F. Tyndale und E. M. Sellers (1997). A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 282(3): 1608-14.
- Meyer, V. R. (2004). Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie. Wiley-VCH. Weinheim. S. 9.
- Miller, N. S. und J. A. Cocomores (1993). Nicotine dependence: Diagnosis, chemistry, and pharmacologic treatments. *Pediatr Rev.* 14: 275-279.
- Molander, L., A. Hansson, E. Lunell, L. Alainenaho, M. Hoffmann und R. Larsson (2000a). Pharmacokinetics of nicotine in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther.* 68: 250-260.
- Molander, L., E. Lunell und K. O. Fagerstrom (2000b). Reduction of tobacco withdrawal symptoms with a sublingual nicotine tablet: a placebo controlled study. *Nicotine Tob Res.* 2(2): 187-91.
- Molander, L., A. Hansson und E. Lunell (2001a). Pharmacokinetics of nicotine in healthy elderly people. *Clin Pharmacol Ther.* 69: 57-65.
- Molander, L. und E. Lunell (2001b). Pharmacokinetic investigation of a nicotine sublingual tablet. *Eur J Clin Pharmacol.* 56(11): 813-9.
- 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.
- Murphy, P. J. (1973). Enzymatic oxidation of nicotine to nicotine 1'(5') iminium ion. A newly discovered intermediate in the metabolism of nicotine. *J Biol Chem.* 248(8): 2796-800.
- Murphy, S. E., L. M. Johnson und D. A. Pullo (1999). Characterization of multiple products of cytochrome P450 2A6-catalyzed cotinine metabolism. *Chem Res Toxicol.* 12(7): 639-45.
- Mutschler, E., G. Geisslinger, H. K. Kroemer und M. Schäfer-Korting (2001). Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart. S. 41f.
- Nakajima, M., T. Yamamoto, K. Nunoya, T. Yokoi, K. Nagashima, K. Inoue, Y. Funae, N. Shimada, T. Kamataki und Y. Kuroiwa (1996a). Characterization of CYP2A6 involved in 3'-hydroxylation of cotinine in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 277(2): 1010-5.
- Nakajima, M., T. Yamamoto, K. Nunoya, T. Yokoi, K. Nagashima, K. Inoue, Y. Funae, N. Shimada, T. Kamataki und Y. Kuroiwa (1996b). Role of human cytochrome P4502A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metab Dispos.* 24(11): 1212-7.
- Nakajima, M., S. Yamagishi, H. Yamamoto, T. Yamamoto, Y. Kuroiwa und T. Yokoi (2000). Deficient cotinine formation from nicotine is attributed to the whole deletion of the CYP2A6 gene in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 67(1): 57-69.
- Nakajima, M., J. T. Kwon, N. Tanaka, T. Zenta, Y. Yamamoto, H. Yamamoto, H. Yamazaki, T. Yamamoto, Y. Kuroiwa und T. Yokoi (2001). Relationship between interindividual differences in nicotine metabolism and CYP2A6 genetic polymorphism in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 69(1): 72-8.
- Nakajima, M., Y. Kuroiwa und T. Yokoi (2002). Interindividual differences in

- nicotine metabolism and genetic polymorphisms of human CYP2A6. *Drug Metab Rev.* 34: 865-877.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA) (1998). Facts about Nicotine and Tobacco Products. *NIDA Notes*. Volume 13, Number 3.
- Nelson, D. (2005). Cytochrome P450 Homepage. 26.08.2005.
<http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html>
- NIDA (2006). NIDA Research Report – Tobacco Addiction. *NIH Publication No. 06-4342, Printed 1998, Reprinted 2001, Revised 2006*.
- Neurath, G. B., M. Dunger, D. Orth und F. G. Pein (1987). Trans- 3'-hydroxycotinine as a main metabolite in urine of smokers. *Int Arch Occup Environ Health.* 59: 199-201.
- Neurath, G. B. (1994). Aspects of the oxidative metabolism of nicotine. *Clin Investig.* 72: 190-195.
- Newcomb, P. A. und P. P. Carbone (1992). The health consequences of smoking cancer. *Med Clin North Am.* 76(2): 305-31.
- Niemela, O., S. Parkkila, R. O. Juvonen, K. Viitala, H. V. Gelboin und M. Pasanen (2000). Cytochromes P450 2A6, 2E1 and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Hepatol.* 33: 893-901.
- Nunoya, K., T. Yokoi, K. Kimura, K. Inoue, T. Kodama, M. Funayama, K. Nagashima, Y. Funae, C. Green, M. Kinoshita, et al. (1998). A new deleted allele in the human cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) gene found in individuals showing poor metabolic capacity to coumarin and (+)-cis-3,5-dimethyl-2-(3-pyridyl)thiazolidin-4-one hydrochloride (SM-12502). *Pharmacogenetics.* 8: 239-249.
- Ortner, R., S. D. Schindler, P. Kraigher, A. Mendelson und G. Fischer (2002). Women addicted to nicotine. *Archives of women mental health.* 4(4): 103-109.
- Oscarson, M., H. Gullsten, A. Rautio, M. L. Bernal, B. Sinues, M. L. Dahl, J. H. Stengard, O. Pelkonen, H. Raunio und M. Ingelman-Sundberg (1998). Genotyping of human cytochrome P450 2A6 (CYP2A6), a nicotine C-oxidase. *FEBS Lett.* 438(3): 201-5.
- Oscarson, M., R. A. McLellan, H. Gullsten, J. A. Agundez, J. Benitez, A. Rautio, H. Raunio, O. Pelkonen und M. Ingelman-Sundberg (1999a). Identification and characterization of novel polymorphisms in the CYP2A6 locus: implications for nicotine metabolism. *FEBS Lett.* 460: 321-327.
- Oscarson, M., R. A. McLellan, H. Gullsten, Q. Y. Yue, M. A. Lang, M. L. Bernal, B. Sinues, A. Hirvonen, H. Raunio, O. Pelkonen, et al. (1999b). Characterization and PCR-based detection of a CYP2A6 gene deletion found at a high frequency in a Chinese population. *FEBS Lett.* 448: 105-110.
- Oscarson, M., R. A. McLellan, V. Asp, M. Ledesma, M. L. Ruiz, B. Sinues, A. Rautio und M. Ingelman-Sundberg (2002). Characterization of a novel CYP2A7/CYP2A6 hybrid allele (CYP2A6*12) that causes reduced CYP2A6 activity. *Hum Mutat.* 20(4): 275-83.
- Palmer, C. N., P. J. Coates, S. E. Davies, E. A. Shephard und I. R. Phillips (1992). Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival

- material. *Hepatology*. 16: 682-687.
- Pankow, J. F. (2001). A consideration of the role of gas/particle partitioning in the deposition of nicotine and other tobacco smoke compounds in the respiratory tract. *Chem Res Toxicol*. 14: 1465-1481.
- Pastrakuljic, A., R. Schwartz, C. Simone, L. O. Derewlany, B. Knie und G. Koren (1998). Transplacental transfer and biotransformation studies of nicotine in the human placental cotyledon perfused in vitro. *Life Sci*. 63: 2333-2342.
- Patten, C. J., T. J. Smith, M. J. Friesen, R. E. Tynes, C. S. Yang und S. E. Murphy (1997). Evidence for cytochrome P450 2A6 and 3A4 as major catalysts for N'-nitrosonornicotine alpha-hydroxylation by human liver microsomes. *Carcinogenesis*. 18(8): 1623-30.
- Pelkonen, O., E. A. Sotaniemi und J. T. Ahokas (1985). Coumarin 7-hydroxylase activity in human liver microsomes. Properties of the enzyme and interspecies comparisons. *Br J Clin Pharmacol*. 19(1): 59-66.
- Pelkonen, O., A. Rautio, H. Raunio und M. Pasanen (2000). CYP2A6: a human coumarin 7-hydroxylase. *Toxicology*. 144: 139-147.
- Pianezza, M. L., E. M. Sellers und R. F. Tyndale (1998). Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature*. 393(6687): 750.
- Pidoplichko, V. I., M. DeBiasi, J. T. Williams und J. A. Dani (1997). Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature*. 390:401-404.
- Pitarque, M., O. von Richter, B. Oke, H. Berkkan, M. Oscarson und M. Ingelman-Sundberg (2001). Identification of a single nucleotide polymorphism in the TATA box of the CYP2A6 gene: impairment of its promoter activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 284: 455-460.
- Rae, J. M., M. D. Johnson, M. E. Lippman und D. A. Flockhart (2001). Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *J Pharmacol Exp Ther*. 299: 849-857.
- Rao, Y., E. Hoffmann, M. Zia, L. Bodin, M. Zeman, E. M. Sellers und R. F. Tyndale (2000). Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. *Mol Pharmacol*. 58(4): 747-55.
- Raunio, H., R. Juvonen, M. Pasanen, O. Pelkonen, P. Paakko und Y. Soini (1998). Cytochrome P4502A6 (CYP2A6) expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 27: 427-432.
- Raunio, H., A. Rautio, H. Gullsten und O. Pelkonen (2001). Polymorphisms of CYP2A6 and its practical consequences. *Br J Clin Pharmacol*. 52(4): 357-63.
- Rautio, A., H. Kraul, A. Kojo, E. Salmela und O. Pelkonen (1992). Interindividual variability of coumarin 7-hydroxylation in healthy volunteers. *Pharmacogenetics*. 2(5): 227-33.
- Robert Koch-Institut (2006). A. Schulze, T. Lampert. Bundes-Gesundheitssurvey: Soziale Unterschiede im Rauchverhalten und in der Passivrauchbelastung in Deutschland. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*.

- Schoedel, K. A., E. B. Hoffmann, Y. Rao, E. M. Sellers und R. F. Tyndale (2004). Ethnic variation in CYP2A6 and association of genetically slow nicotine metabolism and smoking in adult Caucasians. *Pharmacogenetics*. 14(9): 615-26.
- Schuh, L. M., K. J. Schuh und J. E. Henningfield (1996). Pharmacologic determinants of tobacco dependence. *AM J Ther*. 3(5): 335-341.
- Seaton, M. J., E. S. Vesell, H. Luo und E. M. Hawes (1993). Identification of radiolabeled metabolites of nicotine in rat bile. Synthesis of S-(-)-nicotine N-glucuronide and direct separation of nicotine-derived conjugates using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 621: 49-53.
- Sellers, E. M., H. L. Kaplan und R. F. Tyndale (2000). Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's bioavailability and decreases smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 68(1): 35-43.
- Sensabaugh, A. J. und R. H. Cundiff (1967). A new technique for determining the pH of whole tobacco smoke. *Tobacco Sci*. 164: 28-33.
- Sherman, C. B. (1992). Health consequences of cigarette smoking. Pulmonary diseases. *Med Clin North Am*. 76(2): 355-75.
- Shimada, T., H. Yamazaki und F. P. Guengerich (1996). Ethnic-related differences in coumarin 7-hydroxylation activities catalyzed by cytochrome P4502A6 in liver microsomes of Japanese and Caucasian populations. *Xenobiotica*. 26(4): 395-403.
- Shulgin, A. T., P. Jacob 3rd, N. L. Benowitz und D. Lau (1987). Identification and quantitative analysis of cotinine-N-oxide in human urine. *J Chromatogr*. 423: 365-372.
- Singleton, E. G., L. M. Anderson und 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.
- Soloway, S. B. (1976). Naturally occurring insecticides. *Environ Health Perspect*. 14: 109-117.
- Spracklin, D. K., K. E. Thummel und E. D. Kharasch (1996). Human reductive halothane metabolism in vitro is catalyzed by cytochrome P450 2A6 and 3A4. *Drug Metab Dispos*. 24(9): 976-83.
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2006). 305 Mill. Zigaretten werden pro Tag geraucht. *Pressemitteilung Nr. 238 vom 30.05.2005*.
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2006). 2004: Fast 40 000 Menschen starben an Lungenkrebs. *Pressemitteilung Nr. 216 vom 29.05.2006*.
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2007). 2006 wurden Tabakwaren im Wert von 23 Milliarden Euro versteuert. *Pressemitteilung Nr. 024 vom 16.01.2007*.
- Stolerman, I. P. und M. J. Jarvis (1995). The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology (Berl)*. 117(1): 2-10; discussion 14-20.
- Su, T., J. J. Sheng, T. W. Lipinkas und X. Ding (1996). Expression of CYP2A genes in rodent and human nasal mucosa. *Drug Metab Dispos*. 24(8): 884-90.
- Su, T., Z. Bao, Q. Y. Zhang, T. J. Smith, J. Y. Hong und X. Ding (2000). Human cytochrome P450 CYP2A13: predominant expression in the respiratory tract and its high efficiency metabolic activation of a tobacco-specific

- carcinogen, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Cancer Res.* 60(18): 5074-9.
- Suter, P. M., A. Spitzbarth, K. Gautschi, L. Erdmenger, D. J. Vonderschmitt und W. Vetter (1995). Cotinine - a useful biomarker for tobacco use? *Schweiz Rundsch Med Prax.* 84(29-30): 821-5.
- Svensson, C. K. (1987). Clinical pharmacokinetics of nicotine. *Clin Pharmacokin.* 12: 30-40.
- Swan, G. E., N. L. Benowitz, C. N. Lesov, P. Jacob 3rd, R. F. Tyndale und K. Wilhelmsen (2005). Nicotine metabolism: the impact of CYP2A6 on estimates of additive genetic influence. *Pharmacogenet Genomics.* 15(2): 115-25.
- Tan, W., G. F. Chen, D. Y. Xing, C. Y. Song, F. F. Kadlubar und D. X. Lin (2001). Frequency of CYP2A6 gene deletion and its relation to risk of lung and esophageal cancer in the Chinese population. *Int J Cancer.* 95(2): 96-101.
- Tiffany, S. T. und D. J. Drobes (1991). The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *Br J Addict.* 86(11): 1467-76.
- 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.
- Tomizawa, M. und J. E. Casida (2003). Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Annu Rev Entomol.* 48: 339-364.
- Tutka, P., J. Mosiewicz und M. Wielosz (2005). Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacol Rep.* 57(2): 143-53.
- Tyndale, R. F. und E. M. Sellers (2002). Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. *Ther Drug Monit.* 24: 163-171.
- US DHHS (U.S. Department of Health and Human Services) (1988). The health consequences of smoking: Nicotine addiction. A Report of the Surgeon General. Rockville, MD. Public Health Service. Center for Disease Control. DHHS Publication No. (CDC) 88-8406.
- US DHHS (U.S. Department of Health and Human Services) (2000). Reducing tobacco use: a report of the surgeon general. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA.
- Von Richter, O., M. Pitarque, C. Rodriguez-Antona, A. Testa, R. Mantovani, M. Oscarson und M. Ingelman-Sundberg (2004). Polymorphic NF-Y dependent regulation of human nicotine C-oxidase (CYP2A6). *Pharmacogenetics.* 14: 369-379.
- West, R., P. Hajek, J. Foulds, F. Nilsson, S. May und A. Meadows (2000). A comparison of the abuse liability and dependence potential of nicotine patch, gum, spray and inhaler. *Psychopharmacology (Berl).* 149: 198-202.
- Westman, E. C. (1995). Does smokeless tobacco cause hypertension? *South Med J.* 88: 716-720.
- Westman, E. C., F. M. Behm und J. E. Rose (1996). Dissociating the nicotine and airway sensory effects of smoking. *Pharmacol Biochem Behav.*

- 53(2): 309-15.
- World Health Organization (WHO) (2002). Tobacco smoking and Tobacco smoke. IARC Monographs. www.iarc.fr/
- WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg (2006). Frauen und Rauchen.
- WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg (2006). Tabakkonsum in Deutschland.
- WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg (2006). Tabakkontrolle.
- World Health Organization (2006). 10 facts on tobacco and second-hand smoke.
- World Health Organization Regional Office for Europe (2006). Country Profiles/Germany/Smoking prevalence in adults (%); Smoking prevalence in young people (%).
- World Health Organization Regional Office for Western Pacific (2005). The facts about smoking and health, 30 May 2006., Smoking Statistics, 28 May 2002.
- Wright, S. C., J. Zhong, H. Zheng und J. W. Larrick (1993). Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion. *FASEB J.* 7(11): 1045-51.
- Xu, C., Y. S. Rao, B. Xu, E. Hoffmann, J. Jones, E. M. Sellers und R. F. Tyndale (2002). An in vivo pilot study characterizing the new CYP2A6*7, *8 and *10 alleles. *Biochem Biophys Res Commun.* 290: 318-324.
- Yamano, S., J. Tatsuno und F. J. Gonzalez (1990). The CYP2A3 gene product catalyzes coumarin 7-hydroxylation in human liver microsomes. *Biochemistry.* 29(5): 1322-9.
- Yamazaki, H., K. Inoue, M. Hashimoto und T. Shimada (1999). Roles of CYP2A6 and CYP2B6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *Arch Toxicol.* 73(2): 65-70.
- Yildiz, D. (2004). Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol.* 43(6): 619-32.
- Yoshida, R., M. Nakajima, Y. Watanabe, J. T. Kwon und T. Yokoi (2002). Genetic polymorphisms in human CYP2A6 gene causing impaired nicotine metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 54(5): 511-7.
- Yoshida, R., M. Nakajima, K. Nishimura, S. Tokudome, J. T. Kwon und T. Yokoi (2003). Effects of polymorphism in promoter region of human CYP2A6 gene (CYP2A6*9) on expression level of messenger ribonucleic acid and enzymatic activity in vivo and in vitro. *Clin Pharmacol Ther.* 74: 69-76.
- Zevin, S., P. Jacob 3rd und N. L. Benowitz (1997). Cotinine effects on nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 61(6): 649-54.
- Zevin, S., S. G. Gourlay und N. L. Benowitz (1998). Clinical pharmacology of nicotine. *Clin Dermatol.* 16: 557-564.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die mir hilfreich, tatkräftig und ermutigend zur Seite gestanden haben:

Allen voran Herrn Prof. Dr. Anil Batra für die Überlassung des Themas, für die freundliche und gute Betreuung, die konstruktiven Anregungen und die unglaublich schnellen Antworten auf alle Fragen.

Frau Marina Kaiser für die tatkräftige Hilfe an den Studientagen, Frau Martina Schröter und Frau Iris Torchalla, die mir bei der Probandenrekrutierung geholfen haben.

Herrn Dr. Farger, Frau Stransky und allen im Labor, die an der Analyse der Proben beteiligt waren.

Frau Susan Collins, Ph.D., für die freundliche und kompetente Betreuung und Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die guten und prompten Ratschläge und Ermutigungen beim Fertigstellen dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. Klaus Mörike für die gute Beratung in pharmakokinetischen und statistischen Fragen.

Meiner Familie und meiner Verlobten Eva Aebert danke ich ganz besonders für die Unterstützung und ihren Beitrag am Gelingen dieser Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Oliver Frank Banner
Geburtsdatum: 27. 02. 1980
Geburtsort: Reutlingen
Familienstand: Ledig
Eltern: Gabrielle Banner, geb. Bleher
Frank Banner
Geschwister: Marc Banner

Schulischer Werdegang

1986 - 1990 Grundschule Bad Urach
1990 - 1997 Graf-Eberhard-Gymnasium Bad Urach
1997 - 1998 Dominican High School, White Fish Bay, Wisconsin, USA
1998 - 2000 Graf-Eberhard-Gymnasium Bad Urach

Zivildienst

2000 - 2001 OP-Springer, Ermstarklinik Bad Urach

Hochschulausbildung

2001 - 2003 Studium der Humanmedizin, Vorklinisches Studium, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
2003 - 2008 Studium der Humanmedizin, Klinisches Studium, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Praktisches Jahr

1. Tertial Hand-, Plastische-, Rekonstruktive- und Verbrennungs-Chirurgie, BG Unfallklinik Tübingen
2. Tertial Chirurgie, Lehrkrankenhaus Böblingen-Sindelfingen
3. Tertial Innere Medizin, Lehrkrankenhaus Böblingen-Sindelfingen

Prüfungen

22.05.1998 High School Abschluss, Dominican High School, White Fish Bay, Wisconsin, USA
30.06.2000 Abitur
11.09.2003 Ärztliche Vorprüfung
29.04.2008 Ärztliche Prüfung (2. Staatsexamen)

Dissertation

2005 - 2008 Untersuchung der Nikotinkinetik in Abhängigkeit von biologischen und rauchanamnestischen Variablen

Prof. Dr. Anil Batra, Leitender Oberarzt
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Tübingen